Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 4A

Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 06.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 38
Abkürzungsverzeichnis 49
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 53
4.2 Methodik 64
4.2.1 Fragestellung 64
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 70
4.2.3 Informationsbeschaffung 75
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 75
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 77
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 78
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 78
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 81
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 81
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 82
4.2.5.3 Meta-Analysen 94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 95
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 96
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 103
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 103
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 106
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 109
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 113
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 138
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 140
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 143
4.3.1.3.1.1 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% (Erhaltungs-Phase)) – RCT 144
4.3.1.3.1.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) – RCT 165

4.3.1.3.1.3 QOLIE-31-P – RCT 182
4.3.1.3.1.4 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) – RCT 347
4.3.1.3.1.5 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% (Erhaltungs-Phase)) – RCT 367
4.3.1.3.1.6 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% (Erhaltungs-Phase)) – RCT 391
4.3.1.3.1.7 Gesamtmortalität – RCT 412
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT 417
4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT 434
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT 452
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – RCT 469
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – RCT 487
4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse: Ataxie– RCT 505
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit – RCT 518
4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen – RCT 535
4.3.1.3.1.16 Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen – RCT 552
4.3.1.3.1.17 Unerwünschte Ereignisse: Diplopie – RCT 569
4.3.1.3.1.18 Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – RCT 586
4.3.1.3.1.19 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – RCT 604
4.3.1.3.1.20 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT 621
4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse: Aggression – RCT 638
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 655
4.3.1.3.2.1 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT 656
4.3.1.3.2.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT – Subgruppenanalyse 676
4.3.1.3.2.3 QOLIE-31-P – Subgruppenanalyse - RCT 676
4.3.1.3.2.4 Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT 716

4.3.1.3.2.5 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT ... 736
4.3.1.3.2.6 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT ... 756
4.3.1.3.2.7 Gesamtmortalität – RCT ... 775
4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT ... 776
4.3.1.3.2.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT ... 796
4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse – RCT ... 816
4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – Subgruppenanalyse – RCT ... 836
4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – Subgruppenanalyse – RCT ... 856
4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse: Ataxie – Subgruppenanalyse – RCT ... 876
4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit – Subgruppenanalyse – RCT 876
4.3.1.3.2.15 Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen – Subgruppenanalyse – RCT ... 895
4.3.1.3.2.16 Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen – Subgruppenanalyse – RCT ... 896
4.3.1.3.2.17 Unerwünschte Ereignisse: Diplopie – Subgruppenanalyse – RCT ... 916
4.3.1.3.2.18 Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – Subgruppenanalyse – RCT ... 916
4.3.1.3.2.19 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – Subgruppenanalyse – RCT ... 916
4.3.1.3.2.20 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – Subgruppenanalyse – RCT ... 936
4.3.1.3.2.21 Unerwünschte Ereignisse: Aggression – Subgruppenanalyse – RCT ... 936
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 937
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 941
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 941
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 941
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 941
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 942
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 942
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 945
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 945
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 945

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 945
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 946
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 946
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 947
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 948
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 948
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 948
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 948
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 948
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 949
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 949
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 950
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 950
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 954
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 974
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 974
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 974
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 974
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 975
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 975
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 976
4.7 Referenzliste 977
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 991
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 996
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 999
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 1001
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1005
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1064

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit) 59

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit..... 60

Tabelle 4-3: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit) 61

Tabelle 4-4: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit..... 62

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 105

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 120

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 123

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-14: Operationalisierung der 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% (Erhaltungs-Phase)) 144

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-16: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-17: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 150

Tabelle 4-18: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 154

Tabelle 4-19: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 158

Tabelle 4-20: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 162

Tabelle 4-21: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) 165

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 168

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 170

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 174

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 176

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 180

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Lebensqualität anhand QOLIE-31-P 182

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-30: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 185

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 186

Tabelle 4-32: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 189

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studievisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 190

Tabelle 4-34: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 193

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 194

Tabelle 4-36: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 197

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 198

Tabelle 4-38: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 201

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 202

Tabelle 4-40: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 205

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten

Studienvisiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 206

Tabelle 4-42: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 209

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 210

Tabelle 4-44: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 213

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 214

Tabelle 4-46: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 217

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 218

Tabelle 4-48: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 221

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 222

Tabelle 4-50: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 225

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 225

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 226

Tabelle 4-53: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 229

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 229

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basiernd auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 230

Tabelle 4-56: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 233

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 233

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 234

Tabelle 4-59: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 237

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 237

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 238

Tabelle 4-62: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 241

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag

Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 241

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 242

Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 245

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 245

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 246

Tabelle 4-68: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 249

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 249

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 250

Tabelle 4-71: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 253

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 253

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen

gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 254

Tabelle 4-74: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 257

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 257

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 258

Tabelle 4-77: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 261

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31- Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 261

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 262

Tabelle 4-80: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 266

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 267

Tabelle 4-82: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 270

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 271

Tabelle 4-84: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 274

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 275

Tabelle 4-86: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 278

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 279

Tabelle 4-88: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 282

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 283

Tabelle 4-90: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 286

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 287

Tabelle 4-92: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 290

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 291

Tabelle 4-94: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation

mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 294

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 295

Tabelle 4-96: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 298

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierendt auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 299

Tabelle 4-98: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 302

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 303

Tabelle 4-100: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 306

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 306

Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 307

Tabelle 4-103: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 310

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 310

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT-FAS)..... 311

Tabelle 4-106: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 314

Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 314

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 315

Tabelle 4-109: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 318

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 318

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 319

Tabelle 4-112: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 322

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 322

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 323

Tabelle 4-115: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 326

Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 326

Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 327

Tabelle 4-118: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 330

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 330

Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 331

Tabelle 4-121: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 334

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 334

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Veränderung des Wert der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 335

Tabelle 4-124: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 338

Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag

Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 338

Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 339

Tabelle 4-127: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 342

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 342

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS). 343

Tabelle 4-130: Operationalisierung der 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) 347

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 349

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 353

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 357

Tabelle 4-135: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 360

Tabelle 4-136: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 364

Tabelle 4-137: Operationalisierung 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% (Erhaltungs-Phase)) 367

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 367

Tabelle 4-139: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 370

Tabelle 4-140: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 375

Tabelle 4-141: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 379

Tabelle 4-142: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 384

Tabelle 4-143: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend

aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 388

Tabelle 4-144: Operationalisierung der 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% (Erhaltungs-Phase)) 391

Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Tabelle 4-146: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 394

Tabelle 4-147: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 398

Tabelle 4-148: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 402

Tabelle 4-149: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 405

Tabelle 4-150: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 409

Tabelle 4-151: Operationalisierung von Gesamtmortalität 412

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - vollständige Studienpopulation 414

Tabelle 4-154: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt 417

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 419
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 421
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien..... 425
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse..... 427
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse..... 431
Tabelle 4-161: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt..... 434
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 437
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 440
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien..... 444
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse..... 446
Tabelle 4-167: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose >120 Monate), gepoolte Analyse 450
Tabelle 4-168: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten 452
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 452
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 454
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse..... 456

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 460

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 462

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate),gepoolte Analyse 466

Tabelle 4-175: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Schwindel 469

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 469

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 471

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 473

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 477

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 479

Tabelle 4-181: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 482

Tabelle 4-182: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 483

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 484

Tabelle 4-184: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz 487

Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 487

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 489

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 491

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ... 495

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse ... 497

Tabelle 4-190: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse ... 500

Tabelle 4-191: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse ... 501

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse ... 502

Tabelle 4-193: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Ataxie ... 505

Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 505

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation ... 507

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse ... 509

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ... 511

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ... 513

Tabelle 4-199: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse ... 514

Tabelle 4-200: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse ... 515

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse ... 516

Tabelle 4-202: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit ... 518

Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 518

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 520
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 522
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 526
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 528
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 532
Tabelle 4-209: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen 535
Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 535
Tabelle 4-211: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 537
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 539
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 543
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 545
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 549
Tabelle 4-216: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen 552
Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 552
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 554
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 556
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 560

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 562

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 566

Tabelle 4-223: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Diplopie 569

Tabelle 4-224: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 569

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 571

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 573

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 577

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 579

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 583

Tabelle 4-230: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen . 586

Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 586

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 588

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 590

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 594

Tabelle 4-235: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 596

Tabelle 4-236: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 599

Tabelle 4-237: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 600

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 601

Tabelle 4-239: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze 604

Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 604

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 606

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 608

Tabelle 4-243: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 612

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 614

Tabelle 4-245: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 618

Tabelle 4-246: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten 621

Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 621

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 623

Tabelle 4-249: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 625

Tabelle 4-250: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 629

Tabelle 4-251: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 631

Tabelle 4-252: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 635

Tabelle 4-253: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aggression 638

Tabelle 4-254: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aggression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 638

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation 640

Tabelle 4-256: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse 642

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien 646

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse 648

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse 652

Tabelle 4-260: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 656

Tabelle 4-261: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 657

Tabelle 4-262: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 659

Tabelle 4-263: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 661

Tabelle 4-264: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 663

Tabelle 4-265: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 666

Tabelle 4-266: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 667

Tabelle 4-267: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 669

Tabelle 4-268: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 671

Tabelle 4-269: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 673

Tabelle 4-270: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 677

Tabelle 4-271: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 680

Tabelle 4-272: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 681

Tabelle 4-273: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 684

Tabelle 4-274: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 685

Tabelle 4-275: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 687

Tabelle 4-276: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 688

Tabelle 4-277: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite für die gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo) basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 690

Tabelle 4-278: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 696

Tabelle 4-279: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 699

Tabelle 4-280: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 700

Tabelle 4-281: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 703

Tabelle 4-282: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 704

Tabelle 4-283: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 707

Tabelle 4-284: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)..... 708

Tabelle 4-285: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite für die gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo) basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS) 710

Tabelle 4-286: Interaktions-p-Werte für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 716

Tabelle 4-287: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 717

Tabelle 4-288: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 719

Tabelle 4-289: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 721

Tabelle 4-290: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 723

Tabelle 4-291: Interaktions-p-Werte für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 726

Tabelle 4-292: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 727

Tabelle 4-293: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 729

Tabelle 4-294: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 731

Tabelle 4-295: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 733

Tabelle 4-296: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 736

Tabelle 4-297: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 737

Tabelle 4-298: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 739

Tabelle 4-299: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 741

Tabelle 4-300: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 743

Tabelle 4-301: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 746

Tabelle 4-302: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 747

Tabelle 4-303: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 749

Tabelle 4-304: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 751

Tabelle 4-305: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 753

Tabelle 4-306: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 756

Tabelle 4-307: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 757

Tabelle 4-308: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 759

Tabelle 4-309: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 761

Tabelle 4-310: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 763

Tabelle 4-311: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 766

Tabelle 4-312: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 767

Tabelle 4-313: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 769

Tabelle 4-314: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 771

Tabelle 4-315: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 773

Tabelle 4-316: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 776

Tabelle 4-317: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 777

Tabelle 4-318: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 779

Tabelle 4-319: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 781

Tabelle 4-320: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 783

Tabelle 4-321: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 786

Tabelle 4-322: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 787

Tabelle 4-323: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 789

Tabelle 4-324: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 791

Tabelle 4-325: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 793

Tabelle 4-326: Interaktions-p-Werte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 796

Tabelle 4-327: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 797

Tabelle 4-328: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 799

Tabelle 4-329: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 801

Tabelle 4-330: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 803

Tabelle 4-331: Interaktions-p-Werte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 806

Tabelle 4-332: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 807

Tabelle 4-333: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 809

Tabelle 4-334: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 811

Tabelle 4-335: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 813

Tabelle 4-336: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 816

Tabelle 4-337: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 817

Tabelle 4-338: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 819

Tabelle 4-339: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 821

Tabelle 4-340: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 823

Tabelle 4-341: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 826

Tabelle 4-342: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 827

Tabelle 4-343: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 829

Tabelle 4-344: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 831

Tabelle 4-345: Ergebnisse für die Subgruppen für für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 833

Tabelle 4-346: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 836

Tabelle 4-347: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 837

Tabelle 4-348: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 839
Tabelle 4-349: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 841
Tabelle 4-350: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 843
Tabelle 4-351: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 846
Tabelle 4-352: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 847
Tabelle 4-353: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 849
Tabelle 4-354: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 851
Tabelle 4-355: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 853
Tabelle 4-356: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 856
Tabelle 4-357: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 857
Tabelle 4-358: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 859
Tabelle 4-359: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 861
Tabelle 4-360: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 863
Tabelle 4-361: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 866
Tabelle 4-362: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 867
Tabelle 4-363: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 869
Tabelle 4-364: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 871

Tabelle 4-365: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 873

Tabelle 4-366: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 876

Tabelle 4-367: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 877

Tabelle 4-368: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 879

Tabelle 4-369: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 881

Tabelle 4-370: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 883

Tabelle 4-371: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 886

Tabelle 4-372: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 887

Tabelle 4-373: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 889

Tabelle 4-374: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 891

Tabelle 4-375: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 893

Tabelle 4-376: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 896

Tabelle 4-377: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 897

Tabelle 4-378: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 899

Tabelle 4-379: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 901

Tabelle 4-380: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 903

Tabelle 4-381: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 906

Tabelle 4-382: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 907

Tabelle 4-383: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 909

Tabelle 4-384: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 911

Tabelle 4-385: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) . 913

Tabelle 4-386: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 916

Tabelle 4-387: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 917

Tabelle 4-388: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 919

Tabelle 4-389: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 921

Tabelle 4-390: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel 923

Tabelle 4-391: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 926

Tabelle 4-392: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 927

Tabelle 4-393: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 929

Tabelle 4-394: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 931

Tabelle 4-395: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien) 933

Tabelle 4-396: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit) 937

Tabelle 4-397: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit 938

Tabelle 4-398: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit) ... 939

Tabelle 4-399: Ergebnisse post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit 940
Tabelle 4-400: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 942
Tabelle 4-401: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 942
Tabelle 4-402: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 943
Tabelle 4-403: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 943
Tabelle 4-404: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 944
Tabelle 4-405: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 946
Tabelle 4-406: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 946
Tabelle 4-407: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 947
Tabelle 4-408: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 949
Tabelle 4-409: Tabellarische Übersicht des Zusatznutzens des bewerteten Arzeinmittel 958
Tabelle 4-410: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 974
Tabelle 4-411 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304 1006
Tabelle 4-412 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305 1025
Tabelle 4-413 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 306 1044
Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 304 1065
Tabelle 4-415 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 305 1093
Tabelle 4-416 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 306 1121

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen 74
Tabelle 4-B: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien 84
Tabelle 4-C: Zuordnung der relevanten unerwünschten Ereignisse 90
Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen 106
Tabelle 4-E: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 304 128

Tabelle 4-F: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 305 128
Tabelle 4-G: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 306 129
Tabelle 4-H: Patientenrelevante Endpunkte (Kopie von Tabelle 4-B) 953
Tabelle 4-I: Liste der eingeschlossenen Studien 976

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Nachweises des Zusatznutzens bei Belimumab 69

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

Abbildung 3: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 151

Abbildung 4: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 152

Abbildung 5: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 159

Abbildung 6: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 160

Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 171

Abbildung 8: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 172

Abbildung 9: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 177

Abbildung 10: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 178

Abbildung 11: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 227

Abbildung 12: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 231

Abbildung 13: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 235

Abbildung 14: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 239

Abbildung 15: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 243

Abbildung 16: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Sorge wegen der Anfälle“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 247

Abbildung 17: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 251

Abbildung 18: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gesundheitszustand“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 255

Abbildung 19: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 259

Abbildung 20: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 263

Abbildung 21: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 308

Abbildung 22: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 312

Abbildung 23: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 316

Abbildung 24: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 320

Abbildung 25: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Auswirkung des Medikaments“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 324

Abbildung 26: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 328

Abbildung 27: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 332

Abbildung 28: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gesundheitszustand“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 336

Abbildung 29: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 340

Abbildung 30: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 344

Abbildung 31: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 354

Abbildung 32: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 355

Abbildung 33: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 361

Abbildung 34: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 362

Abbildung 35: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 376

Abbildung 36: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 377

Abbildung 37: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 385

Abbildung 38: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 386

Abbildung 39: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 399

Abbildung 40: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 400

Abbildung 41: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 406

Abbildung 42: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 407

Abbildung 43: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 422

Abbildung 44: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 423

Abbildung 45: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 428

Abbildung 46: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 429

Abbildung 47: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 441

Abbildung 48: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 442

Abbildung 49: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 447

Abbildung 50: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 448

Abbildung 51: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 457

Abbildung 52: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 458

Abbildung 53: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 463

Abbildung 54: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 464

Abbildung 55: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 474

Abbildung 56: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 475

Abbildung 57: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 480

Abbildung 58: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 481

Abbildung 59: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 492

Abbildung 60: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 493

Abbildung 61: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 498

Abbildung 62: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 499

Abbildung 63: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 523

Abbildung 64: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 524

Abbildung 65: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 529

Abbildung 66: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 530

Abbildung 67: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 540

Abbildung 68: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 541

Abbildung 69: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 546

Abbildung 70: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 547

Abbildung 71: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)..... 557

Abbildung 72: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 558

Abbildung 73: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 563

Abbildung 74: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 564

Abbildung 75: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 574

Abbildung 76: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 575

Abbildung 77: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 580

Abbildung 78: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 581

Abbildung 79: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)..... 591

Abbildung 80: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 592

Abbildung 81: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 597

Abbildung 82: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 598

Abbildung 83: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 609

Abbildung 84: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 610

Abbildung 85: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 615

Abbildung 86: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 616

Abbildung 87: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 626

Abbildung 88: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 627

Abbildung 89: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 632

Abbildung 90: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 633

Abbildung 91: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 643

Abbildung 92: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 644

Abbildung 93: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e) 649

Abbildung 94: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 650

Abbildung 95: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 665

Abbildung 96: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 675

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Alter. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 691

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Geschlecht. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 692

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Herkunft. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 693

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Region. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 694

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Alter. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 711

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Geschlecht. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 712

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Herkunft. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 713

Abbildung 96: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Region. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 714

Abbildung 97: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 725

Abbildung 98: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 735

Abbildung 99: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 745

Abbildung 100: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 755

Abbildung 101: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 765

Abbildung 102: 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 775

Abbildung 103: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 785

Abbildung 104: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 795

Abbildung 105: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 805

Abbildung 106: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 815

Abbildung 107: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 825

Abbildung 108: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 835

Abbildung 109: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 845

Abbildung 110: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 855

Abbildung 111: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 865

Abbildung 112: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 875

Abbildung 113: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 885

Abbildung 114: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 895

Abbildung 115: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 905

Abbildung 116: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 915

Abbildung 117: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b) 925

Abbildung 118: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)..... 935

Abbildung 119: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 304..... 1024

Abbildung 120: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 305..... 1043

Abbildung 121: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 306..... 1063

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
ALT	Alanine Transaminase
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Kovarianz-Analyse (engl. Analysis of Covariance)
AST	Aspartate Transaminase
BMI	Body-Mass-Index
CAS	Completer Analysis Set
CGIc	Clinical Global Impression of change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrom-P3A
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence Rate Ratio
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intention to Treat
ITT AS	Intention to Treat Analysis Set
ITT FAS	Intention to Treat Full Analysis Set
ITT RRAS	Intention to Treat Analysis Sets for Responder Rate
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
m	männlich
MAO	Monoaminooxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n.a.	nicht anwendbar
NCGC	National Clinical Guideline Centre
OR	Odds Ratio
PGIc	Patients Global Impression of change
QOLIE-31	Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
QOLIE-31-P	Patienten-gewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy Questionnaire)
RCT	Randomized Controlled Trial
RCTs	Randomized Controlled Trials
RD	Risiko-Differenz

RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SE	Standardfehler (engl. standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SOC	System Organ Class
SPC	Summary of Product Characteristics
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Plötzlicher unerwarteter Todesfall bei Epilepsie (engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEs	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

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.

Einleitung

Das Anwendungsgebiet für Fycompa® Filmtabletten lautet:

Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Es wurden im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Perampanel (Fycompa®) immer wieder Bedenken geäußert, dass neue Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes als „Zusatztherapie fokaler Anfälle" bereits sehr früh in Kombinationstherapie angewendet werden könnten, sogar als erstes add-on Präparat. Das Fehlen einer Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung könnte solche Bedenken noch verstärken. Für diese relativ breit definierte Population soll jedoch der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in diesem Nutzendossier nicht erbracht werden.

Vielmehr soll der Zusatznutzen für die Therapie mit Perampanel in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen werden. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen.

Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird. Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den add-on Effekt von Perampanel zur bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als gleichermaßen zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie nachgewiesen. Diese individuellen Basistherapien stellen unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie dar.

Daher wird im Zusammenhang dieses Dossiers die Basistherapie, welche einen oder mehrere der Wirkstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA bestimmt wurden, enthält, als optimale Standardversorgung für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien verstanden. Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem therapeutischen Gewinn bei patientenrelevanten Endpunkten, der mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich mit Placebo erzielt wird. Der G-BA hat bereits in anderen ähnlich gelagerten Fällen ein solches Vorgehen als zielführend anerkannt. So wurde bei Telaprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a), Boceprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c), Belimumab

(Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b) und Pertuzumab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a) der Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen gegenüber einer optimierten Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen fand, geführt.

Fragestellung

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus randomisierten kontrollierten Studien (engl. Randomized Controlled Trials, RCTs) hinsichtlich des medizinischen Nutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren bzw. hinsichtlich des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß zugelassener Fachinformation angezeigt als "Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren" (Eisai Europe 2013). Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Mono- oder Kombinationstherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.

Der Nachweis des Zusatznutzens soll in der seitens des pharmazeutischen Unternehmers selbst eingeschränkten Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien erbracht werden. Diese Patienten stellen eine Teilpopulation der Zulassungspopulation dar, die im klinischen Alltag besonders schwer zu behandeln sind. Für diese Patientengruppe besteht mit Standardoptionen, die in vielen Fällen schon in Mono- oder Kombinationstherapien ausprobiert wurden, kaum noch Aussicht auf ein Ansprechen einer Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als ZVT für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Indikationsgebiet wurden vom G-BA die Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid im Rahmen einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie benannt. Diese werden für den Nachweis des Zusatznutzens als Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden, da die Basistherapie bei den Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien die optimale Standardversorgung darstellt. Dabei findet kein Fokus auf ein bestimmtes Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug, AED) aus der Liste der für die ZVT gleichermaßen geeigneten AEDs statt, sondern jedes wird dabei gleichzeitig und gleichberechtigt als mögliche Therapieoption in der Basistherapie und damit auch als ZVT verstanden.

Endpunkte und Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) durch geeignete patientenrelevante Endpunkte auf Basis von methodisch hochwertigen klinischen RCTs untersucht.

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Responder-Rate
- Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verringerung von Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) gesamt
- UEs, die zum Studienabbruch führten
- UEs: Schwindel
- UEs: Somnolenz
- UEs: Ataxie
- UEs: Übelkeit
- UEs: Erbrechen
- UEs: Kopfschmerzen
- UEs: Diplopie
- UEs: Verschwommensehen
- UEs: Stürze
- UEs: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
- UEs: Aggression

Eine Auswahl der UEs, die einzeln betrachtet werden, wurde anhand der Fachinformation von Perampanel vorgenommen (Eisai Europe 2013). Dabei werden UEs betrachtet, für die gemäß Fachinformation ein besonderer Warnhinweis besteht, oder die bei der Bewertung der Nebenwirkungen in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen. Um mit der ursprünglichen

Einreichung zur Nutzenbewertung von Perampanel aus September 2012 konsistent zu sein, werden die dort aufgeführten UEs (Schwindel, Sonmolenz, Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Diplopie und Verschwommensehen) als Repräsentanten üblicher UEs bei Zusatztherapie aufgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c).

Datenquellen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Es konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für Perampanel drei randomisierte placebokontrollierte klinische Doppelblindstudien identifiziert werden:

- E2007- G000-304
- E2007- G000-305
- E2007- G000-306

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Epilepsiepatienten (≥12 Jahre), die an fokalen Anfällen (mit oder ohne
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Mindestens einer der folgenden Wirkstoffe als Zusatztherapie: • Eslicarbazepinacetat, • Gabapentin, • Lacosamid, • Lamotrigin, • Levetiracetam, • Oxcarbazepin, • Pregabalin, • Topiramat, • Valproinsäure, • Zonisamid Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)
A4	Gepoolte Analysen

RCTs: engl. Randomized Controlled Trials

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

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der selbst eingeschränkten, post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenen und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombinationtherapie als Basistherapie erhielt, die wenigstens einen der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, werden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:

- die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg Perampanel)
- die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) mit den Ergebnissen der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen und der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation

Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Perampanel-Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag) wird aus folgenden Gesichtspunkten als primärer Bezugspunkt für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie herangezogen. Therapeutische Gesichtspunkte sprechen für die gepoolte gemeinsame Betrachtung der drei wirksamen Dosierungen von Perampanel. Die Behandlung der Epilepsie erfolgt immer patientenindividuell, d.h., sie wird sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt. Der behandelnde Arzt muss die Dosis jedes AED für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen

einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegeben Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch erhalten Patienten der Zulassungsstudie unter Umständen andere Dosierungen als im Therapiealltag.

Da die Zuteilung einer Dosierung im Therapiealltag patientenindividuell erfolgt, ist eine gepoolte Darstellung aller wirksamen Dosierungen folgerichtig. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen hat darüber hinaus die größte statistische Power in der post-hoc Subgruppenanalyse. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel lassen sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen. Die Betrachtung der gepoolten Perampanel-Dosierungen und die Betrachtung der einzelnen Perampanel-Gruppen der drei pivotalen Zulassungsstudien können dabei zeigen, ob sich ein gefundener Zusammenhang auch konsistent in den jeweiligen Dosierungen und den einzelnen Studien wiederfindet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen **Nutzen** konzentriert sich auf die Aussagen, die anhand der gepoolten Dosierung von Perampanel in der Gesamtpopulation getroffen werden können:

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)

	Endpunkte	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs enthaltenden Basistherapie)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert[1]**
1	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,42; 2,17)	<0,0001
2	75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))	RR=2,65 (95%-KI: 1,78; 3,94)	
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	RR=3,82 (95%-KI: 1,35; 10,82)	
4	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,66 (95%-KI: 1,36; 2,02)	< 0,0001
5	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,51 (95%-KI: 1,22; 1,88)	

[1]: p-Werte wurden nur basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet
*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;
RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

Die Odds Ratios (OR) und die Risiko-Differenz (RD) waren bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zu den jeweiligen Relativen Risiken (RR).

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Wirksamkeitsendpunkten zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo beobachtet werden. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo eingetreten ist.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit

	Endpunkt	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs enthaltenden Basistherapie)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert**
1	Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
2	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,21 (1,12; 1,30)	§
3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,19 (0,73; 1,94)	§
4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,13 (1,34; 3,39)	§
5	Schwindel	3,53 (2,58; 4,82)	§
6	Somnolenz	2,06 (1,42; 2,98)	§
7	Ataxie	4,2% vs. 0%	§
8	Übelkeit	1,29 (0,78; 2,14)	§
9	Erbrechen	0,96 (0,52; 1,78)	§
10	Kopfschmerzen	1,05 (0,76; 1,44)	§
11	Diplopie	2,06 (0,69; 6,13)	§
12	Verschwommensehen	2,15 (0,89; 5,19)	§
13	Stürze	1,75 (1,00; 3,08)	§
14	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,26 (0,02; 2,83)	§
15	Aggression	4,12 (0,95; 17,84)	§

RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))

Die OR und RD waren bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel konsistent zu den jeweiligen RR.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen **Zusatznutzen** konzentriert sich auf die Aussagen, die anhand der gepoolten Dosierung von Perampanel in der selbstbestimmten post-hoc Subpopulation der Patienten pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien getroffen werden können:

Tabelle 4-3: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)

	Endpunkte	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens ein Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert[1]**
1	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,36; 2,28)	<0,0001
2	75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))	RR=2,49 (95%-KI: 1,55; 4,00)	
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	RR=5,05 (95%-KI: 1,18; 21,53)	
4	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,83 (95%-KI: 1,43; 2,34)	< 0,0001
5	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% (Erhaltungs-Phase))	RR=1,71 (95%-KI: 1,29; 2,25)	

[1]: p-Werte wurden nur basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet
*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;
RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

Die OR und RD waren bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zu den RR.

Die Sensitivitätsanalyse war bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zur Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Wirksamkeitsendpunkten zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo beobachtet werden. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo eingetreten ist.

Tabelle 4-4: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit

	Endpunkt	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens einen Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert**
1	Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
2	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,17 (1,08; 1,27)	§
3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	0,99 (0,58; 1,69)	§
4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,01 (1,20; 3,35)	§
5	Schwindel	3,33 (2,34; 4,74)	§
6	Somnolenz	1,92 (1,27; 2,89)	§
7	Ataxie	4,7% vs. 0%	§
8	Übelkeit	1,38 (0,78; 2,46)	§
9	Erbrechen	1,03 (0,52; 2,02)	§
10	Kopfschmerzen	1,08 (0,75; 1,56)	§
11	Diplopie	1,61 (0,53; 4,89)	§
12	Verschwommensehen	3,62 (1,09; 12,02)	§
13	Stürze	1,60 (0,87; 2,93)	§
14	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,25 (0,02; 2,71)	§
15	Aggression	3,21 (0,73; 14,15)	§

RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))

Die OR und RD waren bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel konsistent zu den jeweiligen RR.

Die Sensitivitätsanalyse war bei den meisten Endpunkten konsistent zur Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Einzig beim UE Verschwommensehen war die Sensitivitätsanalyse inkonsistent zu der Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit phamakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle), ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter ab 12 Jahren wird im Rahmen des Dossiers nicht für die vollständige Zulassungspopulation erbracht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus RCTs hinsichtlich des medizinischen Nutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren bzw. hinsichtlich des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

In der vorliegenden Aufarbeitung werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren untersucht, die eine medikamentöse Zusatztherapie zur Behandlung ihrer fokalen Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung erhalten. Die zu untersuchende Intervention ist Perampanel, der erste für die Epilepsietherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist, indiziert zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

Der Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie soll anhand des Vergleichs von Perampanel vs. Placebo bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung erfolgen, die eine Basistherapie von bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306).

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie soll in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien auf Basis von Patientendaten der pivotalen, placebokontrollierten Zulassungsstudien erbracht werden. Dafür wird die Subpopulation wie folgt definiert:

- Patienten, die mindestens ein AED, das als ZVT vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten,
- Patienten, deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (60+ Monate) zurückliegt.

Dieser Nachweisführung liegt eine Selbsteinschränkung von Eisai auf eine Subpopulation der Zulassungspopulation zugrunde, die nachfolgend erläutert werden soll.

Im Rahmen der vorangegangenen Einreichung des Dossiers zu Perampanel wurden mehrfach Bedenken geäußert, dass Perampanel aufgrund seiner Zulassung bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt als Therapieoption in der Zusatztherapie fokaler Anfälle eingesetzt werden könnte. Im medizinischen Alltag ist ein früher und breiter Einsatz von Perampanel in absehbarer Zeit weder vorgesehen noch zu erwarten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a). Besonders eindrücklich wird dies in aktuellen Therapieempfehlungen zu fokalen Epilepsien der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) im Kapitel 2 dargestellt: „Durch die Ausführungen unter 1.1. und 1.2 wird klar, dass Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien die maßgebliche Zielgruppe für neue AEDs sind. Dies entspricht auch den Erfahrungen im Einsatz neu zugelassener AEDs. Sie werden in der Regel zunächst ausschließlich bei resistenten Epilepsiepatienten und von Experten in Epilepsiezentren oder Schwerpunktpraxen verordnet. Das gilt auch, wenn sich die Zulassung grundsätzlich auf ein breiteres Anwendungsgebiet erstreckt (bei allen neu zugelassenen AEDs zunächst für die Zusatztherapie aller Formen fokaler Epilepsien).“ (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013). Diese Aussage der DGfE deckt sich mit der Aussage von Prof. Hamer in der mündlichen Anhörung zu Perampanel, dass eine breite Anwendung trotz breit erscheinender Zulassung in der Praxis in einem absehbaren Zeitraum durch ein neues Antikonvulsivum nicht ausgefüllt wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a). Hamer und Kollegen haben in einer Studie zu Prävalenz, Anwendung und den Kosten von AEDs in Deutschland zeigen können, dass neuere AEDs einen minimalen Anteil an der Gesamtanzahl der mit AEDs behandelten Epilepsiepatienten haben (Hamer et al. 2012). So findet sich unter den in Deutschland ausschließlich zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs mit Pregabalin das erste auf Platz 13, das lediglich 2,8% der in Deutschland behandelten Epilepsiepatienten verschrieben wurde. Um den geäußerten Bedenken dennoch Rechnung zu tragen, wurde beschlossen, den Nachweis in einer Subpopulation der Zulassungspopulation zu erbringen, die den Patienten, die von Perampanel in absehbarer Zeit profitieren werden, am ehesten entspricht: Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Um das Kriterium der Pharmakoresistenz in der Subpopulation abzubilden, werden nur Patienten eingeschlossen, die eine Kombinationstherapie erhalten, also keine Patienten, für die im Behandlungs- oder Kontrollarm der pivotalen Zulassungsstudien eine Monotherapie vorlag. Diese Definition der Pharmakoresistenz ist konservativ, da nur Patienten unter Kombinationstherapie betrachtet werden, und orientiert sich an den Definitionen der Liga

gegen Epilepsie (Kwan et al. 2010) und der DGfE (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013). Diese sprechen von Pharmakoresistenz bei Patienten, bei denen die Behandlung mit zwei gut vertragenen, angemessenen (Standard-) Antiepileptika trotz ausreichender Dosierung in Mono- oder Kombinationstherapie keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Im Weiteren führen die Autoren aus, dass die Behandlung von pharmakoresistenten Patienten ungleich schwieriger und weniger erfolgversprechend ist als die initiale Behandlung (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013; Kwan et al. 2010). Eine weiterführende Beschreibung der Pharmakoresistenz und ihrer Bedeutung für die Versorgung findet sich in Modul 3 dieses Dossiers zur Nutzenbewertung.

Der chronische Aspekt einer anhaltend aktiven Epilepsie (bei gleichzeitiger Pharmakoresistenz) soll über das Kriterium „Zeit seit Diagnose“ abgebildet werden. Als geeigneter Schwellenwert erscheint hierfür ein Zeitpunkt der Diagnosestellung, der mehr als 5 Jahre zurückliegt. In der Literatur lassen sich mehrere direkte und indirekte Beispiele für die Aussagekraft der Zeit seit Diagnose für das zu erwartende Therapieansprechen finden. Schiller und Najjar führen in ihrer Studie unter anderem die Anzahl der AEDs, die Anzahl der Anfälle und die Zeit seit Diagnose als ungünstige prognostische Faktoren auf (Schiller und Najjar 2008). Die Zeit seit Diagnose wurde dabei in Schritten von jeweils 5 Jahren erfasst und zeigte sich in einer multivariaten Regressionsanalyse als signifikanter unabhängiger Faktor, der sich ungünstig auf den Therapieerfolg auswirkte - unabhängig, ob dabei Anfallsfreiheit oder eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit als Therapieerfolg definiert wurde. In einer ähnlichen Weise wurde chronische Epilepsie auch von den Autoren Luciano und Shorvon definiert. In ihrer retrospektiven Untersuchung wollten die Autoren nachweisen, dass durch zielgerichtete Änderungen der Therapie mit neuen AEDs auch bei Patienten, die schon eine sehr ungünstige Prognose haben, noch ein Therapieerfolg erreicht werden kann (Luciano und Shorvon 2007) . Sie konnten dabei zeigen, dass ein konsequentes Umstellen bei immerhin noch 16% der Patienten Anfallsfreiheit und bei weiteren 21% eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50% erzielte. In der Studie wurde chronische Epilepsie als aktive Epilepsie mit mindestens einem Anfall pro Monat und einer mindestens 5 Jahre zurückliegenden Diagnose definiert. Auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erkennen in einem 5-Jahreszeitraum seit Diagnose eine für die Überprüfung der Anwendbarkeit alternativer Therapiemaßnahmen sinnvolle Zeitgrenze: „Leider erfolgt die Zuweisung von Patienten im Erwachsenenalter zur Epilepsiechirurgie außerordentlich spät. Die Leitlinienempfehlung ist daher, Epilepsiepatienten nach dem Versagen des zweiten Medikamentes (einzeln oder in Kombination) entsprechend der neuen Definition der Pharmakoresistenz bei Epilepsien (Kwan et al. 2010), spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher Therapie einem Spezialzentrum zuzuweisen, um die Frage der Operabilität des Anfallsleidens zu prüfen.“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Dieses Kriterium wird im Rahmen des Dossiers einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, wobei nur Patienten eingeschlossen werden, deren Zeitpunkt der Diagnosestellung mehr als 10 Jahre zurückliegt.

Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder

Zonisamid stellen im Rahmen einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie die gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar (Modul 3 Abschnitt 3.1). Diese werden für den Nachweis des Zusatznutzens als Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden, da die Basistherapie bei den Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien die optimale Standardversorgung darstellt. Dabei findet kein Fokus auf ein bestimmtes AED aus der Liste der für die ZVT gleichermaßen geeigneten AEDs statt, sondern jedes wird dabei gleichzeitig und gleichberechtigt als mögliche Therapieoption in der Basistherapie, und damit auch als ZVT, verstanden. Dieser Ansatz trägt dem Umstand Rechnung, dass Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien hochgradig individuell therapiert werden, wodurch die Konzentration auf einen der Wirkstoffe nicht der Behandlungsrealität entsprechen würde.

Eisai wird die pivotalen, placebokontrollierten Zulassungsstudien zu Perampanel für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in einer eingeschränkten Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien verwenden und anhand dieser Studiendaten den Zusatznutzen darstellen. Der Zusatznutzen ergibt sich durch die Gabe von Perampanel zusätzlich zu einer patientenindividuellen Kombination von mindestens zwei AEDs als wirksamer, aber nicht ausreichend wirksamer Basistherapie bei diesen Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Kombination von mindestens zwei AEDs als wirksamer, aber nicht ausreichend wirksamer Basistherapie bei diesen Patienten, die zusätzlich Placebo erhalten. Diese Methode der Nachweisführung gegenüber der ZVT bei diesen hochindividuell zu therapierenden Patienten mit ungünstiger Prognose ergibt sich aus der Komplexität der Faktoren, die bei Patienten mit chronischen oder anhaltend pharmakoresistenten Epilepsien zu einem Therapieerfolg führen.

Bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien kann der Nachweis des Zusatznutzens prinzipiell sowohl im *add-on*-Design (der neue Wirkstoff wird den bisherigen Wirkstoffen der patientenindividuellen Kombinationstherapie hinzugefügt) wie auch in einem *replacement*-Design (der neue Wirksoff ersetzt einen der bisherigen Wirkstoffe der Kombinationstherapie, welche die Basistherapie ausmacht) geführt werden. Luciano und Shorvon haben dies in einer Analyse dieser Patienten verdeutlicht. Sie konnten zeigen, dass es in der Gesamtbetrachtung unerheblich war, ob bei einem chronischen Patienten ein AED aus der Basismedikation gegen ein neues AED ausgetauscht oder ein neues AED einer bestehenden Kombination hinzugefügt wurde (Luciano und Shorvon 2007). Für den Therapieerfolg scheinen eher die patientenindividuellen Voraussetzungen und die zielgerichtete Wahl eines geeigneten neuen AED ausschlaggebend zu sein. Methodisch lässt sich jedoch ein *replacement*-Design in dieser Patientenpopulation sehr viel schwieriger realisieren. Das Absetzen (und damit auch das Austauschen) eines wirksamen, wenn auch nicht ausreichend wirksamen AED gegen ein anderes AED oder Placebo ist riskant, da dies durchaus zu einer Provokation von Anfällen führen kann. Diesem Umstand wird bei Epilepsiepatienten bereits sehr früh in der Therapiekaskade Rechnung getragen, so dass bereits beim Umsetzen der ersten Monotherapie auf die zweite Monotherapie diese vor allem bei Teilwirksamkeit der Ersttherapie überlappend eingeführt wird, um ein abruptes Absetzen

der ersten Monotherapie zu vermeiden. Der Austausch gegen ein anderes AED als Komparator im Rahmen einer Studie ist bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien noch weitergehend durch die Therapiehistorie erschwert. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um sehr individuell behandelte Patienten, die entsprechend der zugrunde liegenden Ätiologie und des Krankheitsverlaufs unterschiedliche AEDs bereits erfolglos in Monotherapie und / oder Kombinationstherapie eingenommen haben. Die Auswahl eines neuen AED orientiert sich stark daran, welche AEDs bereits ohne ausreichenden Therapieerfolg eingesetzt wurden. Eine Wiederaufnahme eines bereits aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit aus der Basistherapie entfernten Medikaments ist dabei absolut unüblich. Die Auswahl eines geeigneten Komparators gestaltet sich angesichts der vielen verschiedenen in der Vergangenheit bereits mit unzureichendem Erfolg eingesetzten AEDs daher als äußerst schwierig. Dies spiegelt sich auch in der hohen Anzahl der Kombinationen an Basistherapien, die in den pivotalen Zulassungsstudien von Perampanel gefunden werden, wider. Insgesamt wurden 319 Basistherapieregimes mit bis zu drei verschieden AEDs registriert (wobei individuelle Anpassungen der Dosierungen nicht als eigenes Regime erfasst werden). Nur 20 dieser Basisregimes kamen bei mehr als 1% der Patienten zum Einsatz, während der Großteil, also die restlichen 299 Basistherapieregimes, bei weniger als einem Prozent der Patienten vorlagen. Kein Basistherapieregime kam bei mehr als 5% der Patienten vor. Diese Vielfalt an Basistherapien ist für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien üblich und stellt in der Regel das Resultat im Sinne der bestmöglichen Therapie nach langer Krankheitsgeschichte dar. Es entspricht der Erfahrung von Ärzten, dass sich gerade diese Patienten auch zur Teilnahme an einer klinischen Studie zu einem neuen Wirkstoff bereit erklären. Für das *add-on*-Design spricht, dass die individuelle Basistherapie unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, wenn auch nicht ausreichend wirksame, Behandlung für den Patienten darstellt. Dies ergibt sich schon aus den Therapieempfehlungen der DGfE, gemäß derer es wichtig ist, unwirksame AEDs wieder abzusetzen und zu hohe Dosierungen, die keinen höheren Nutzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit haben, zu vermeiden. (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013) Die Basistherapie stellt daher die bestmögliche Standardversorgung von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dar.

Daher wird im Zusammenhang dieses Dossiers die Basistherapie, welche einen oder mehrere der Wirkstoffe, die als ZVT vom G-BA bestimmt wurden, enthält, als optimale Standardversorgung für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien verstanden. Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem therapeutischen Gewinn bei patientenrelevanten Endpunkten, der mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich mit Placebo erzielt wird. Der G-BA hat bereits in anderen ähnlich gelagerten Fällen ein solches Vorgehen als zielführend anerkannt. So wurde bei Telaprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a), Boceprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c), Belimumab (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b) und Pertuzumab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a) der Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen gegenüber einer optimierten Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen fand, geführt.

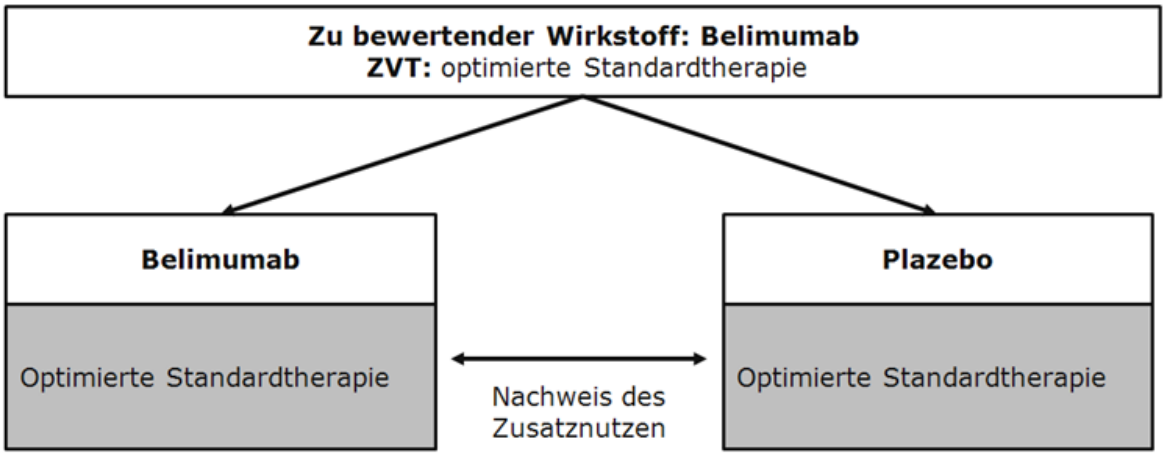

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Nachweises des Zusatznutzens bei Belimumab

Für Perampanel liegt in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien eine vergleichbare Situation wie z. B. bei Belimumab in der Indikation systemischer Lupus erythematodes vor. Die therapeutische Realität sieht für beide Patientengruppen eine patientenindividuelle optimierte Standardtherapie vor, die eine Vielzahl verschiedener therapeutischer Optionen enthalten kann. Die meisten Therapieoptionen wurden bereits erfolglos oder mit nicht ausreichendem Erfolg versucht. Der Nachweis eines Zusatznutzens kann daher nicht gegen einen aktiven Komparator erfolgen, sondern orientiert sich am zusätzlichen Effekt, den der neue Wirkstoff für die Patienten hat.

Zusammenfassend wird daher, wie oben bereits dargestellt, der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in einer von Eisai selbst eingeschränkten Subpopulation der Zulassungspopulation, Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, mittels einer Analyse dieser Subpopulation innerhalb der pivotalen Zulassungsstudien erbracht. Die Subpopulation wird dabei wie folgt definiert:

- Patienten, die mindestens ein AED, das als ZVT vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten,
- Patienten, deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (60+ Monate) zurückliegt.

Endpunkte und Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) durch geeignete, patientenrelevante Endpunkte auf Basis von klinischen, methodisch hochwertigen RCTs untersucht.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Es werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren betrachtet, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden.

Entsprechend der Fachinformation wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit für Perampanel wie folgt ermittelt: „Der Nachweis der Wirksamkeit von Fycompa® als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Studienteilnehmer hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten AEDs keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer sechswöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen“ (Eisai Europe 2013).

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

- Epilepsiepatienten ab 12 Jahren
- Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung
- Patienten, die unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten AEDs keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht hatten
- Patienten mit mehr als fünf Anfällen ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen während einer sechswöchigen Baseline-Phase

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

Die Anforderung „Zusatztherapie“ ergibt sich aus der Reihenfolge, in welcher verschiedene medikamentöse Therapieoptionen bei Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung üblicherweise wahrgenommen werden. Dabei wird die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten mit fokalen Anfällen, wie bei allen Formen der Epilepsie, individuell für jeden Patienten getroffen. Gemäß der aktuellen DGN-Leitlinie soll die Erkrankung zu Anfang, d.h. nach Diagnosestellung, mittels Monotherapie behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Glauser et al. 2006). Sollte dabei Anfallsfreiheit als das oberste Behandlungsziel mit der antiepileptischen Ersttherapie nicht erreicht werden, kann eine Umstellung auf eine zweite Monotherapie erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Aufgrund der Einführung der neuen Generation von AEDs mit zum Teil neuen Wirkprinzipien (siehe Modul 2, Tabelle 2-A) und einem geringeren Risiko für Arzneimittelinteraktionen, ist die Therapie mit mindestens zwei AEDs, d.h. eine Kombinationstherapie, ein akzeptiertes Behandlungsregime, wenn eine erste und eine zweite Monotherapie, wie oben beschrieben, nicht zum Erfolg führen (French und Faught 2009; St. Louis 2009). Die Anforderung wird bei allen Studien, die eine Zusatztherapie betrachten, als erfüllt angesehen.

Die Anforderung von einem bestehenden Therapieregime mit bis zu drei gleichzeitig angewendeten AEDs, ohne dass eine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird, wird als erfüllt angesehen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder die Erfüllung dieser Anforderung aus dem Studienbericht bzw. aus der Publikation ersichtlich wird.

Die Art und Anzahl der Anfälle sollte über ein Anfallstagebuch oder mittels einer anderen, akzeptablen Methode dokumentiert worden sein. Die Darstellung sollte darüber Aufschluss geben können, ob es sich um einfach-fokale Anfälle mit oder ohne motorische Symptome, komplex-fokale Anfälle oder sekundär generalisierte Anfälle (das schließt sowohl einfach-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung als auch komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung ein) handelte.

Darüber hinaus sollte eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie auszuschließen sein. Diese Anforderung wird dann als erfüllt betrachtet, wenn in den letzten 10 Jahren ein Fortschreiten der Erkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. mit anderen validen klinischen Untersuchungen ausgeschlossen wurde.

Intervention und Vergleichstherapie

Intervention:

Perampanel ist die zu prüfende Intervention. Die Bewertung von Perampanel erfolgt für alle gemäß Fachinformation nachweislich wirksamen Dosierungen, die in den pivotalen Studien geprüft wurden (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag).

Vergleichstherapie:

Die Vergleichstherapie muss mindestens einen der vom G-BA als ZVT benannten Wirkstoffe als Kombinationstherapie enthalten.

Eine Suche nach den Wirkstoffen der ZVT in Kombination mit Placebo wurde nicht durchgeführt, da indirekte Vergleiche im Rahmen dieses Dossiers nicht geplant sind. Dies liegt zum einen an der methodischen Unsicherheit - wie der externen Heterogenität - der indirekten Vergleiche und zum anderen an der seitens Eisai vorgenommenen Einschränkung auf Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Endpunkte

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

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Responder-Rate

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verringerung von Nebenwirkungen

- UEs gesamt
- SUEs gesamt
- UEs, die zum Studienabbruch führten
- UEs: Schwindel
- UEs: Somnolenz
- UEs: Ataxie
- UEs: Übelkeit
- UEs: Erbrechen

- UEs: Kopfschmerzen
- UEs: Diplopie
- UEs: Verschwommensehen
- UEs: Stürze
- UEs: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
- UEs: Aggression

Eine Auswahl der UEs, die einzeln betrachtet werden, wurde anhand der Fachinformation von Perampanel vorgenommen (Eisai Europe 2013). Dabei werden UEs betrachtet, für die gemäß Fachinformation ein besonderer Warnhinweis besteht, oder die bei der Bewertung der Nebenwirkungen in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen (UE Schwindel, UE Somnolenz). Um mit der ursprünglichen Einreichung zur Nutzenbewertung von Perampanel aus September 2012 konsistent zu sein, werden die dort aufgeführten UEs (Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Diplopie und Verschwommensehen) als Repräsentanten üblicher UEs bei Zusatztherapie mit AEDs aufgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c). Abweichend von der ursprünglichen Einreichung zur Nutzenbewertung von Perampanel aus September 2012 wird das UE Hautausschlag nicht mehr aufgeführt, da es die o.g. Kriterien nicht erfüllt und seinerzeit aufgrund des bestehenden Warnhinweises für Lamotrigin aufgenommen wurde. Die entsprechenden Auswertungen für das UE Hautauschlag finden sich in der Dokumentation der für das Dossier durchgeführten Analysen in Modul 5.

Studientypen

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

Studiendauer

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

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

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Mindestens einer der folgenden Wirkstoffe als Zusatztherapie: • Eslicarbazepinacetat[1], • Gabapentin, • Lacosamid[2], • Lamotrigin, • Levetiracetam, • Oxcarbazepin, • Pregabalin[1], • Topiramat, • Valproinsäure, • Zonisamid Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		**Details**
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

[1] Für Erwachsene; [2] Für Patienten ab 16 Jahren; RCTs: engl. Randomized Controlled Trials

Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 12.02.2014 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank Cochrane Register of Controlled Trials. Am 13.02.2014 wurde über die Plattform Ovid in der Cochrane Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews gesucht. Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel beschreiben bzw. auf diese verweisen.

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Indikation, Intervention und Studientyp zusammen. Für die Suche nach RCTs wurden validierte Filter (Wong et al. 2006) verwendet. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht, und es wurden Publikationen in deutscher sowie englischer Sprache berücksichtigt.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Perampanel erfolgte am 13.02.2014 in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx), dem EU Clinical Trials Register (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) und im Studienregister PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de). Die verwendeten Schlagwörter bezogen sich auf das zu bewertende Arzneimittel Perampanel und die Indikation „Epilepsie“. Es erfolgte die

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- / Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der oben beschriebenen Methodik.

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

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

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
    - Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

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

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

Patientencharakteristika

- Alter in Jahren Mittelwert (MW)
- Geschlecht (n / %)
    - männlich
    - weiblich
- Gewicht in kg (MW / Standardabweichung (SD))
- Größe in cm (MW / SD)
- BMI in kg / m² (MW / SD)
- Herkunft (n / %)
    - Weiße

  - Schwarz- oder Afro-Amerikaner
  - Asiaten
  - Japaner
  - Chinesen
  - Indianer oder Ureinwohner Alaskas
  - Ureinwohner Hawaiis oder andere Inselbewohner des Pazifikraums
  - Sonstige
- Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten (MW / SD)
- Ätiologie (n / %)
  - Kopfverletzungen / Schädeltrauma
  - Infektion(en) des Zentralnervensystems (ZNS)
  - Epilepsie in der Familienanamnese
  - Schlaganfall
  - strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen
  - vaskuläre Anomalien des Gehirns
  - Schlafstörungen
  - unbekannt
  - Sonstige
- Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (n / %)
  - Temporallappen
  - extra-temporal
  - unklar
- Länder (die teilnehmenden Länder waren je nach Studie unterschiedlich)

Patientenrelevante Endpunkte

Die Verfahrensordnung des G-BA nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b).

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

Patientenrelevanter Effekt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b)		**Endpunkte in den Studien**
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Änderung der Anfalls-häufigkeit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)
	Responder-Rate	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% (Erhaltungs-Phase))
		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% (Erhaltungs-Phase))
		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% (Erhaltungs-Phase))
		75%-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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))
Verbesserung der Lebensqualität	Gesund-heitsbe-zogene Lebens-qualität	QOLIE-31-P (Vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

Verringerung der Nebenwirkungen		Unerwünschte Ereignisse gesamt
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt
		Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
		Unerwünschte Ereignisse: Schwindel
		Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz
		Unerwünschte Ereignisse: Ataxie
		Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit
		Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen
		Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen
		Unerwünschte Ereignisse: Diplopie
		Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen
		Unerwünschte Ereignisse: Stürze
		Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
		Unerwünschte Ereignisse: Aggression

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire

Patientenrelevanz der Veränderung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Wiederkehrende Anfälle sind charakteristisch für die Epilepsie (European Medicines Agency 2010). Anfälle werden gemäß der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) hauptsächlich in fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, generalisierte und nicht näher klassifizierte Anfälle eingeteilt (International League Against Epilepsy 1981).

Übergeordnetes Behandlungsziel der Epilepsie ist die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French und Faught 2009; Kotsopoulos et al. 2002). Allerdings weist das National Clinical Guideline Centre (NCGC) mit Sitz in London, UK, in seiner aktuellen Leitlinie zurecht darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte (National Clinical Guideline Centre 2012).

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

Dementsprechend bestimmt eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit von AEDs anhand der Veränderung der Anfallshäufigkeit, der 50% Responder-Rate, dem Anteil anfallsfreier Patienten oder der Dauer bis zum ersten Anfall (European Medicines Agency 2010; Mohanraj und Brodie 2003; Wilby et al. 2005). Im Rahmen der Wirksamkeitsbetrachtung von AEDs muss neben der Häufigkeit immer auch die Schwere der Anfälle betrachtet werden. Häufigkeit und Schwere von Anfällen beeinflussen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten (Betts et al. 2003; Chung et al. 2010; Faught et al. 2008; Faught et al. 2009). Es gibt ausreichend Evidenz, dass Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko sowie eine höhere Mortalität aufweisen (Faught et al. 2008; Perucca et al. 2000). Dies wurde in einer aktuell publizierten Langzeitstudie von Fazel und Kollegen noch einmal sehr eindrucksvoll bestätigt (Fazel 2013). Die Arbeit hat folgende drei Kernaussagen herausarbeiten können: Das adjustierte OR für Todesfälle jeglicher Art bei Patienten mit Epilepsie gegenüber Vergleichspersonen oder Geschwistern ohne Epilepsie liegt bei 11. Wenn man die Mortalität der zu Grunde liegenden Erkrankung herausrechnet, ist das OR für tödliche nicht verkehrsbezogene Unfälle 3,6 und das OR für Suizide 2,9 gegenüber Geschwistern ohne Epilepsie. Außerdem haben Patienten mit Epilepsie und einer psychischen

Komorbidität ein drastisch erhöhtes Mortalitätsrisiko sowohl gegenüber der Gesamtbevölkerung als auch gegenüber Patienten, die ausschließlich an der Komorbidität, nicht aber zusätzlich an Epilepsie leiden.

Epilepsie stellt also einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar. In einem Übersichtsartikel berichten Theodore et al. für Epilepsiepatienten eine standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 2,3 (Theodore et al. 2006). Die SMR errechnet sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Todesfälle unter Epilepsiepatienten zu der Anzahl der Todesfälle der Gesamtbevölkerung. In einer weiteren Untersuchung wurde für 9.061 Patienten mit chronisch aktiver Epilepsie eine SMR von 3,6 festgestellt (Perucca et al. 2000). Dabei wurden Todesfälle, die direkt im Zusammenhang mit Anfällen stehen (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls) oder indirekt mit Epilepsie oder Anfällen in Verbindung gebracht werden können (insbesondere Suizide), und Todesfälle, die weder direkt noch indirekt auf Anfälle zurückgeführt werden können (z.B. Todesfälle, welche auf die zugrunde liegende Ursache der Epilepsie zurückgehen), betrachtet. Die Autoren schließen daraus, dass eine erfolgreiche Behandlung mit AEDs zur Reduktion jener Todesfälle führt, die im direkten Zusammenhang mit Anfällen - im Rahmen einer chronischen Epilepsie - stehen. Indirekte und nicht mit Krampfanfällen zusammenhängende Todesfälle sollten dagegen kaum oder gar nicht beeinflusst sein. Es ist anzumerken, dass bei diesen Untersuchungen nicht gesondert auf Patienten mit fokalen Anfällen eingegangen wurde. Andere Untersuchungen konnten aber zeigen, dass Patienten mit fokalen Anfällen eine zwei- bis vierfach höhere Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung aufweisen (Sperling 2004). Eine therapieresistente Epilepsie wurde sogar mit einer vier- bis siebenfach höheren Mortalität assoziiert (Sperling 2004). Eine Metaanalyse von Ryvlin et al. konnte nachweisen, dass das Risiko für einen plötzlichen unerwarteten Todesfall bei Epilepsie (engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) bei ehemals therapieresistenten Patienten durch eine Zusatztherapie um den Faktor sieben reduziert werden kann (Ryvlin et al. 2011). Außerdem konnten die Autoren darlegen, dass Todesfälle aus jedwedem Grund („all causes of death“) signifikant seltener in der Gruppe der Patienten mit medikamentöser Zusatztherapie als in der Placebo-Gruppe (OR=0,37 [95%-KI: 0,17; 0,81]; p=0,0131) auftreten (Ryvlin et al. 2011). Daraus ist zu folgern, dass AEDs in Zusatztherapie das Mortalitätsrisiko verringern können, indem sie Anfälle vermeiden bzw. die Anfallshäufigkeit reduzieren. Dies geht mit der allgemeinen Forderung einher, dass generell die Vermeidung von vor allem schweren Anfällen zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Epilepsie angestrebt werden muss (Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006).

Häufigkeit und Schwere der Anfälle beeinflussen aber nicht nur die Mortalität, sondern darüber hinaus auch die Morbidität eines Patienten. So konnten Nei und Bagla zeigen, dass Epilepsiepatienten ein erhöhtes Verletzungsrisiko haben und ein erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen (Nei und Bagla 2007). Die anfallsbedingten Verletzungen bei Patienten mit chronischer Epilepsie können aber durch eine wirksame Kontrolle oder Reduktion der Anfallshäufigkeit stark vermindert werden (Nei und Bagla 2007). Bei der Betrachtung der RANSOM Studiendaten zur Morbidität fanden Faught et al. beim Vergleich

von Quartalen, in welchen Epilepsiepatienten die Medikation wie verordnet eingenommen hatten, mit Quartalen, in welchen die Patienten diese nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, heraus, dass eine verschreibungsgemäße Einnahme einer antiepileptischen Medikation eine positive Wirkung auf die Morbidität hat (Faught et al. 2009). Beispielsweise wurden in den Quartalen, in welchen die Patienten ihre Medikation nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, mehr Krankenhausaufnahmen (Incidence Rate Ratio (IRR)=1,39, [95%-KI: 1,37; 1,41]), längere stationäre Aufenthalte (IRR=1,76, [95%-KI: 1,75; 1,78]) und häufigere Vorstellungen in der Notaufnahme (IRR=1,19, [95%-KI: 1,18; 1,21]) beobachtet. In der RANSOM Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten, die eine antiepileptische Medikation nicht verschreibungsgemäß einnahmen, eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen als die Patienten, die die Medikation weiterhin wie verordnet eingenommen hatten (Hazard Ratio (HR)=3,32, [95%-KI: 3,11; 3,54]), auch wenn für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten adjustiert wurde (Faught et al. 2008).

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

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

Patientenrelevanz der Veränderung der Lebensqualität

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

Patientenrelevanz der UEs

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

Die Fokussierung auf UEs ist in der Indikation Epilepsie von wissenschaftlicher Seite als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (European Medicines Agency 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b; Mohanraj und Brodie 2003; Wilby et al. 2005). Generell wird bei der Erfassung von UEs zwischen schwerwiegenden (SUEs) und nicht schwerwiegenden UEs unterschieden. Hierbei muss der zu erwartende patientenindividuelle Nutzen eines AED durch eine aus einer verminderten Anfallshäufigkeit resultierende verminderte Morbidität und Mortalität (Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006) der Häufigkeit und zu erwartenden Art von SUEs gegenübergestellt werden (Perucca et al. 2000). Ein weiterer wesentlicher Faktor, der im Zusammenhang mit einem AED betrachtet werden muss, ist der Anteil der UEs, die zu einem Therapieabbruch führen. Dieser Anteil muss, schon aufgrund des durch die RANSOM Studie belegten Zusammenhangs zwischen dem Einhalten einer verschreibungsgemäßen Therapie und der daraus resultierenden Verminderung von Krankenhausaufenthalten, Verkürzung stationärer Aufenthalte und Vorstellungen in der Notaufnahme, als patientenrelevant betrachtet werden (Faught et al. 2008).

Eine Auswahl der UEs, die einzeln betrachtet werden, wurde anhand der Fachinformationen von Perampanel (Eisai Europe 2013). Dabei werden UEs betrachtet, für die gemäß Fachinformation entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen. Um mit der ursprünglichen Einreichung zur Nutzenbewertung von Perampanel aus September 2012 konsistent zu sein, werden die dort aufgeführten UEs (Schwindel, Somnolenz, Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Diplopie und Verschwommensehen) als Repräsentanten üblicher UEs bei Zusatztherapie mit AEDs aufgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c).

Tabelle 4-C: Zuordnung der relevanten unerwünschten Ereignisse

UEs, für die ein besonderer Warnhinweis vorliegt	• Stürze • Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten • Aggression
Sehr häufig (≥1/10) auftretende UEs	• Schwindel • Somnolenz
Repräsentanten üblicher UEs bei Zusatztherapie mit AEDs	• Ataxie • Übelkeit • Erbrechen • Kopfschmerzen • Diplopie • Verschwommensehen

Bei dem besonderen Warnhinweis bezüglich des UE „Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten“ wurde ein sog. Class Labelling für Antiepileptika umgesetzt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2011).

Validität der Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Die Häufigkeit der Anfälle wird mittels eines Anfallstagebuchs erfasst. Dieses Messinstrument wird seit Jahren bei klinischen Untersuchungen standardgemäß angewandt, auch um die Wirksamkeit von AEDs zu bestimmen (Chung et al. 2010; National Clinical Guideline Centre 2012; Nei und Bagla 2007; Uthman et al. 2010). Das Anfallstagebuch wird täglich vom Patienten selbst oder von seiner Betreuungsperson ausgefüllt. Darin werden Art und Schwere der auftretenden Anfälle erfasst, und es können dabei einfach-fokale Anfälle (mit oder ohne motorische Symptome), komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle unterschieden werden.

Validität des Monitorings der UEs:

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

Validität der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Veränderung der epilepsiebezogenen Lebensqualität wird anhand des QOLIE-31-P gemessen. Der QOLIE-31-P ist eine patientengewichtete Version des „Quality of Life in Epilepsy“ Fragebogens (QOLIE-31) (Chaytor et al. 2011; Cramer et al. 2000; Cramer und van Hammee 2003).

Der QOLIE-31-P ist ein validiertes Fragebogeninstrument bei Epilepsie, einschließlich der Epilepsie mit fokalen Anfällen, und deckt relevante Teilbereiche der Lebensqualität ab. Er wurde bereits in mehreren Studien zur fokalen Epilepsie eingesetzt (Beran et al. 2005; Cramer und van Hammee 2003), wurde in viele Sprachen übersetzt und liegt in diesen Sprachen in einer validierten Fassung vor (Cramer und van Hammee 2003).

Der Fragebogen deckt folgende sieben Bereiche mit Hilfe von 30 Items ab:

a. Energie (Müdigkeit),

b. Gefühlszustand (Stimmung),

c. tägliche Aktivitäten (Arbeit, Auto fahren, Kontakte und Unternehmungen mit anderen),

d. geistige Aktivität (Denken, Konzentration, Gedächtnis),

e. Auswirkungen des Medikaments (körperliche, seelische),

f. Sorgen wegen der Anfälle (Auswirkungen der Anfälle) und

g. Lebensqualität insgesamt

Zusätzlich wird über ein weiteres Item der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten abgefragt. Im Unterschied zu dem QOLIE-31 beinhaltet der QOLIE-31-P noch sieben weitere Items, über welche der Patient für jeden der oben aufgeführten Bereiche eine Einschätzung der Belastung im Hinblick auf Probleme in dem jeweiligen Bereich abgeben soll. Der QOLIE-31-P Fragebogen wurde in den vorliegenden pivotalen Phase-III Studien zu Perampanel verwendet. Bei der Auswertung von Lebensqualitätsfragebögen im Rahmen von internationalen Studien muss darauf geachtet werden, dass der entsprechende Fragebogen nur in den Ländern und für die Altersstufen angewandt wird, für die eine validierte Version in der Landessprache existiert. Bei der Verwendung des QOLIE-31-P im Rahmen der drei pivotalen Zulassungsstudien (304, 305 und 306) wurde dies beachtet.

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

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% (Erhaltungs-Phase)):

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

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase):

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

Responder-Rate bei 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% (Erhaltungs-Phase)):

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

Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)):

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

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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)):

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

QOLIE-31-P:

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt:

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt:

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:

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

Des Weiteren wurden die einzelnen UEs, für die gemäß Fachinformation von Perampanel entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen (Eisai Europe 2013) oder die als Repräsentanten üblicher UEs bei Zusatztherapie mit AEDs betrachtet werden, als direkt patientenrelevant eingestuft. Es handelt sich somit auch bei diesen Endpunkten um keine Surrogatendpunkte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für dieses Dossier nicht relevant, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Begründung für das zu bewertende Arzneimittel (Perampanel):

Die Ergebnisse der drei pivotalen Zulassungsstudien werden immer pro Studie einzeln sowie gepoolt berichtet. Dies findet sowohl Anwendung bei der Betrachtung der Gesamtstudienpopulation (Bewertung des Nutzens) als auch bei der Betrachtung der post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Bewertung des Zusatznutzens). Für die gepoolte Tagesdosis von 8mg Perampanel werden, analog zum Vorgehen bei Meta-Analysen, das RR und das 95%-KI bei jedem Endpunkt als Forest plot dargestellt.

Wie sich der Integrated Summary of Efficacy (ISE) entnehmen lässt, sind die drei pivotalen Zulassungsstudien so konzipiert, dass ein Poolen der Daten möglich ist. Stellt man Studiendesign, Studiendauer und Studienpopulationen (siehe Patientencharakteristika) nebeneinander, zeigt sich eindeutig die Vergleichbarkeit dieser drei Studien. Aus diesem Grund wurden bereits in der ISE die Studiendaten für alle drei Studien 304, 305 und 306 gepoolt berücksichtigt und gepoolte Ergebnisse dargestellt (Eisai Ltd. 2011a, 2011b). Im entsprechenden Abschnitt 1.3.5 der ISE heißt es: „Data from the three controlled Phase 3 studies, 306, 305, and 304, were pooled for analysis to assess the dose response for perampanel as adjunctive therapy, to evaluate the onset of efficacy, and to provide additional precision in estimating the treatment effects in various subgroups. The rationale for pooling these studies was based on identical study designs (only doses tested differed) and similar study populations. The pooled efficacy analyses used the integrated Full ITT Analysis Set. Analysis methods for the evaluating efficacy used [using] integrated data from the controlled Phase 3 studies ...“ (Eisai Ltd. 2011a, 2011b).

Da die pivotalen Studien so konzipiert wurden, dass das Poolen der Daten, wie oben beschrieben, unter optimalen Bedingungen möglich ist und im Rahmen des Dossiers keine Meta-Analysen durchgeführt werden, wurde eine Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ist einerseits durch die Pharmakoresistenz und zum anderen durch die Dauer der aktiven Epilepsie definiert.

Die Definition der Pharmakoresistenz wurde bereits im Abschnitt 4.2.1 unter Zusatznutzen hinreichend diskutiert und beschrieben. Eine abweichende Definition der Pharmakoresistenz zum Zwecke einer Sensitivitätsanalyse erübrigt sich angesichts der durchschnittlichen Patientenhistorie der Studienpopulationen der pivotalen Zulassungsstudien.

Für die Definition der Dauer der anhaltenden aktiven Epilepsie ist eine Zeitraum von mehr als 5 Jahren seit Diagnose gewählt worden, um eine Patientenpopulation darzustellen, die lange erkrankt und nicht ausreichend erfolgreich therapiert ist. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde dieser Zeitraum auf mehr als 10 Jahre seit Diagnose erhöht, um zu überprüfen, ob sich dadurch ein qualitativer Unterschied in den Aussagen ergibt.

Die Sensitivitätsanalyse wurde für diese stark eingeschränkte Population aus Gründen der zu erwartenden statistischen Power nur für die gepoolte Analyse der 8mg Perampanel und der gepoolten Tagesdosen von 4-12mg Perampanel durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Auswahl und Begründung der Subgruppen:

Generell ist es Ziel von Subgruppenanalysen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen aufzudecken. Unter Subgruppen werden dabei Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen (z. B. einer bestimmten Altersgruppe angehören) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010).

Basierend auf den pivotalen Zulassungsstudien wurden folgende Patientencharakteristika / potenzielle Effektmodifikatoren in die nähere Auswahl für eine Subgruppenanalyse gezogen:

- Alter
  - <18 Jahre
  - 18-64 Jahre
  - ≥65 Jahre
- Geschlecht
  - männlich
  - weiblich
- Herkunft
  - weiß
  - nicht weiß

- Region
    - Nordamerika
    - Zentral- und Südamerika
    - Europa
    - Asien und Pazifik

In den Studien 304, 305 und 306 sind die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Herkunft im statistischen Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan, SAP) a priori festgelegt worden, entsprechend wurden diese Kategorien auch für die Subgruppen festgelegt.

Das Alter wird in drei Kategorien dargestellt, die sich aus den Erkenntnissen der Literatur begründen lassen. So kann das Alter der Patienten mit fokalen Anfällen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit eines AED haben. Bei Kindern und Jugendlichen kann bei Gabe eines AED ein im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten und ein unterschiedliches Sicherheitsprofil vorliegen. Des Weiteren kann bei Kindern und Jugendlichen die Gabe eines AED eine größere Auswirkung auf das Lernverhalten ausüben als bei einem Erwachsenen (Ben-Menachem 2008). Bei älteren Menschen können eine veränderte Pharmakokinetik, physiologische und psychosoziale Veränderungen die Wirksamkeit und Sicherheit eines AED beeinflussen. Darüber hinaus weisen ältere Menschen häufiger Störungen der Leber- und Nierenfunktion und andere Begleiterkrankungen auf, deren medikamentöse Behandlung Auswirkungen auf die Pharmakokinetik eines AED haben kann (Ben-Menachem 2008; Boon et al. 2008; Brodie et al. 2009; Perucca et al. 2000). Folgerichtig berücksichtigen auch die evidenzbasierten Leitlinien der ILAE das Subgruppenmerkmal Alter in ihren Empfehlungen für Kinder, Jugendliche, Erwachsene und ältere Menschen (Glauser et al. 2006). Da in den vorliegenden Untersuchungen Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und älter eingeschlossen waren, sind die für das Subgruppenmerkmal Alter vorgenommenen Trennpunkte <18 Jahre, 18-64 Jahre und ≥65 Jahre sinnvoll und durch die Angaben in der Literatur nachvollziehbar. Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Herkunft wird neben anderen Faktoren von einer verminderten Compliance bei nicht weißen Epilepsiepatienten berichtet (Faught et al. 2009).

Zusätzliche Subgruppenanalysen wurden in den Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppenmerkmale Anzahl der AEDs zu Baseline sowie nach Ländern durchgeführt. Für die Studie 304 erfolgten die Subgruppenanalysen nicht nach Ländern, sondern nach Regionen. Dabei wird das Subgruppenmerkmal Region unterteilt in Nordamerika (Kanada, USA) und Zentral- und Südamerika (Argentinien, Mexiko, Chile). Da eine Darstellung von Länder– bzw. Zentrumseffekten gefordert wird, wird diese, nicht a priori festgelegte Subgruppe im Dossier ebenfalls tabellarisch aufgeführt. Dabei werden die Länder analog zum Vorgehen in der ISE in Regionen zusammengefasst (Eisai Ltd. 2011a, 2011b).

Da Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen und Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen als eigene Endpunkte ausgewertet wurden, wurde die oben ebenfalls, soweit sinnvoll vorgeschlagene Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere und -stadium nicht zusätzlich durchgeführt.

Die im SAP vorgesehene Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Einnahme bzw. Nicht-Einnahme eines Enzym-induzierenden AED“ wurde aus folgenden Gründen nicht durchgeführt: An den vorliegenden Studien nahmen Patienten teil, die zu Studienbeginn ein, zwei oder maximal drei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung, darunter aber nur eine Enzym-induzierende Substanz einnahmen. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wurden im Studienprotokoll als Enzym-induzierende Substanzen benannt. Zu diesem Zeitpunkt lagen allerdings noch keine umfassenden Informationen zu Medikamenteninteraktionen von Perampanel vor. Es wurde davon ausgegangen, dass die vier genannten Enzym-induzierenden Substanzen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Perampanel haben könnten. In der Analyse zeigten sich aber zum einen unterschiedliche Effekte der vier Substanzen auf die Pharmakokinetik von Perampanel und zum anderen auch ein Effekt des nicht als induzierend eingestuften Oxcarbazepin. Anstelle dieser Subgruppenanalyse wurde deshalb die Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals Anzahl der eingenommenen AEDs zum Behandlungsbeginn ohne Kategorisierung in induzierende oder nicht induzierende AEDs durchgeführt. Da das Subgruppenmerkmal Anzahl der AEDs zum Behandlungsbeginn nicht a priori im SAP festgelegt war, wurde es im Rahmen dieses Dossiers nicht betrachtet.

Durchführung der Subgruppenanalyse:

Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte durchgeführt, bei denen in der gepooleten Analyse eine Ereignisrate von mindestens 5% entweder in der Perampanel-Gruppe oder in der Placebo-Gruppe aufgetreten war.

Liegen Effektmodifikatoren vor, werden die Aussagen der Effekte für die Gesamtgruppe entsprechend präzisiert. So können Subgruppenanalysen dazu verwendet werden, mögliche Hinweise auf Patientengruppen zu identifizieren, für die ein bzw. kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegen könnte.

Darstellung der Subgruppenanalysen:

Zunächst wurden für alle Endpunkte Interaktionstests durchgeführt. Dabei wurden in Regressionsmodellen die Terme für die Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung in das Modell aufgenommen. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b) wurden dabei für Endpunkte der pivotalen Studien 304, 305 und 306 Interaktions-p-Werte von <0,2 als Hinweis für eine Interaktion interpretiert. Da die Power der gepoolten Analyse größer ist als die Power der einzelnen pivotalen Studien, wurde bei

Endpunkten der gepoolten Analyse ein p-Wert von <0,05 als Hinweis auf eine Interaktion gewertet.

Tabellarisch wurden für jeden Endpunkt, der für eine Subgruppenanaylse geeignet war, alle Subgruppen dargestellt. Falls sowohl in den Perampanel-Gruppen als auch in den Placebo-Gruppen unter einem Subgruppenmerkmal keine Ereignisse auftraten, wurde auf die Darstellung des Subgruppenmerkmals verzichtet.

Die Darstellung der Subgruppen für den QOLIE-31-P konzentiert sich auf den „QOLIE-31-P Gesamtscore". Für die einzelnen Domänen und Kategorien liegt eine zu geringe Power vor, um in einer Subgruppenanalyse belastbare Aussagen ableiten zu können. Die einzelnen Domänen und Kategorien des QOLIE-31-P werden im Dossier nicht eigens dargestellt, befinden sich aber im Anhang in Modul 5. Auf eine Berechnung der Interaktions-p-Werte für den QOLIE-31-P wurde verzichtet, da der Endpunkt nicht über ein Responderkriterium dichotomisiert wurde.

Genauer betrachtet wurden die Subgruppenanalysen, bei denen sich ein Hinweis auf eine Interaktion ergab. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass dadurch eine große Anzahl von Interaktionstests durchgeführt wurde, die entweder mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% (pivotale Studien) oder 5% (gepoolte Studien) behaftet sind. Normalerweise würde man dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) durch geeignete Maßnahmen, um für multiples Testen zu adjustieren, begegnen. Dies ist hier natürlich nicht angebracht, da den meisten dieser Methoden gemein ist, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird und kaum mehr Aussagen zur Interaktion zustande kämen.

Aus dieser inhärent großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studien nicht für die Subgruppen gepowert sind, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

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

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieses Dossiers wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja / nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
E2007-E049-203	ja	ja	abgeschlossen	02/03-08/03	E2007: 1mg und 2mg Tabletten, Dosis bis 2mg, oral Placebo
E2007-A001-206	ja	ja	abgeschlossen	03/05-02/07	Perampanel: 0,5mg, 1mg und 2mg Tabletten, Dosis bis zu 4mg, oral Placebo
E2007- G000-208	ja	ja	abgeschlossen	03/07-01/08	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis bis zu 12mg, oral Placebo
E2007- G000-304	ja	ja	abgeschlossen	04/08-11/10	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 8mg und 12mg, oral Placebo
E2007- G000-305	ja	ja	abgeschlossen	05/08-01/11	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 8mg und 12mg, oral Placebo
E2007- G000-306	ja	ja	abgeschlossen	08/08-07/10	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 2mg, 4mg und 8mg, oral Placebo
E2007-G000-235	nein	ja	laufend	10/10-05/13	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis bis zu 12mg, oral Placebo
E2007-J000-335	nein	ja	laufend	05/12-09/15	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 2mg bis 12mg, oral Placebo

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Bei den in Tabelle 4-5 genannten Studien handelt es sich um RCTs des zu bewertenden Arzneimittels, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebietes liegen. Eine Tabelle mit allen Studien des zu bewertenden Arzneimittels wird als „Data on file“ angehängt (Eisai Ltd. 2014b).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-5 ist der 06.02.2014 (Eisai Ltd. 2014b).

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

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
E2007-E049-203	Kriterien E2, E4, E6 nicht erfüllt
E2007-A001-206	Kriterium E6 nicht erfüllt
E2007-G000-208	Kriterium E6 nicht erfüllt
E2007-G000-235	Die Ergebnisse dieser Studie würden zusätzliches Erkenntnismaterial darstellen, welches nicht in die Nutzenbewertung eingehen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).
E2007-J000-335	Kriterium E1 nicht erfüllt, Kriterium A3erfüllt

RCT: engl. Randomized Controlled Trial
Anmerkung: Der Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 06.02.2014 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) festgelegt, dass „grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014)

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

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Keine Einschränkung
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der in Tabelle 4-B aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	Abgeschlossene RCTs
E6	Studiendauer	≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		**Details**
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

RCTs: engl. Randomized Controlled Trials
Anmerkung: Der Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 06.02.2014 06.02.2014 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) festgelegt, dass „grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

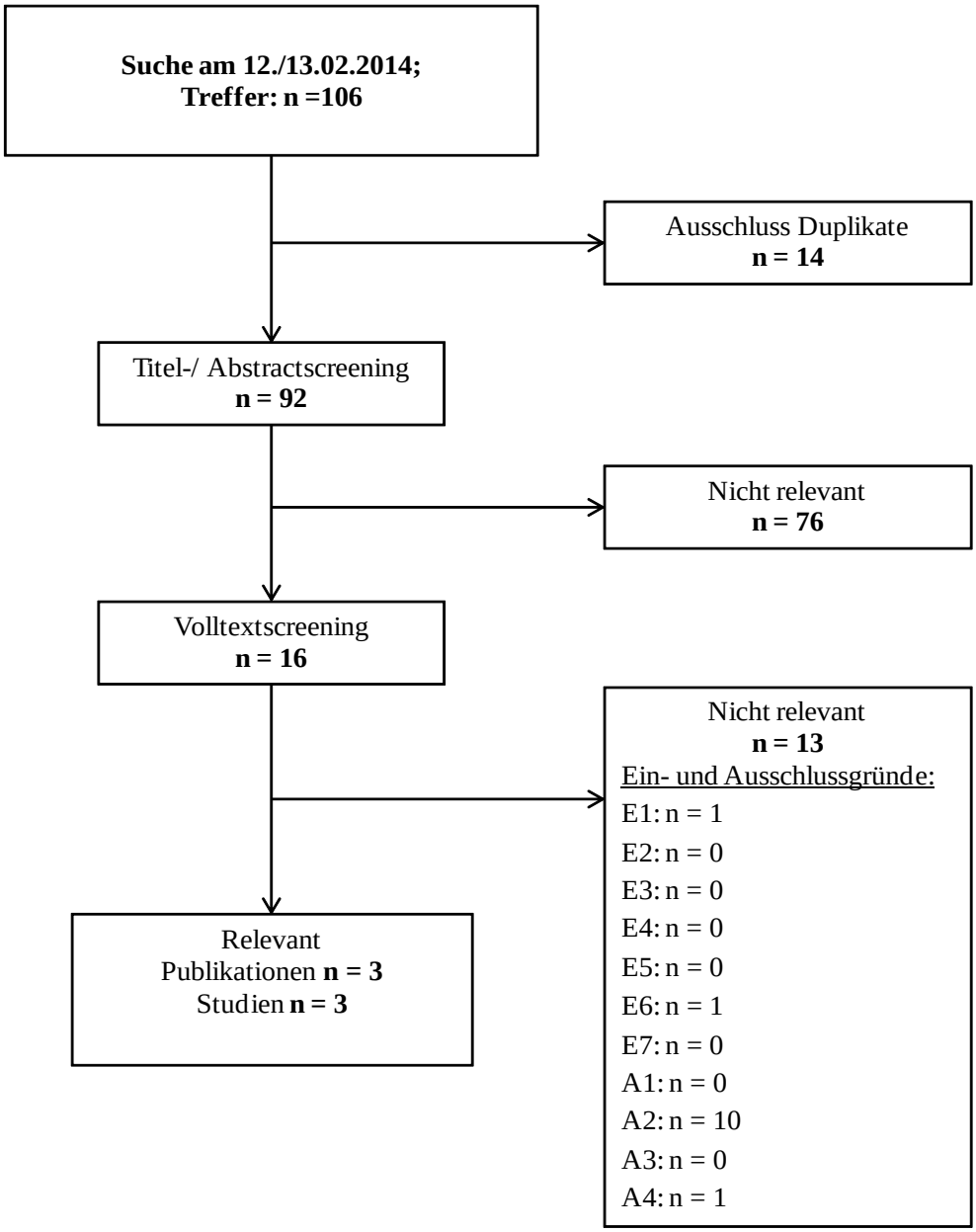

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 12.02.2014 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily, OLDMEDLINE sowie in der Cochrane Datenbank Cochrane Register of Controlled Trials. Am 13.02.2014 wurde die systematische Literaturrecherche über die Plattform Ovid in der Cochrane Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews fortgesetzt. Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu

bewertenden Arzneimittel Perampanel beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechercheschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 106 Treffer, von denen n=14 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=92 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=76 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die Überprüfung der Relevanz der n=16 Publikationen im Volltext erfolgte ebenfalls durch zwei Reviewer gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2), was zum Ausschluss von n=13 Publikationen führte. Nach Auflösung der Abweichungen in der Bewertung wurden n=3 Publikationen (French et al. 2012a; French et al. 2012b; Krauss et al. 2012), die sich auf drei klinische Studien beziehen, als relevant eingestuft. Die im Volltext geprüften Publikationen sind mit Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C aufgelistet.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
E2007-G000-304	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2013h)	ja	ja	abgeschlossen
E2007-G000-305	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012a) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d) clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register 2008b) Pharmnet.Bund (PharmNet.Bund 2007b)	ja	ja	abgeschlossen
E2007-G000-306	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e) clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register 2008c) Pharmnet.Bund (PharmNet.Bund 2007c)	ja	ja	abgeschlossen
E2007-G000-235	(clinicaltrials. gov 2013g) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013g) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013h) (EU Clinical Trials Register 2010)	ja	nein	laufend

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

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ICTRP: engl. International Clinical Trials Registry Platform
Anmerkung: Der Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 06.02.2014 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) festgelegt, dass „grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014)

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-7 ist der 13.02.2014 (Durchführung der Studienregisterrecherche). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Studie 304	ja	ja	nein	ja [35] (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001)	ja [23] (clinicaltrials. gov 2013h)	ja [76] (French et al. 2012a)
Studie 305	ja	ja	nein	ja [36] (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)	ja [12;59;98;134] (clinicaltrials. gov 2012a; EU Clinical Trials Register 2008b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e; PharmNet.Bund 2007b)	ja [77] (French et al. 2012b)
Studie 306	ja	ja	nein	ja [37] (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)	ja [13;98;60;135] (clinicaltrials. gov 2012b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e) EU Clinical Trials Register 2008c) (PharmNet.Bund 2007c)	ja [121] (Krauss et al. 2012)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population*** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 304	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Perampanel 8mg/Tag (n=133) Perampanel 12mg/Tag (n=135) Placebo (n=122)	Prärandomisierungs-phase: sechs 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: vier Wochen - für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Multizentrisch an 77 Studienorten in Argentinien, Kanada, Chile, Mexiko und den USA 30. April 2008 bis 11. November 2010	Primäre Endpunkte: • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage • Responder-Rate bei Anfälle fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelvante explorative Endpunkte: • 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-

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population*** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 305	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	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	Perampanel 8mg/Tag (n=130) Perampanel 12mg/Tag (n=121) Placebo (n=138)	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	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 Anfälle fokalen Ursprungs(definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelvante explorative Endpunkte: • 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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population*** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						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 Endpunkte zur Sicherheit: • Gesamtmortalität • UEs gesamt • SUEs gesamt • UEs, die zum Studienabbruch führten

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population*** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 306	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	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	Perampanel 2mg/Tag (n=180) Perampanel 4mg/Tag (n=174) Perampanel 8mg/Tag (n=171) Placebo (n=187)	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	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, Taiwan, Ukraine, Ungarn 04. August 2008 bis 21. Juli 2010	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%) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelvante explorative Endpunkte: • 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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population*** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						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 Endpunkte zur Sicherheit: • Gesamtmortalität • UEs gesamt • SUEs gesamt • UEs, die zum Studienabbruch führten

*Studie 305: Grundsätzlich ist das Alter der Patienten in den Einschlusskriterien mit ≥12 Jahren definiert. Mit den Ausnahmen, dass Patienten in Deutschland, Niederlande, Frankreich und Indien nach den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung ≥18 Jahre sein mussten und Patienten in Dänemark und Schweden nach den Einschlusskriterien im Laufe der Studie ≥18 Jahre werden mussten.

Studie 306: Grundsätzlich ist das Alter der Patienten in den Einschlusskriterien mit ≥12 Jahren definiert. Mit der Ausnahme, dass Patienten in Deutschland, Bulgarien, Portugal. Litauen, Indien und China nach den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung ≥18 Jahre werden mussten.

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; UEs: Unerwünschte Ereignisse; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Studie 304			Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-periode: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten Woche 4: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten Woche 5: Täglich 5 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 1 Placebo-Tablette Ab Woche 6 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Tabletten mit 2mg Perampanel	Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Placebo-Tabletten	Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der Einverständnis-erklärung.	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall-Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Studie 305			Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten Woche 4: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten Woche 5: Täglich 5 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 1 Placebo-Tablette Ab Woche 6 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Tabletten mit 2mg Perampanel	Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Placebo-Tabletten	Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der Einverständnis-erklärung.	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall-Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Studie 306	Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 1Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Ab Woche 2 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten		Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Placebo-Tabletten	Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der Einverständnis-erklärung.	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall-Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AED: engl. Antiepileptic Drug; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; CYP3A: Cytochrom-P3A

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter in Jahren [MW]**[a]	**Geschlecht** **w / m [n (%)]**[a]	**Gewicht** **[MW (SD) in kg]**[a]	**Größe** **[MW (SD) in cm]**[a]	**BMI** **[MW (SD) in kg / m²]**[a]
Studie 304						
Perampanel 8mg/Tag	133	35,8	68 / 65 (51,1 / 48,9)	71,07 (17,953)	165,63 (9,024)	25,87 (5,507)
Perampanel 12mg/Tag	134	36,7	65 / 69 (48,5 / 51,5)	73,71 (18,745)	167,18 (9,975)	26,33 (6,185)
Placebo	121	35,6	67 / 54 (55,4 / 44,6)	72,55 (20,535)	164,08 (11,209)	26,72 (6,169)
Studie 305						
Perampanel 8mg/Tag	129	36,7	64 / 65 (49,6 / 50,4)	72,00 (19,011)	167,43 (9,235)	25,57 (6,116)
Perampanel 12mg/Tag	121	35,5	71 / 50 (58,7 / 41,3)	71,90 (18,693)	166,26 (9,868)	25,70 (5,963)
Placebo	136	34,4	65 / 71 (47,8 / 52,2)	71,64 (17,589)	168,26 (9,777)	25,17 (5,223)
Studie 306						
Perampanel 2mg/Tag	180	33,8	95 / 85 (52,8 / 47,2)	65,37 (16,173)	166,11 (9,208)	23,51 (4,584)
Perampanel 4mg/Tag	172	33,6	84 / 88 (48,8 / 51,2)	69,49 (17,210)	167,94 (11,185)	24,46 (4,745)
Perampanel 8mg/Tag	169	34,6	92 / 77 (54,4 / 45,6)	68,47 (16,284)	167,22 (10,188)	24,36 (4,896)
Placebo	185	33,4	90 / 95 (48,6 / 51,4)	67,48 (15,982)	167,59 (10,082)	23,89 (4,741)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Herkunft*** **[n (%)]**[a]	**Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten** **[MW (SD)]** [a]	**Ätiologie**** **[n (%)]**[a]	**Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals***** **[n (%)]**[a]
Studie 304					
Perampanel 8mg/Tag	133	115 (86,5) 6 (4,5) 1 (<1) 0 (0) 1 (<1) 4 (3,0) 0 (0) 6 (4,5)	282,8 (162,24)	14 (10,5) 10 (7,5) 3 (2,3) 1 (<1) 26 (19,5) 0 (0) 0 (0) 63 (47,4) 16 (12,0)	79 (59,4) 48 (36,1) 14 (10,5)
Perampanel 12mg/Tag	134	116 (86,6) 8 (6,0) 1 (<1) 0 (0) 1 (<1) 2 (1,5) 0 (0) 6 (4,5)	279,5 (172,44)	10 (7,5) 14 (10,4) 4 (3,0) 4 (3,0) 17 (12,7) 3 (2,2) 1 (<1) 63 (47,0) 18 (13,4)	81 (60,4) 49 (36,6) 19 (14,2)

Placebo	121	103 (85,1) 13 (10,7) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 5 (4,1)	289,6 (154,37)	11 (9,1) 3 (2,5) 3 (2,5) 1 (<1) 21 (17,4) 1 (<1) 0 58 (47,9) 23 (19,0)	71 (58,7) 48 (39,7) 13 (10,7)
Studie 305					
Perampanel 8mg/Tag	129	107 (82,9) 2 (1,6) 14 (10,9) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 6 (4,7)	270,3 (163,36)	11 (8,5) 13 (10,1) 3 (2,3) 2 (1,6) 21 (16,3) 2 (1,6) 2 (1,6) 64 (49,6) 11 (8,5)	74 (57,4) 49 (38,0) 19 (14,7)
Perampanel 12mg/Tag	121	100 (82,6) 1 (<1) 16 (13,2) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 4 (3,3)	255,9 (158,64)	9 (7,4) 9 (7,4) 3 (2,5) 1 (<1) 20 (16,5) 3 (2,5) 1 (<1) 56 (46,3) 19 (15,7)	65 (53,7) 47 (38,8) 18 (14,9)

Placebo	136	115 (84,6) 1 (<1) 12 (8,8) 0 (0) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 7 (5,1)	264,2 (155,30)	11 (8,1) 9 (6,6) 0 (0) 1 (<1) 21 (15,4) 2 (1,5) 1 (<1) 79 (58,1) 12 (8,8)	68 (50,0) 60 (44,1) 25 (18,4)
Studie 306					
Perampanel 2mg/Tag	180	119 (66,1) 0 (0) 35 (19,4) 0 (0) 25 (13,9) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)	232,4 (145,20)	15 (8,3) 19 (10,6) 3 (1,7) 1 (<1) 29 (16,1) 6 (3,3) 1 (<1) 92 (51,1) 14 (7,8)	100 (55,6) 62 (34,4) 34 (18,9)
Perampanel 4mg/Tag	172	105 (61,0) 0 (0) 37 (21,5) 0 (0) 29 (16,9) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)	236,9 (145,32)	14 (8,1) 19 (11,0) 2 (1,2) 1 (<1) 30 (17,4) 5 (2,9) 0 (0) 83 (48,3) 18 (10,5)	102 (59,3) 68 (39,5) 22 (12,8)
Perampanel 8mg/Tag	169	116 (68,6) 0 (0) 28 (16,6)	239,4 (142,92)	18 (10,7) 16 (9,5) 3 (1,8)	100 (59,2) 58 (34,3) 23 (13,6)

		0 (0) 25 (14,8) 0 (0) 0 (0) 0 (0)		4 (2,4) 29 (17,2) 2 (1,2) 1 (<1) 77 (45,6) 19 (11,2)	
Placebo	185	119 (64,3) 0 (0) 34 (18,4) 0 (0) 31 (16,8) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)	209,9 (128,10)	24 (13,0) 25 (13,5) 3 (1,6) 2 (1,1) 24 (13,0) 5 (2,7) 0 (0) 82 (44,3) 20 (10,8)	99 (53,5) 68 (36,8) 34 (18,4)
***Herkunft:** • Weiße • Schwarz oder Afro-Amerikaner • Asiaten • Japaner • Chinesen • Indianer oder Ureinwohner Alaskas • Ureinwohner Hawaiis oder andere Inselbewohner des Pazifikraums • Sonstige		****Ätiologie:** • Kopfverletzungen / Schädeltrauma • Infektion(en) des Zentralnervensystems • Epilepsie in der Familienanamnese • Schlaganfall • strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen • vaskuläre Anomalien des Gehirns • Schlafstörungen • unbekannt • Sonstige		******* Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals: • Temporallappen • extra-temporal • unklar	

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im SAS, wenn nicht anders angegeben
b Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; MW: Mittelwert; SD: engl. Standard Deviation; w: weiblich; m: männlich; BMI: engl. Body-Mass-Index; SAS: engl. Safety Analysis Set;

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

Tabelle 4-E: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 304

	8mg/Tag Perampanel[a] n (%)	**12mg/Tag Perampanel[a] n (%)**	**Placebo[a] n (%)**
Gesamt	133 (100,0)	135 (100,0)	122 (100,0)
Argentinien	36 (27,1)	32 (23,7)	32 (26,2)
Kanada	10 (7,5)	8 (5,9)	7 (5,7)
Chile	14 (10,5)	14 (10,4)	10 (8,2)
Mexiko	9 (6,8)	8 (5,9)	7 (5,7)
USA	64 (48,1)	73 (54,1)	66 (54,1)

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden
RCT: engl, Randomized Controlled Trial
Quelle: (Eisai Ltd. 2014a)

Tabelle 4-F: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 305

	8mg/Tag Perampanel[a] n (%)	**12mg/Tag Perampanel[a] n (%)**	**Placebo[a] n (%)**
Gesamt	130 (100,0)	121 (100,0)	138 (100,0)
Australien	3 (2,3)	1 (<1)	2 (1,4)
Österreich	4 (3,1)	7 (5,8)	8 (5,8)
Belgien	4 (3,1)	5 (4,1)	8 (5,8)
Deutschland	14 (10,8)	12 (9,9)	18 (13,0)
Finnland	4 (3,1)	2 (1,7)	2 (1,4)
Frankreich	5 (3,8)	3 (2,5)	5 (3,6)
UK	5 (3,8)	4 (3,3)	4 (2,9)
Griechenland	4 (3,1)	4 (3,3)	4 (2,9)
Indien	14 (10,8)	14 (11,6)	10 (7,2)
Israel	15 (11,5)	16 (13,2)	16 (11,6)
Italien	4 (3,1)	2 (1,7)	4 (2,9)
Die Niederlande	1 (<1)	4 (3,3)	3 (2,2)
Russische Föderation	9 (6,9)	10 (8,3)	9 (6,5)
Schweden	8 (6,2)	6 (5,0)	8 (5,8)

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden
RCT: engl, Randomized Controlled Trial
Quelle: (Eisai Ltd. 2014a)

Tabelle 4-G: Verteilung der Patienten über die Länder – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle randomisierten Patienten: Studie 306

	2mg/Tag Perampanel[a] n (%)	**4mg/Tag Perampanel[a] n (%)**	**8mg/Tag Perampanel[a] n (%)**	**Placebo[a] n (%)**
Gesamt	180 (100,0)	174 (100,0)	171 (100,0)	187 (100,0)
Australien	12 (6,7)	15 (8,6)	13 (7,6)	15 (8,0)
Bulgarien	12 (6,7)	11 (6,3)	12 (7,0)	12 (6,4)
China	15 (8,3)	14 (8,0)	12 (7,0)	15 (8,0)
Tschechische Republik	2 (1,1)	3 (1,7)	0 (0)	2 (1,1)
Deutschland	8 (4,4)	8 (4,6)	11 (6,4)	10 (5,3)
Spanien	12 (6,7)	11 (6,3)	11 (6,4)	12 (6,4)
Estland	7 (3,9)	8 (4,6)	8 (4,7)	7 (3,7)
Hongkong	6 (3,3)	8 (4,6)	5 (2,9)	8 (4,3)
Ungarn	12 (6,7)	10 (5,7)	7 (4,1)	10 (5,3)
Indien	12 (6,7)	9 (5,2)	10 (5,8)	11 (5,9)
Italien	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Korea (Republik)	15 (8,3)	16 (9,2)	12 (7,0)	14 (7,5)
Litauen	7 (3,9)	2 (1,1)	5 (2,9)	4 (2,1)
Lettland	5 (2,8)	5 (2,9)	4 (2,3)	4 (2,1)
Malaysia	1 (<1)	3 (1,7)	0 (0)	1 (<1)
Philippinen	1 (<1)	1 (<1)	2 (1,2)	2 (1,1)
Polen	11 (6,1)	12 (6,9)	11 (6,4)	9 (4,8)
Portugal	1 (<1)	3 (1,7)	4 (2,3)	3 (1,6)
Rumänien	2 (1,1)	1 (<1)	3 (1,8)	2 (1,1)
Russische Föderation	12 (6,7)	9 (5,2)	8 (4,7)	11 (5,9)
Serbien und Montenegro	12 (6,7)	10 (5,7)	12 (7,0)	13 (7,0)
Thailand	5 (2,8)	7 (4,0)	4 (2,3)	7 (3,7)
Taiwan, Provinz der Republik China	5 (2,8)	5 (2,9)	8 (4,7)	7 (3,7)
Ukraine	4 (2,2)	3 (1,7)	8 (4,7)	7 (3,7)

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden
RCT: engl, Randomized Controlled Trial
Quelle: (Eisai Ltd. 2014a)

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

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

Studie 304

Studie 304 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie, durchgeführt an 77 Studienorten in Argentinien, Chile, Kanada, Mexiko und den USA. In Parallelgruppen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 8mg/Tag und 12mg/Tag vs. Placebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin fokale Anfälle hatten. Insgesamt wurden 390 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:1:1, so dass 133 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe, 135 Patienten in die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und 122 Patienten in die Placebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein interaktives Sprachdialogsystem (engl. Interactive Voice Response System - IVRS), eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

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

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

- Perampanel 12mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Placebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Placebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Placebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Placebo-Tabletten (Woche vier); täglich fünf Tabletten mit 2mg Perampanel plus eine Placebo-Tablette (Woche fünf); täglich sechs Tabletten mit 2mg Perampanel (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

- Placebo: Täglich sechs Placebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausschieden oder diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von UEs, die zum Studienabbruch führten. Für die beiden o.g. primären Endpunkte, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit und Responder-Rate, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer Kovarianzanalyse (engl. Analysis of Covariance - ANCOVA) der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine 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 Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error“, bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Dieselben mathematischen Vorgehensweisen wurden auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewandt.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischers exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT Analysis Set (ITT AS) ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. Das ITT Full Analysis Set (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 umfasste alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs-Phase und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des Safety Analysis Set (SAS) ausgewertet, d.h. die Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009, 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend, wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder-Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen, wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007, 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf, insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Studie 305

Studie 305 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie, durchgeführt an 84 Studienorten in Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Indien, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Russische Föderation, Schweden, Südafrika, und den USA. In Parallelgruppen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 8mg/Tag und 12mg/Tag vs. Placebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung weiterhin fokale Anfälle hatten. Insgesamt wurden 389 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:1:1, so dass 130 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe, 121 Patienten in die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und 138 Patienten in die Placebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein IVRS, eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

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

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

- Perampanel 12mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Placebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Placebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Placebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Placebo-Tabletten (Woche vier); täglich fünf Tabletten mit 2mg Perampanel plus eine Placebo-Tablette (Woche fünf); täglich sechs Tabletten mit 2mg Perampanel (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

- Placebo: Täglich sechs Placebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausschieden oder diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Für die beiden o.g. primären Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine 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 Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error, bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Dieselben mathematischen Vorgehensweisen wurden auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewandt.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischers exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. 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 umfasste alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs-Phase und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des SAS ausgewertet, d.h. die Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009, 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend, wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder-Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen, wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007, 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf,

insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Studie 306

Studie 306 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie, durchgeführt an 116 Studienorten in Australien, Bulgarien, China, Deutschland, Estland, Hong Kong, Indien, Italien, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien und Montenegro, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ukraine und Ungarn. In Parallelgruppen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 2mg/Tag, 4mg/Tag und 8mg/Tag vs. Placebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin fokale Anfälle hatten. Insgesamt wurden 712 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:1:1:1, so dass 180 Patienten in die 2mg/Tag Perampanel-Gruppe, 174 Patienten in die 4mg/Tag Perampanel-Gruppe, 171 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 187 Patienten in die Placebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein IVRS, eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

Die Studie umfasste eine sechswöchige Prärandomisierungs-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der vier Behandlungsgruppen mit Placebo, 2mg/Tag, 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel folgten eine sechswöchige Titrations-Phase und anschließend eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich abends vor dem Schlafengehen zusammen mit einer Mahlzeit bis zu sechs Tabletten der Studienmedikation nach folgendem Schema einnahmen:

- Perampanel 2mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Placebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

- Perampanel 4mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Placebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Placebo-Tabletten (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

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

- Placebo: Täglich sechs Placebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase)

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausschieden oder diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Da Perampanel in der Dosierung 2mg/Tag gemäß Fachinformation nicht als Erhaltungsdosis verwendet wird, besitzt diese Dosierung für das Dossier keine Relevanz. Dieser Behandlungsarm wird in den folgenden Ausführungen nicht weiter betrachtet.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Für die beiden o.g. primären Endpunkte, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit und Responder-Rate, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine 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 Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error“, bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Dieselben mathematischen Vorgehensweisen wurden auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewandt.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischers exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. 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 umfasste alle randomisierten 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. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des SAS ausgewertet, d.h. die Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009, 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend, wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder-Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen, wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007, 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf, insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Gepoolte Analyse

Stellt man Studiendesign, Studiendauer und Studienpopulationen (siehe Patientencharakteristika) nebeneinander, zeigt sich die Vergleichbarkeit dieser drei Studien. Aus diesem Grund wurden bereits in der ISE die Studiendaten für alle drei Studien 304, 305 und 306 gepoolt berücksichtigt und gepoolte Ergebnisse dargestellt (Eisai Ltd. 2011a, 2011b). Im entsprechenden Abschnitt 1.3.5 der ISE heißt es: „Data from the three controlled Phase 3 studies, 306, 305, and 304, were pooled for analysis to assess the dose response for perampanel as adjunctive therapy, to evaluate the onset of efficacy, and to provide additional precision in estimating the treatment effects in various subgroups. The rationale for pooling these studies was based on identical study designs (only doses tested differed) and similar study populations. The pooled efficacy analyses used the integrated Full ITT Analysis Set. Analysis methods for the evaluating efficacy used [using] integrated data from the controlled Phase 3 studies ...“ (Eisai Ltd. 2011a, 2011b).

Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien werden zum Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie herangezogen.

Der Nachweis des Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wird nicht in der Zulassungspopulation erbracht, sondern in der von Eisai selbst eingeschränkten Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Diese Subpopulation wird innerhalb der pivotalen Zulassungsstudien analysiert. Durch folgende Kriterien wird die Subpopulation gegenüber der vollständigen Studienpopulation eingeschränkt:

- Patienten, die mindestens ein AED, das als ZVT* vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten,
- Patienten, deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (60+ Monate) zurückliegt.

Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die folgende Einschränkungen gegenüber den vollständigen Studienpopulationen aufweist:

- Patienten, die mindestens ein AED, das als ZVT* vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten,
- Patienten, deren Epilepsiediagnose mehr als 10 Jahre (120+ Monate) zurückliegt.

* Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid im Rahmen einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie (Modul 3 Abschnitt 3.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien:

Studie 304

Bei Studie 304 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und / oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Studie 305

Bei Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und / oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Studie 306

Bei Studie 306 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und / oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	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% (Erhaltungs-Phase))	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	QOLIE-31-P	75%-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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfälle und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase))
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	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% (Erhaltungs-Phase))	Gesamtmortalität	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Schwindel	Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz	Unerwünschte Ereignisse: Ataxie	Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit	Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen	Unerwünschte Ereignisse: Diplopie	Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen	Unerwünschte Ereignisse: Stürze	Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Aggression
Studie 304	ja
Studie 305	ja
Studie 306	ja

RCT: engl: Randomized Controlled Trial; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung der 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% (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Placebo: n=121) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Placebo: n=136) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Placebo: n=184) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungs-art und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 304												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	133	50	37,6	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,68	0,98; 2,86	0,11	-0,00; 0,23	1,42	0,98; 2,06	0,0760
Perampanel 12mg/Tag		133	48	36,1		1,57	0,92; 2,69	0,10	-0,02; 0,21	1,36	0,94; 1,98	0,0914
Placebo		121	32	26,4								
Studie 305												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	129	43	33,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,90	1,59; 5,28	0,19	0,09; 0,29	2,27	1,41; 3,64	0,0018
Perampanel 12mg/Tag		121	41	33,9		2,97	1,62; 5,45	0,19	0,09; 0,30	2,30	1,43; 3,71	0,0006
Placebo		136	20	14,7								

Studie 306												
Perampanel 4mg/Tag	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%)	172	49	28,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,82	1,10; 3,01	0,11	0,02; 0,19	1,59	1,08; 2,34	0,0132
Perampanel 8mg/Tag		169	59	34,9		2,45	1,50; 4,01	0,17	0,08; 0,26	1,95	1,34; 2,82	0,0003
Placebo		184	33	17,9								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b, 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,6%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (36,1%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (26,4%). Das adjustierte RR beträgt 1,42 [95%-KI: 0,98; 2,06] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,36 [95%-KI: 0,94; 1,98] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0760 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,0914 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (33,3%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,9%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (14,7%). Das adjustierte RR beträgt 2,27 [95%-KI: 1,41; 3,64] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,30 [95%-KI: 1,43; 3,71] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0018 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0006 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (28,5%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (34,9%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (17,9%). Das RR beträgt 1,59 [95%-KI: 1,08; 2,34] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,95 [95%-KI: 1,34; 2,82] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0132 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0003. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-17: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	431	152	35,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,28	1,68; 3,11	0,16	0,10; 0,22	1,83	1,45; 2,30	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		857	290	33,8		2,14	1,63; 2,82	0,15	0,10; 0,19	1,76	1,42; 2,17	<0,0001
Placebo		441	85	19,3								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward; ISE: engl. Integrated summary of efficacy
Quellen: (Eisai Ltd. 2011a, 2011b, 2014e)

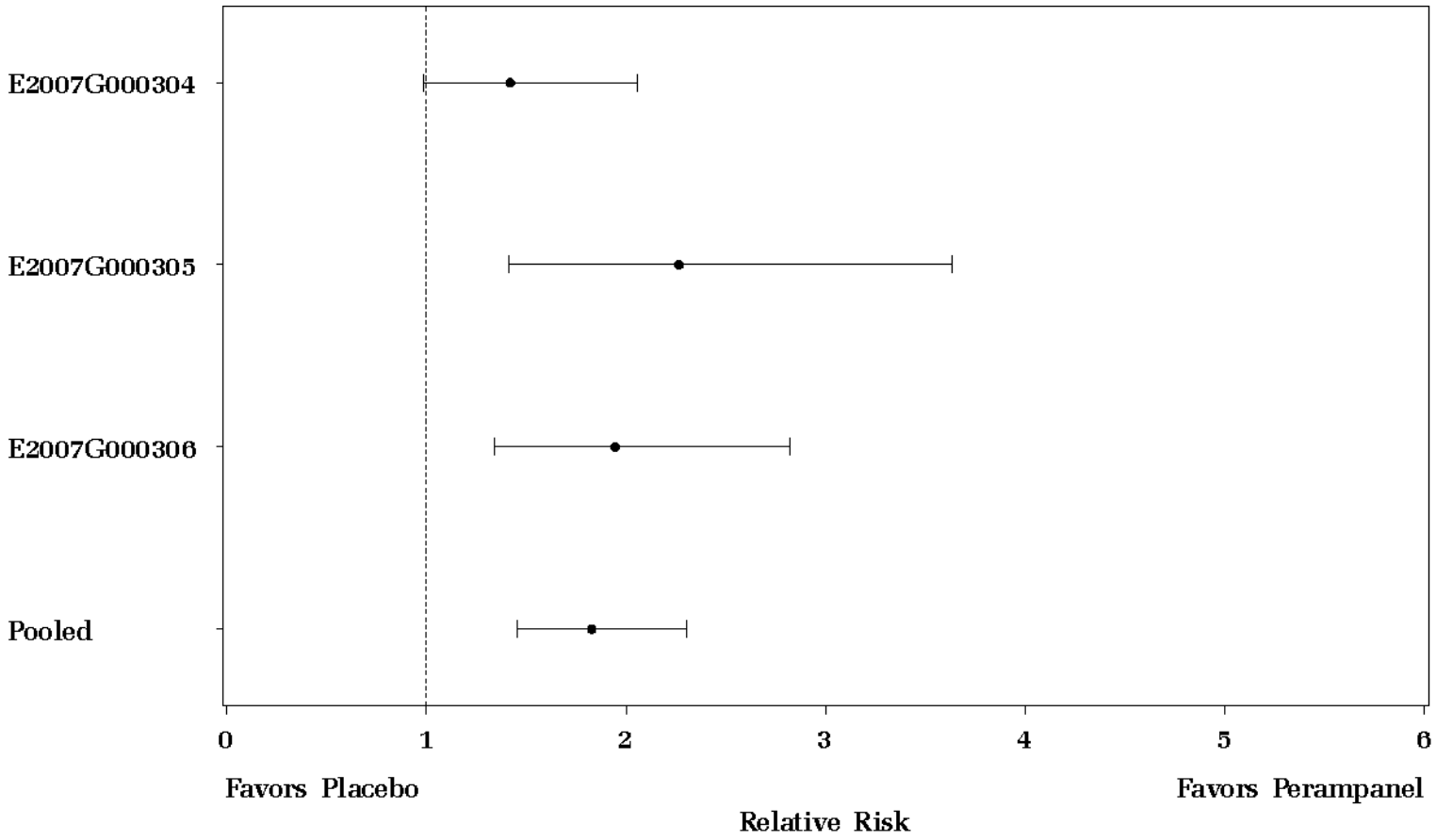

Abbildung 3: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

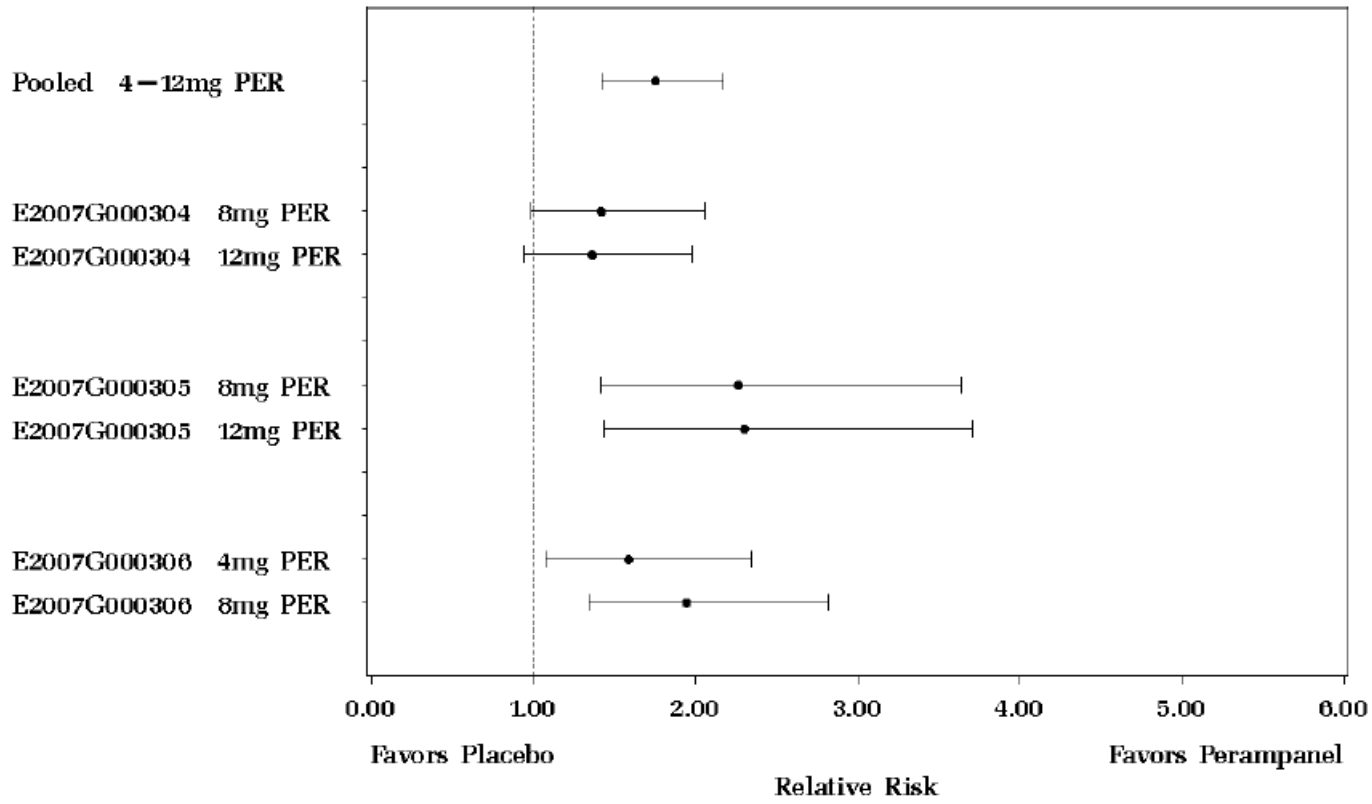

Abbildung 4: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da 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% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (35,3%) gegenüber Placebo (19,3%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,83 [95%-KI: 1,45; 2,30]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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% (Erhaltungs-Phase)) (33,8%) gegenüber Placebo führt (19,3%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,76 [95%-KI: 1,42; 2,17]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel in den Dosierungen 4mg/Tag bis 12 mg/Tag bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungs-art und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 304												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	99	37	37,4	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,09	1,10; 3,97	0,15	0,02; 0,28	1,68	1,06; 2,67	0,0331
Perampanel 12mg/Tag		104	35	33,7		1,78	0,93; 3,37	0,11	-0,01; 0,24	1,51	0,95; 2,43	0,0714
Placebo		90	20	22,2								
Studie 305												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	101	30	29,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,57	1,26; 5,21	0,16	0,04; 0,27	2,10	1,19; 3,72	0,0317
Perampanel 12mg/Tag		95	30	31,6		2,80	1,38; 5,71	0,17	0,06; 0,29	2,23	1,26; 3,94	0,0089
Placebo		99	14	14,1								

Studie 306												
Perampanel 4mg/Tag	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%)	137	38	27,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,75	0,99; 3,10	0,10	-0,00; 0,20	1,54	0,99; 2,41	0,0300
Perampanel 8mg/Tag		130	41	31,5		2,10	1,19; 3,71	0,14	0,03; 0,24	1,75	1,13; 2,71	0,0092
Placebo		139	25	18,0								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,4%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,7%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (22,2%). Das adjustierte RR beträgt 1,68 [95%-KI: 1,06; 2,67] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,51 [95%-KI: 0,95; 2,43] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0331 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,0714 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (29,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (31,6%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (14,1%). Das adjustierte RR beträgt 2,10 [95%-KI: 1,19; 3,72] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,23 [95%-KI: 1,26; 3,94] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0317 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0089 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (27,7%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (31,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (18,0%). Das RR beträgt 1,54 [95%-KI: 0,99; 2,41] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,75 [95%-KI: 1,13; 2,71] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0300 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0092. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-19: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungs-art und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	330	108	32,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,22	1,54; 3,19	0,15	0,08; 0,21	1,82	1,38; 2,40	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		666	211	31,7		2,11	1,53; 2,93	0,14	0,08; 0,19	1,76	1,36; 2,28	<0,0001
Placebo		328	59	18,0								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward; ISE: engl. Integrated summary of efficacy
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

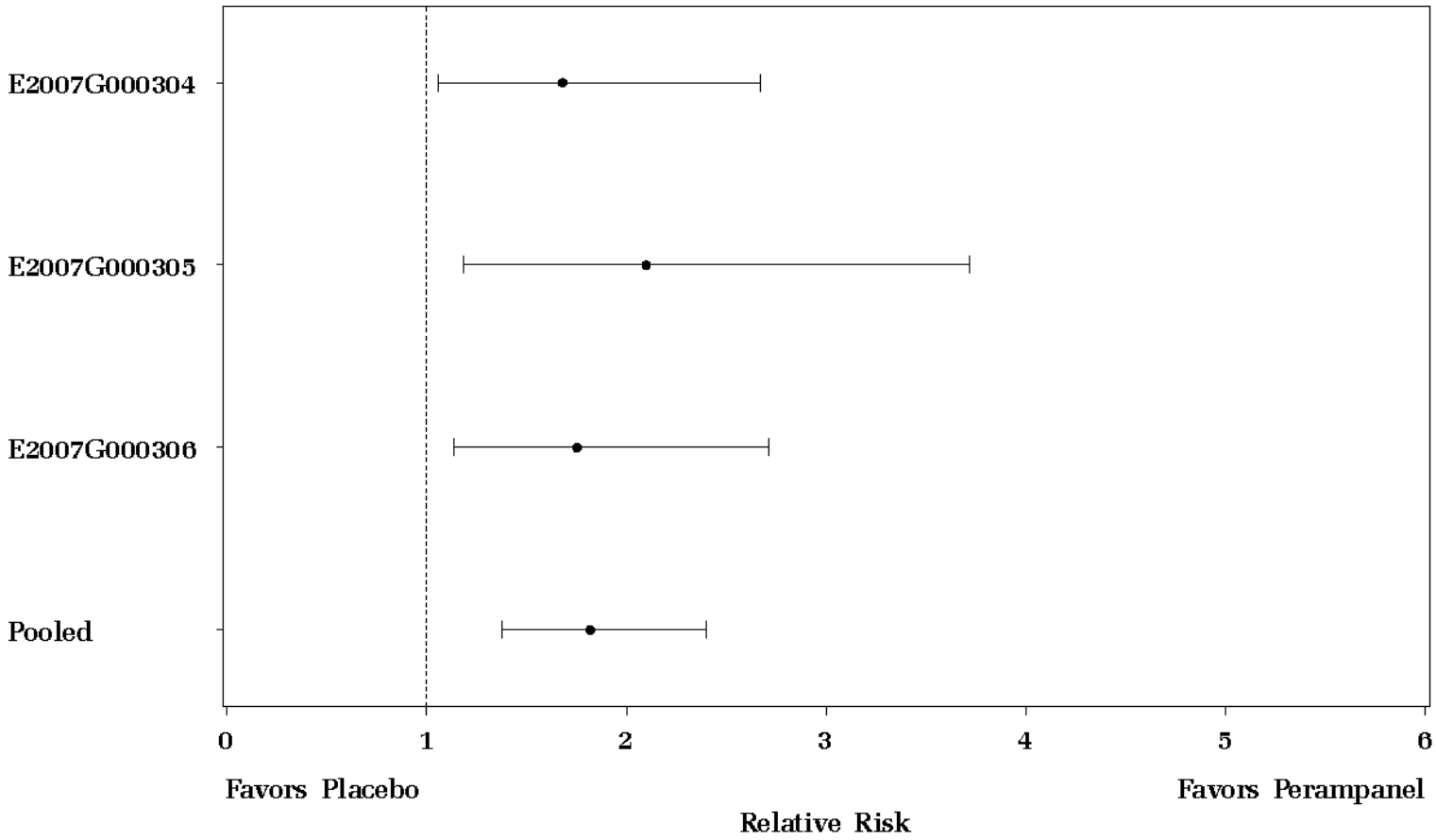

Abbildung 5: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

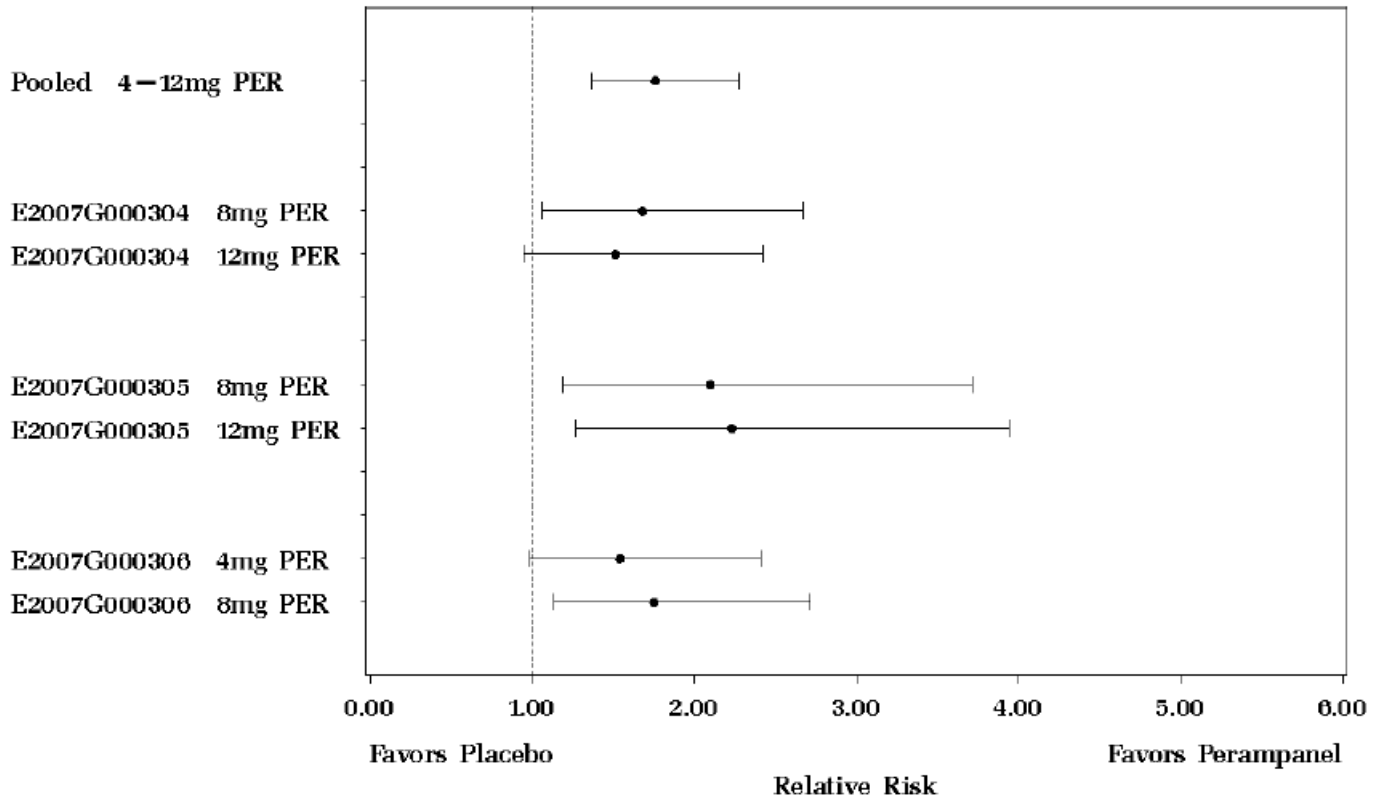

Abbildung 6: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da 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% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (32,7%) gegenüber Placebo (18,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,82 [95%-KI: 1,38; 2,40]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zu einer höheren 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% (Erhaltungs-Phase)) (31,7%) gegenüber Placebo führt (18,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,76 [95%-KI: 1,36; 2,28]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel in den Dosierungen 4mg/Tag bis 12 mg/Tag bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate“ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungs-art und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	294	99	33,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,38	1,61; 3,53	0,16	0,09; 0,23	1,92	1,42; 2,59	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		576	188	32,6		2,27	1,60; 3,24	0,15	0,09; 0,21	1,86	1,40; 2,46	<0,0001
Placebo		279	49	17,6								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward; ISE: engl. Integrated summary of efficacy
Quellen (Eisai Ltd. 2014e)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Sensitivitätsanalyse der gepoolten Gruppe 8mg/Tag Perampanel zeigte, dass 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% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (33,7%) gegenüber Placebo (17,6%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,92 [95%-KI: 1,42; 2,59]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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% (Erhaltungs-Phase)) (32,6%) gegenüber Placebo (17,6%) führt. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,86 [95%-KI: 1,40; 2,46]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel in den Dosierungen 4mg/Tag bis 12 mg/Tag bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,83; 95%-KI: 1,45; 2,30; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,76; 95%-KI: 1,42; 2,17; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. Die maximale Responder-Rate lag mit 35,3% bei 8mg/Tag Perampanel.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs bewirkt eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit Anfällen fokalen Ursprungs als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,82; 95%-KI: 1,38; 2,40; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,76; 95%-KI: 1,36; 2,28; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. Die maximale Responder-Rate lag mit 32,7% bei 8mg/Tag Perampanel.

- Daraus lässt sich der Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien schlussfolgern. In der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie bestehend aus einer Kombinationstherapie mit wenigstens einem der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit Anfällen fokalen Ursprungs als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

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

4.3.1.3.1.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des Completer Analysis Set (CAS) (Perampanel 8mg/Tag: n=114; Perampanel 12mg/Tag: n=100; Placebo: n=106) berechnet. Das CAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der Studie bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten. Dementsprechend gingen 114 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 100 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 106 Placebopatienten in die Auswertung ein. 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 (Analyse anhand des CAS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsphase der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des CAS daher als adäquat zu betrachten. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des CAS (Perampanel 8mg/Tag: n=108; Perampanel 12mg/Tag: n=93; Placebo n=120) berechnet. Das CAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der gesamten Studiendauer bis zum Studienende teilgenommen hatten. Dementsprechend gingen 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Placebopatienten in die Auswertung ein. 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 (Analyse anhand des CAS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsdauer der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des CAS daher als adäquat zu betrachten. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des CAS (Perampanel 2mg/Tag: n=154; Perampanel 4mg/Tag: n=158; Perampanel 8mg/Tag: n=145; Placebo: n=154) berechnet. Das CAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der gesamten Studiendauer bis zum Studienende teilgenommen hatten. Dementsprechend gingen 158 mit 4mg/Tag Perampanel

behandelte Patienten, 145 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 166 Placebopatienten in die Auswertung ein. 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 (Analyse anhand des CAS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsdauer der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des CAS daher als adäquat zu betrachten. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	114	3	2,6	CAS - Erhaltungs-Phase			0,03	-0,00; 0,06		
Perampanel 12mg/Tag		100	2	2,0				0,02	-0,01; 0,05		
Placebo		106	0	0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	108	3	2,8	CAS - Erhaltungs-Phase	1,69	0,28 10,28	0,01	-0,03; 0,05	1,67	0,28; 9,79
Perampanel 12mg/Tag		93	6	6,5		4,07	0,80 20,65	0,05	-0,01; 0,10	3,87	0,80; 18,74
Placebo		120	2	1,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	158	7	4,4	CAS - Erhaltungs-Phase	3,80	0,78 18,58	0,03	-0,00; 0,07	3,68	0,78; 17,43
Perampanel 8mg/Tag		145	7	4,8		4,16	0,85 20,35	0,04	-0,00; 0,07	4,01	0,85; 18,98
Placebo		166	2	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; CAS: engl. Completer Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

Von den Patienten, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS) erreichte kein Patienten aus der Placebo-Gruppe, drei Patienten (2,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und zwei Patienten (2,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Adjustierte RRs und ORs mit den 95%-KIs konnten daher für die Studie nicht berechnet werden. Die RD beträgt 0,03 [95%-KI: -0,00; 0,06] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,02 [95%-KI: -0,01; 0,05] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo.

Studie 305

Von den Patienten, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS), erreichten zwei Patienten (1,7%) aus der Placebo-Gruppe, drei Patienten (2,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und sechs Patienten (6,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Das adjustierte RR beträgt 1,67 [95%-KI: 0,28; 9,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,87 [95%-KI: 0,80; 18,74] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Von den Patienten, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS), erreichten zwei Patienten (1,2%) aus der Placebo-Gruppe, sieben Patienten (4,4%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und sieben Patienten (4,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Das adjustierte RR beträgt 3,68 [95%-KI: 0,78; 17,43] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 4,01 [95%-KI: 0,85; 18,98] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo.. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	367	13	3,5	CAS - Erhaltungs-Phase	3,56	1,15; 11,03	0,03	0,00; 0,05	3,47	1,14; 10,55
Perampanel, alle Dosierungen		718	28	3,9		3,94	1,37; 11,30	0,03	0,01; 0,05	3,82	1,35; 10,82
Placebo		392	4	1,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; CAS: engl. Completer Analysis Set; OR: Odds RAtio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

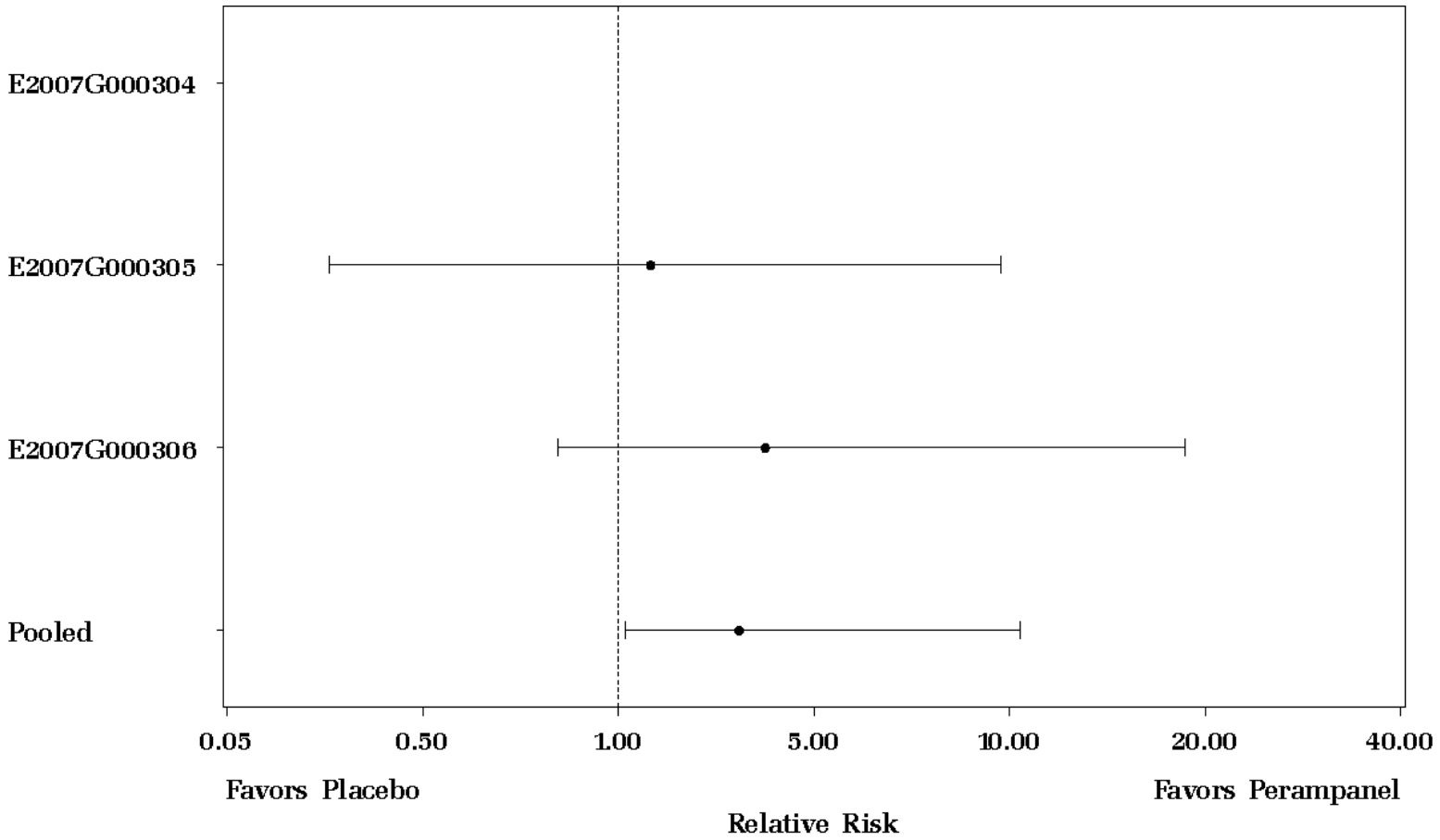

Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

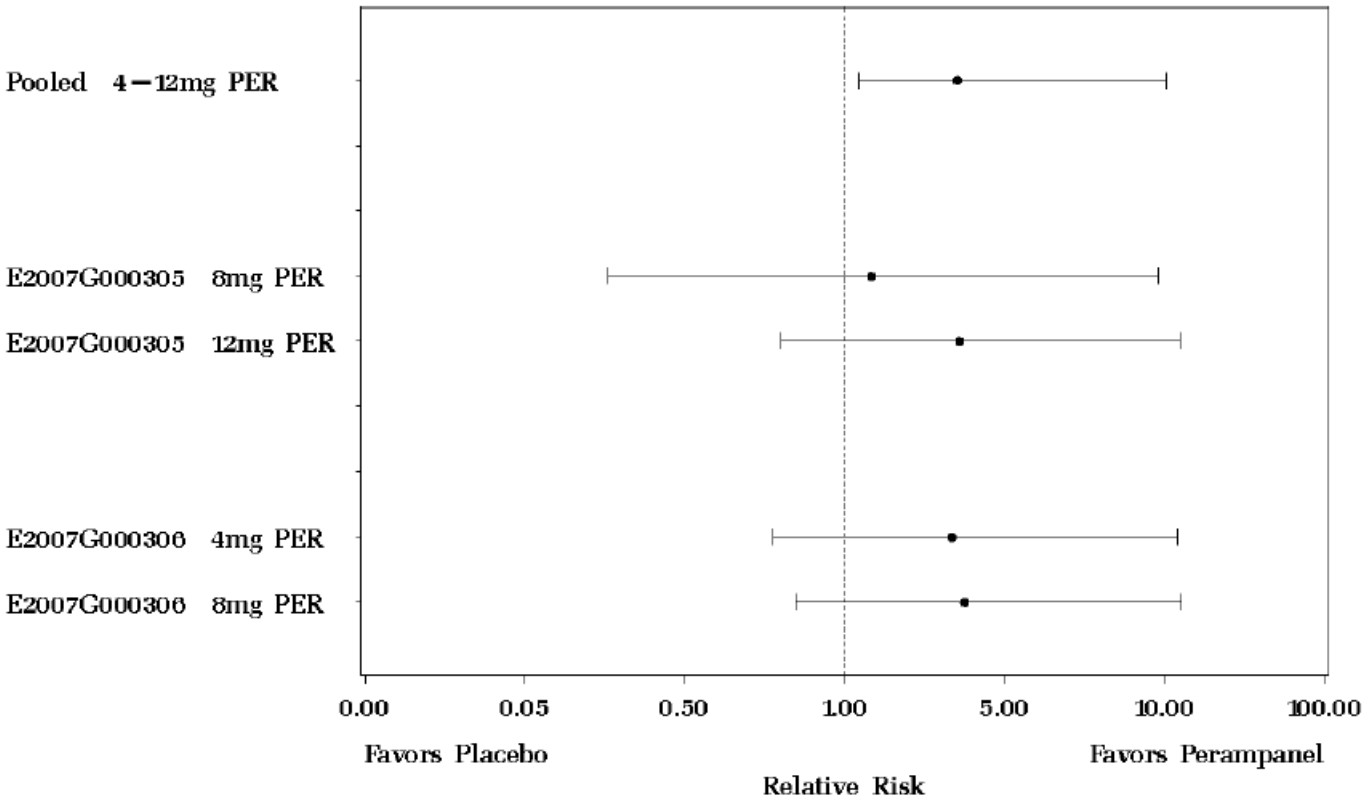

Abbildung 8: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da der prozentuale Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (3,5%) gegenüber Placebo (1,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,47 [95%-KI: 1,14; 10,55]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel gegenüber Placebo zu einem höheren prozentualen Anteil an Patienten führt, die Anfallsfreiheit erreichen (3,9% vs. 1,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,82 [95%-KI: 1,35; 10,82]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	86	3	3,5	CAS - Erhaltungs-Phase			0,03	-0,00; 0,07		
Perampanel 12mg/Tag		79	2	2,5				0,03	-0,01; 0,06		
Placebo		79	0	0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	84	2	2,4	CAS - Erhaltungs-Phase	1,09	0,15; 7,88	0,00	-0,04; 0,05	1,08	0,16; 7,52
Perampanel 12mg/Tag		71	4	5,6		2,66	0,47; 14,94	0,03	-0,03; 0,10	2,56	0,48; 13,60
Placebo		91	2	2,2							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	127	5	3,9	CAS - Erhaltungs-Phase			0,04	0,01; 0,07		
Perampanel 8mg/Tag		110	3	2,7				0,03	-0,00; 0,06		
Placebo		126	0	0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; CAS: engl. Completer Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

Von den Patienten der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS), erreichte kein Patient aus der Placebo-Gruppe, drei Patienten (3,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und zwei Patienten (2,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Adjustierte RRs und ORs mit den 95%-KIs konnten daher für die Studie nicht berechnet werden. Die RD beträgt 0,03 [95%-KI: -0,00; 0,07] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,03 [95%-KI: -0,01; 0,06] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. RR und OR konnten nicht berechnet werden.

Studie 305

Von den Patienten der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS), erreichten zwei Patienten (2,4%) aus der Placebo-Gruppe, zwei Patienten (2,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und vier Patienten (5,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Das adjustierte RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,16; 7,52] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,56 [95%-KI: 0,48; 13,60] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Von den Patienten der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die über die gesamte Behandlungsphase behandelt wurden (CAS), erreichte kein Patient aus der Placebo-Gruppe, fünf Patienten (3,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und drei Patienten (2,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Adjustierte RRs und ORs mit den 95%-KIs konnten daher nicht berechnet werden. Die RD beträgt 0,04 [95%-KI: 0,01; 0,07] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,03 [95%-KI: -0,00; 0,06] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. RR und OR konnten nicht berechnet werden. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	280	8	2,9	CAS - Erhaltungs-Phase	4,32	0,91; 20,54	0,02	0,00; 0,04	4,23	0,91; 19,74
Perampanel, alle Dosierungen		557	19	3,4		5,19	1,20; 22,44	0,03	0,01; 0,05	5,05	1,18; 21,53
Placebo		296	2	0,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; CAS: engl. Completer Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

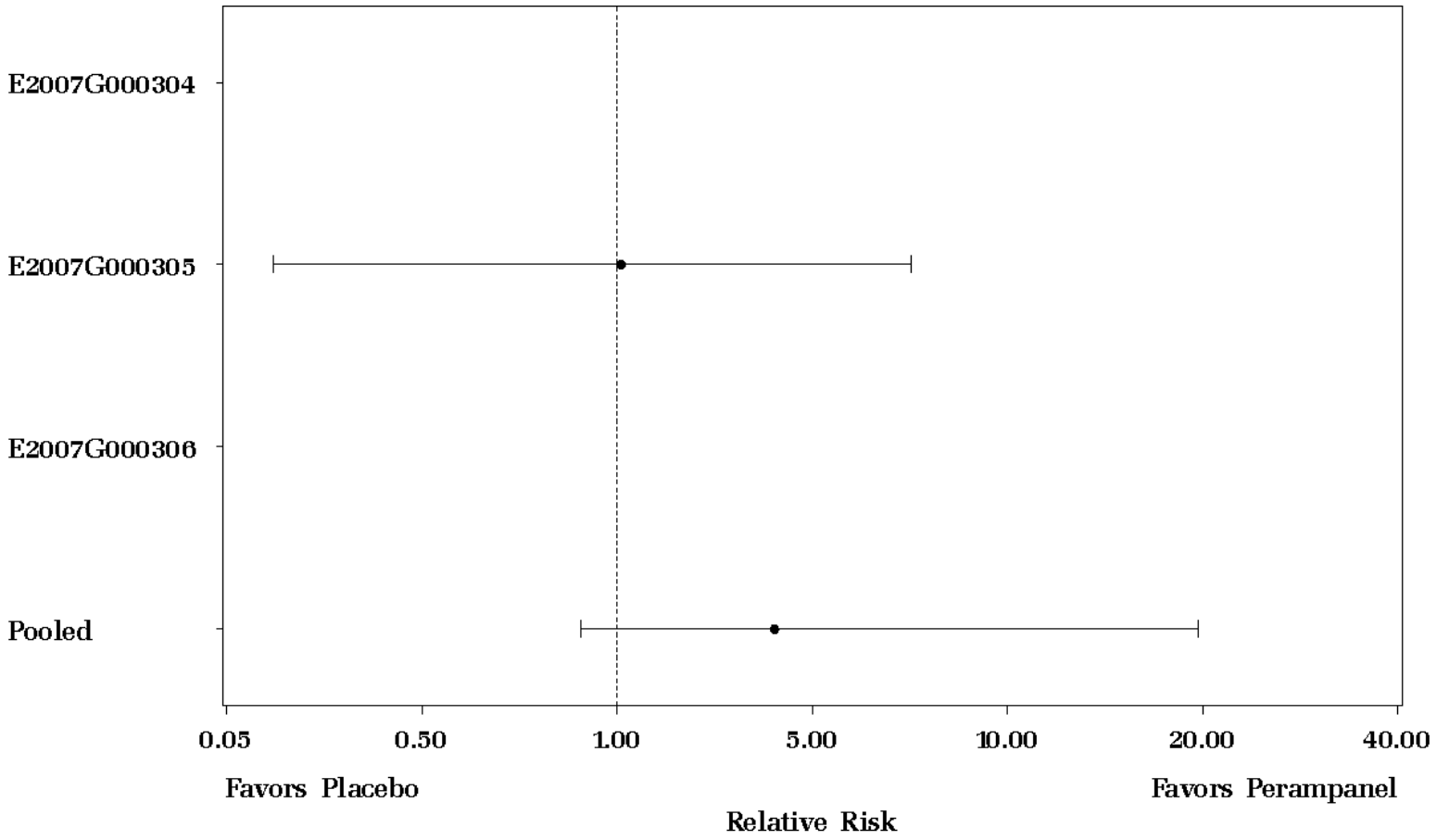

Abbildung 9: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

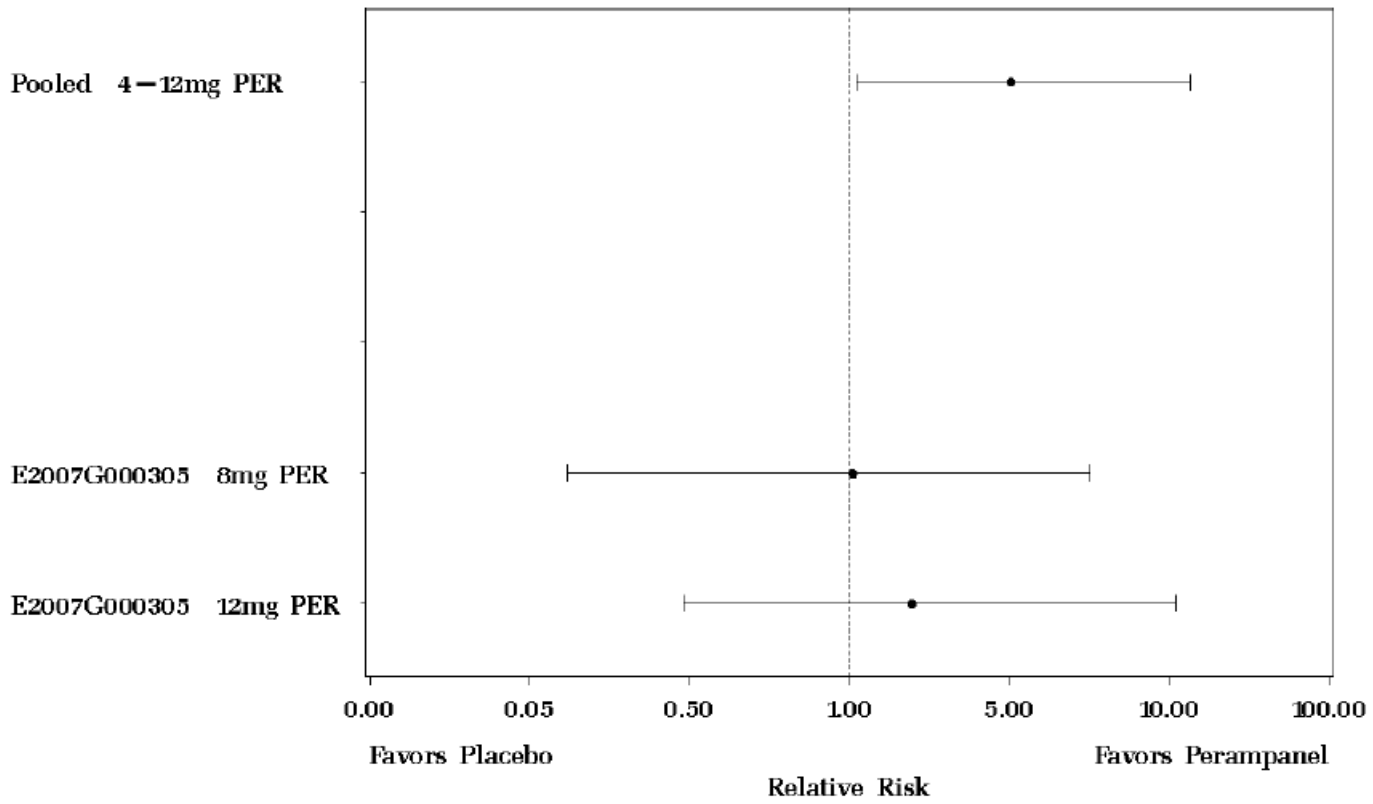

Abbildung 10: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zeigen, dass acht Patienten (2,9%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und zwei Patienten (0,7%) unter Placebo Anfallsfreiheit erreichten. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 4,23 [95%-KI: 0,91; 19,74]. Die Analyseergebnisse des OR für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Dosierung versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,02 [95%-KI: 0,00; 0,04].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien Perampanel gegenüber Placebo zu einem höheren prozentualen Anteil an Patienten führt, die Anfallsfreiheit erreichen (3,4% vs. 0,7%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 5,05 [95%-KI: 1,18; 21,53]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	246	6	2,4	CAS - Erhaltungs-Phase	3,14	0,63; 15,70	0,02	-0,01; 0,04	3,09	0,63; 15,14
Perampanel, alle Dosierungen		480	16	3,3		4,33	0,99; 18,97	0,03	0,01; 0,04	4,22	0,98; 18,19
Placebo		253	2	0,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; CAS: engl. Completer Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Sensitivitätsanalyse der gepoolten Dosierung8mg/Tag Perampanel zeigt, dass sechs Patienten (2,4%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und zwei Patienten (0,8%) unter Placebo Anfallsfreiheit erreichten. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,09 [95%-KI: 0,63; 15,14]. Die Analyseergebnisse des OR und RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass sechzehn Patienten (3,3%) unter Perampanel und zwei Patienten (0,8%) in der Placebo-Gruppe Anfallsfreiheit erreichten. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 4,22 [95%-KI: 0,98; 18,19]. Das Analyseergebnisse des OR für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe versus Placebo ist konsistent mit den Ergebnis für das RR. Die RD für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,03 [95%-KI: 0,01; 0,04].

Zusammenfassung der Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)

- Bei Betrachtung der einzelnen drei pivotalen Zulassungsstudien der Gesamtpopulation zeigte sich, dass mehr Patienten unter Perampanel Anfallsfreiheit erreichen als in den Placebo-Gruppen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=3,47; 95%-KI: 1,14; 10,55) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=3,82; 95%-KI: 1,35; 10,82) im Vergleich zu Placebo Anfallsfreiheit häufiger erreicht wird. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Patienten, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, erreichten in der Gesamtpopulation häufiger Anfallsfreiheit als Patienten in der Placebo-Gruppe (Betrachtung der gepoolten Studien). Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

- Bei Betrachtung der einzelnen drei pivotalen Zulassungsstudien der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zeigte sich, dass mehr Patienten unter Perampanel Anfallsfreiheit erreichen, als in den Placebo-Gruppen.

- Die Betrachtung der Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien in den gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass

unter Perampanel in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo (RR=5,05; 95%-KI: 1,18; 21,53) Anfallsfreiheit häufiger erreicht wird. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe sprechen die Ergebnisse der RD für den knapp höheren Anteil anfallsfreier Patienten unter Perampanel im Vergleich zum Placebo (RD=0,02; 95% KI: 0,00; 0,04).

- Patienten, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, erreichten in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien häufiger Anfallsfreiheit als Patienten in der Placebo-Gruppe (Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der RD der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe). Daraus lässt sich der Zusatzutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

- In der Sensitivitätsanalyse der gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo anhand der RD konnte ein höherer Anteil von Patienten mit Anfallsfreiheit unter Perampanel gezeigt werden. Die Ergebnisse der RR und OR in der gepoolten Dosierung 8mg/Tag Perampanel versus Placebo waren konsistent mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

- Das Erreichen von Anfallsfreiheit ist generell sehr selten bei therapierefraktären Patienten und stellt eine dramatische Verbesserung des Gesundheitszustands dar.

4.3.1.3.1.3 QOLIE-31-P – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Lebensqualität anhand QOLIE-31-P

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert einzelner Domänen, Kategorien und Items aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
Studie 305	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert einzelner Domänen, Kategorien und Items aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
Studie 306	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert einzelner Domänen, Kategorien und Items aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire
Quellen: (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Studie 305	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Studie 306	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Placebo: n=121) 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 die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. 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.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Placebo n=136) 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

die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. 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.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=184) 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 die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. 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.

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

Die Bewertung der Lebensqualität unter Behandlung mit Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation. Analysiert wurde Veränderung der Gesamtpunktwerte eizelner Domänen aus dem QOLIE-31-P.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/ Müdigkeit	67	34,4 (22,20)	37,5	58	36,8 (24,48)	33,8	58	2,2 (18,65)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		72	40,8 (21,86)	41,3	50	43,0 (26,87)	40,6	50	0,9 (25,02)	0,0
Placebo		63	35,8 (23,35)	30,0	52	45,4 (22,85)	45,0	52	7,6 (22,02)	4,3
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/ Müdigkeit	100	29,9 (21,40)	27,5	84	38,0 (23,42)	39,4	84	7,3 (23,36)	4,4
Perampanel 12mg/Tag		88	32,5 (23,07)	26,9	68	33,5 (22,51)	30,0	67	2,7 (22,53)	2,5
Placebo		95	37,3 (23,53)	33,8	81	35,9 (21,56)	33,8	81	-0,2 (21,38)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Energie/ Müdigkeit	136	32,8 (20,03)	31,3	123	38,5 (21,92)	37,5	123	5,1 (21,09)	1,3
Perampanel 8mg/Tag		125	32,3 (21,52)	30,0	105	36,3 (24,74)	32,5	105	3,6 (21,43)	2,5
Placebo		139	30,2 (20,52)	25,0	127	34,8 (21,34)	30,0	126	4,7 (20,51)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

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

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	13,8 (3,52)	6,83; 20,72	0,062
Perampanel 12mg/Tag		15,9 (3,82)	8,41; 23,48	0,199
Placebo		20,8 (3,67)	13,59; 28,10	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	22,5 (2,63)	17,31; 27,67	0,088
Perampanel 12mg/Tag		16,3 (2,86)	10,66; 21,94	0,742
Placebo		17,3 (2,94)	11,56; 23,12	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Energie/Müdigkeit	19,1 (2,14)	14,91; 23,31	0,396
Perampanel 8mg/Tag		16,4 (2,19)	12,08; 20,67	0,755
Placebo		17,1 (2,05)	13,09; 21,16	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quelle (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag im ITT FAS bei 34,4 (SD 22,20) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,8 (SD 21,86) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 36,8 (SD 24,48) für 8mg/Tag und 43,0 (SD 26,87) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 35,8 (SD 23,35) (Baseline) und 45,4 (SD 22,85) (letzte Visite). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-31) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,062 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,199 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag im ITT FAS bei 29,9 (SD 21,4) für 8mg/Tag Perampanel und bei 32,5 (SD 23,07) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 38,0 (SD 23,42) für 8mg/Tag und 33,5 (SD 22,51) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 37,3 (SD 23,53) (Baseline) und 35,9 (SD 21,56) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-31) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,088 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,742 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag im ITT FAS bei 32,8 (SD 20,03) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,3 (SD 21,52) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 38,5 (SD 21,92) für 4mg/Tag und 36,3 (SD 24,74) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 30,2 (SD 20,52) (Baseline) und 34,8 (SD 21,34) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-31) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur

Placebo-Gruppe lagen bei 0,396 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,755 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	67	49,9 (28,07)	51,0	58	53,3 (24,71)	55,5	58	2,3 (27,81)	1,0
Perampanel 12mg/Tag		72	50,8 (25,73)	52,5	50	58,7 (26,20)	60,0	50	6,4 (22,08)	0,0
Placebo		63	48,0 (27,44)	48,0	52	55,3 (24,15)	57,0	52	5,1 (24,57)	-0,1
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	100	39,7 (26,05)	34,0	84	42,2 (22,91)	40,5	84	2,2 (25,49)	0,5
Perampanel 12mg/Tag		88	40,0 (26,10)	35,0	68	40,7 (24,61)	38,0	67	2,8 (25,35)	3,0
Placebo		95	46,8 (25,29)	45,0	82	46,3 (25,99)	42,0	82	-1,0 (19,13)	-2,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	136	39,6 (22,77)	36,8	123	40,0 (23,15)	36,0	123	-0,2 (24,38)	2,0
Perampanel 8mg/Tag		125	37,0 (24,79)	32,0	104	38,2 (24,32)	34,0	104	0,6 (25,40)	2,0
Placebo		138	39,5 (24,82)	36,0	127	41,2 (25,27)	34,0	126	2,4 (25,64)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studievisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	27,2 (4,04)	19,23; 35,20	0,657
Perampanel 12mg/Tag		30,3 (4,16)	22,12; 38,56	0,736
Placebo		29,0 (4,10)	20,89; 37,08	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	20,5 (2,91)	14,80; 26,26	0,858
Perampanel 12mg/Tag		17,7 (3,07)	11,60; 23,69	0,479
Placebo		20,0 (3,27)	13,54; 26,41	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	21,0 (2,51)	16,06; 25,93	0,423
Perampanel 8mg/Tag		19,8 (2,54)	14,76; 24,73	0,221
Placebo		23,2 (2,48)	18,30; 28,03	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag im ITT FAS bei 49,9 (SD 28,07) für 8mg/Tag Perampanel und bei 50,8 (SD 25,73) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 53,3 (SD 24,71) für 8mg/Tag und 58,7 (SD 26,20) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 48,0 (SD 27,44) (Baseline) und 55,3 (SD 24,15) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-33) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,657 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,736 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag im ITT FAS bei 39,7 (SD 26,05) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,0 (SD 26,10) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 42,2 (SD 22,91) für 8mg/Tag und 40,7 (SD 24,61) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 46,8 (SD 25,29) (Baseline) und 46,3 (SD 25,99) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-33) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,858 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,479 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag im ITT FAS bei 39,6 (SD 22,77) für 4mg/Tag Perampanel und bei 37,0 (SD 24,79) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 40,0 (SD 23,15) für 4mg/Tag und 38,2 (SD 24,32) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 39,5 (SD 24,82) (Baseline) und 41,2 (SD 25,27) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte für 8mg/Tag Perampanel und für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-33) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen

den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,423 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,221 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	67	34,1 (28,39)	28,5	57	42,1 (30,18)	39,0	57	8,0 (28,16)	5,0
Perampanel 12mg/Tag		72	41,4 (31,28)	39,0	50	46,6 (33,15)	52,9	50	5,6 (30,15)	4,0
Placebo		63	31,7 (26,08)	25,5	53	42,5 (28,54)	33,5	53	9,5 (33,40)	6,8
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	100	32,2 (25,78)	28,3	84	35,0 (24,16)	31,8	84	1,8 (30,89)	1,1
Perampanel 12mg/Tag		88	36,9 (29,74)	29,3	68	36,4 (29,04)	27,1	67	0,8 (25,71)	0,8
Placebo		95	36,3 (27,86)	30,5	82	38,0 (27,35)	28,8	82	1,4 (27,31)	1,7
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	135	34,2 (27,59)	28,5	123	38,5 (27,15)	35,0	122	3,9 (26,51)	2,5
Perampanel 8mg/Tag		125	33,9 (25,15)	28,5	105	37,3 (25,52)	36,0	105	3,5 (23,48)	0,0
Placebo		139	35,2 (27,06)	28,5	127	41,7 (28,25)	34,5	126	7,8 (27,68)	2,8

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	24,5 (4,22)	16,14; 32,82	0,996
Perampanel 12mg/Tag		22,9 (4,51)	14,03; 31,84	0,756
Placebo		24,5 (4,23)	16,16; 32,85	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	19,3 (2,96)	13,46; 25,13	0,699
Perampanel 12mg/Tag		18,0 (3,25)	11,64; 24,44	0,479
Placebo		20,6 (3,17)	14,40; 26,89	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	19,6 (2,35)	14,94; 24,16	0,143
Perampanel 8mg/Tag		17,9 (2,43)	13,07; 22,63	0,043
Placebo		23,6 (2,33)	19,02; 28,18	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag im ITT FAS bei 34,1 (SD 28,39) für 8mg/Tag Perampanel und bei 41,4 (SD 31,28) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 42,1 (SD 30,18) für 8mg/Tag und 46,6 (SD 33,15) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 31,7 (SD 26,08) (Baseline) und 42,5 (SD 28,54) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-35) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,996 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,756 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag im ITT FAS bei 32,2 (SD 25,78) für 8mg/Tag Perampanel und bei 36,9 (SD 29,74) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 35,0 (SD 24,16) für 8mg/Tag und 36,4 (SD 29,04) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 36,3 (SD 27,86) (Baseline) und 38,0 (SD 27,35) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität bei 8mg/Tag Perampanel in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-35) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,699 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,479 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag im ITT FAS bei 34,2 (SD 27,59) für 4mg/Tag Perampanel und bei 33,9 (SD 25,15) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 38,5 (SD 27,15) für 4mg/Tag und 37,3 (SD 25,52) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 35,2 (SD 27,06) (Baseline) und 41,7 (SD 28,25) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Verbesserung für Placebo war im gemischten Modell (Tabelle 4-35) signifikant höher als für die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (p-Wert 0,043) und für Perampanel in der Dosierung 4mg/Tag versus Placebo konnte kein signifikanter Unterschied der

Gesamtpunktwerte während der Erhaltungsphase gezeigt werden (p-Wert 0,143). Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	67	32,7 (28,94)	26,5	58	39,9 (31,68)	30,2	58	6,4 (28,53)	0,3
Perampanel 12mg/Tag		72	38,0 (31,94)	28,1	50	50,5 (32,65)	49,4	50	10,0 (28,47)	3,4
Placebo		63	33,1 (27,14)	30,4	53	40,6 (30,61)	31,4	53	6,0 (29,83)	5,6
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	100	30,3 (25,04)	25,0	84	34,0 (23,82)	31,1	84	3,6 (27,28)	1,7
Perampanel 12mg/Tag		88	36,7 (27,52)	33,1	68	40,0 (27,69)	36,0	67	3,4 (26,41)	2,5
Placebo		95	35,5 (25,85)	31,0	82	38,1 (26,75)	37,1	82	2,9 (21,17)	-0,5
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Geistige Aktivität	136	36,1 (27,89)	28,6	123	41,8 (29,92)	36,8	123	4,7 (22,36)	0,8
Perampanel 8mg/Tag		125	34,6 (31,09)	26,0	105	39,0 (29,83)	34,7	105	4,8 (20,07)	1,9
Placebo		138	39,2 (27,01)	34,1	127	36,5 (27,99)	29,9	125	-2,4 (28,23)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	20,2 (4,05)	12,17; 28,15	0,900
Perampanel 12mg/Tag		24,3 (4,33)	15,77; 32,86	0,337
Placebo		19,5 (4,21)	11,24; 27,84	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	16,3 (2,78)	10,81; 21,77	0,523
Perampanel 12mg/Tag		17,4 (3,14)	11,17; 23,56	0,766
Placebo		18,4 (3,03)	12,44; 24,37	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Geistige Aktivität	16,4 (2,26)	11,96; 20,85	0,027
Perampanel 8mg/Tag		14,3 (2,32)	9,77; 18,87	0,165
Placebo		10,5 (2,29)	6,02; 15,02	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag im ITT FAS bei 32,7 (SD 28,94) für 8mg/Tag Perampanel und bei 38,0 (SD 31,94) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 39,9 (SD 31,68) für 8mg/Tag und 50,5 (SD 32,65) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 33,1 (SD 27,14) (Baseline) und 40,6 (SD 30,61) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-37) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,900 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,337 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag im ITT FAS bei 30,3 (SD 25,04) für 8mg/Tag Perampanel und bei 36,7 (SD 27,52) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 34,0 (SD 23,82) für 8mg/Tag und 40,0 (SD 27,69) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 35,5 (SD 25,85) (Baseline) und 38,1 (SD 26,75) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-37) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,523 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,766 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag im ITT FAS bei 36,1 (SD 27,89) für 4mg/Tag Perampanel und bei 34,6 (SD 31,09) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 41,8 (SD 29,92) für 4mg/Tag und 39,0 (SD 29,83) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 39,2 (SD 27,01) (Baseline) und 36,5 (SD 27,99) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung während der Doppelblindphase für 4mg/Tag Perampanel versus Placebo aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-37) war statistisch signifikant höher (p-Wert 0,027) und für die Dosierung

8mg/Tag Perampanel konnte keine statistische Signifikanz des Unterschieds gezeigt werden (p-Wert 0,165). Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	66	43,1 (31,99)	36,8	58	52,6 (32,07)	54,2	57	7,0 (33,08)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		72	48,6 (31,14)	45,8	49	51,2 (31,42)	50,0	49	0,1 (34,87)	0,0
Placebo		63	45,1 (30,94)	45,8	53	55,4 (33,33)	54,2	53	6,6 (35,27)	4,2
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	100	39,7 (27,89)	35,4	84	40,5 (26,22)	35,4	84	-0,9 (30,17)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		88	40,4 (30,32)	34,0	68	39,8 (28,56)	32,0	67	1,1 (30,31)	0,0
Placebo		94	51,9 (30,25)	54,2	82	49,6 (29,53)	45,8	81	-2,6 (27,03)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	135	37,9 (30,19)	30,6	123	40,6 (27,77)	34,7	122	1,2 (22,98)	2,9
Perampanel 8mg/Tag		125	35,1 (29,23)	30,6	105	43,1 (32,14)	38,9	105	8,2 (28,25)	2,8
Placebo		138	38,5 (29,38)	33,3	127	42,8 (30,21)	36,1	125	4,1 (30,94)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	31,5 (4,87)	21,88; 41,11	0,898
Perampanel 12mg/Tag		24,4 (5,24)	14,05; 34,72	0,154
Placebo		32,2 (5,04)	22,25; 42,14	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	21,7 (3,30)	15,16; 28,14	0,374
Perampanel 12mg/Tag		19,6 (3,50)	12,66; 26,43	0,169
Placebo		25,0 (3,85)	17,43; 32,60	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	18,3 (2,63)	13,07; 23,42	0,374
Perampanel 8mg/Tag		21,0 (2,65)	15,76; 26,17	0,992
Placebo		21,0 (2,61)	15,87; 26,12	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag im ITT FAS bei 43,1 (SD 31,99) für 8mg/Tag Perampanel und bei 48,6 (SD 31,14) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 52,6 (SD 32,07) für 8mg/Tag und 51,2 (SD 31,42) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 45,1 (SD 30,94) (Baseline) und 55,4 (SD 33,33) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-39) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,898 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,154 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag im ITT FAS bei 39,7 (SD 27,89) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,4 (SD 30,32) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 40,5 (SD 26,22) für 8mg/Tag und 39,8 (SD 28,56) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 51,9 (SD 30,25) (Baseline) und 49,6 (SD 29,53) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte für 12mg/Tag Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-39) zeigte keine signifikanten Unterschiede sowohl für 8mg/Tag Perampanel versus Placebo als auch für 12mg/Tag versus Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,374 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,169 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag im ITT FAS bei 32,8 (SD 20,03) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,3 (SD 21,52) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 38,5 (SD 21,92) für 4mg/Tag und 36,3 (SD 24,74) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 30,2 (SD 20,52) (Baseline) und 34,8 (SD 21,34) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle

4-39) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,396 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,755 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	67	26,4 (25,72)	22,7	58	36,0 (31,81)	27,9	58	9,8 (27,24)	4,0
Perampanel 12mg/Tag		72	33,2 (28,94)	26,9	50	41,6 (33,50)	39,8	50	4,7 (28,10)	1,8
Placebo		63	26,5 (28,31)	17,7	53	37,9 (29,10)	31,0	53	8,5 (23,38)	6,4
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	98	22,7 (23,29)	15,0	84	29,6 (22,81)	23,8	82	6,3 (25,05)	1,9
Perampanel 12mg/Tag		89	27,1 (26,21)	18,7	68	31,4 (25,83)	28,7	68	5,4 (23,71)	4,0
Placebo		95	29,0 (28,05)	20,0	82	29,9 (27,17)	22,5	82	-1,2 (21,40)	0,7
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	136	23,6 (23,22)	16,6	123	29,9 (25,68)	24,8	123	7,1 (23,52)	2,8
Perampanel 8mg/Tag		125	24,0 (25,07)	13,7	105	29,1 (29,63)	20,7	105	5,3 (27,87)	0,7
Placebo		139	25,6 (27,85)	17,2	127	29,9 (28,27)	22,7	126	4,9 (25,89)	1,1

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	16,9 (3,53)	9,90; 23,84	0,907
Perampanel 12mg/Tag		14,3 (3,82)	6,72; 21,81	0,644
Placebo		16,4 (3,67)	9,10; 23,60	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	15,0 (2,39)	10,27; 19,68	0,263
Perampanel 12mg/Tag		14,3 (2,63)	9,14; 19,48	0,384
Placebo		11,6 (2,64)	6,36; 16,74	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	15,7 (2,21)	11,38; 20,05	0,725
Perampanel 8mg/Tag		14,4 (2,32)	9,80; 18,92	0,899
Placebo		14,7 (2,24)	10,33; 19,12	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag im ITT FAS bei 26,4 (SD 25,72) für 8mg/Tag Perampanel und bei 33,2 (SD 28,94) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 36,0 (SD 31,81) für 8mg/Tag und 41,6 (SD 33,50) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 26,5 (SD 28,31) (Baseline) und 37,9 (SD 29,10) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-41) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,907 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,644 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag im ITT FAS bei 22,7 (SD 23,29) für 8mg/Tag Perampanel und bei 27,1 (SD 26,21) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 29,6 (SD 22,81) für 8mg/Tag und 31,4 (SD 25,83) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 29,0 (SD 28,05) (Baseline) und 29,9 (SD 27,17) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen und Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-41) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,263 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,384 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag im ITT FAS bei 23,6 (SD 23,22) für 4mg/Tag Perampanel und bei 24,0 (SD 25,07) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 29,9 (SD 25,68) für 4mg/Tag und 29,1 (SD 29,63) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 25,6 (SD 27,85) (Baseline) und 29,9 (SD 28,27) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-41) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur

Placebo-Gruppe lagen bei 0,725 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,899 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	67	37,9 (24,35)	36,3	57	44,6 (26,48)	41,3	57	7,7 (25,09)	5,0
Perampanel 12mg/Tag		71	41,7 (25,76)	38,8	49	46,0 (27,16)	43,8	48	0,7 (24,07)	-1,3
Placebo		62	40,0 (24,92)	37,5	53	45,6 (21,22)	48,8	52	2,9 (22,70)	3,4
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	99	30,4 (19,51)	27,5	84	39,4 (21,79)	37,5	83	8,9 (20,46)	5,0
Perampanel 12mg/Tag		88	29,7 (19,52)	27,5	68	34,5 (19,80)	30,0	67	6,9 (20,45)	3,1
Placebo		93	36,8 (23,44)	30,0	80	40,1 (21,88)	35,6	79	4,3 (18,03)	2,7
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	136	30,8 (19,97)	27,5	123	36,0 (22,06)	33,8	123	4,3 (22,23)	3,8
Perampanel 8mg/Tag		123	32,0 (21,67)	27,5	105	36,7 (25,01)	30,0	103	4,4 (25,19)	1,8
Placebo		138	32,8 (21,17)	27,5	127	37,3 (21,81)	33,8	126	5,2 (24,59)	4,8

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	22,7 (3,58)	15,67; 29,82	0,526
Perampanel 12mg/Tag		18,1 (3,89)	10,40; 25,75	0,583
Placebo		20,3 (3,88)	12,59; 27,90	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	20,2 (2,56)	15,17; 25,23	0,505
Perampanel 12mg/Tag		16,0 (2,67)	10,78; 21,30	0,444
Placebo		18,3 (2,87)	12,66; 23,97	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	21,5 (2,27)	17,04; 25,97	0,731
Perampanel 8mg/Tag		20,5 (2,38)	15,78; 25,12	0,459
Placebo		22,4 (2,28)	17,89; 26,85	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag im ITT FAS bei 37,9 (SD 24,35) für 8mg/Tag Perampanel und bei 41,7 (SD 25,76) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 44,6 (SD 26,48) für 8mg/Tag und 34,5 (SD 19,80) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 40,0 (SD 24,92) (Baseline) und 45,6 (SD 21,22) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-43) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,526 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,583 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag im ITT FAS bei 30,4 (SD 19,51) für 8mg/Tag Perampanel und bei 29,7 (SD 19,52) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 39,4 (SD 21,79) für 8mg/Tag und 34,5 (SD 19,80) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 36,8 (SD 23,44) (Baseline) und 40,1 (SD 21,88) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-43) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,505 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,444 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag im ITT FAS bei 30,8 (SD 19,97) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,0 (SD 21,67) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 36,0 (SD 22,06) für 4mg/Tag und 36,7 (SD 25,01) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 32,8 (SD 21,17) (Baseline) und 37,3 (SD 21,81) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-43) zeigte keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,731 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,459 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheits-zustand	66	60,3 (19,45)	60,0	56	62,7 (21,53)	70,0	56	3,6 (20,40)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		69	61,2 (22,00)	60,0	49	64,7 (20,52)	70,0	46	4,3 (22,08)	0,0
Placebo		63	60,6 (21,69)	70,0	53	66,2 (19,04)	70,0	53	3,6 (24,27)	10,0
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheits-zustand	98	53,1 (20,12)	50,0	83	58,8 (16,99)	60,0	81	4,1 (20,05)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		89	51,8 (19,04)	50,0	67	58,7 (17,91)	60,0	67	6,1 (21,95)	10,0
Placebo		95	58,3 (17,96)	60,0	81	57,0 (16,77)	60,0	81	-0,9 (16,90)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Gesundheits-zustand	136	50,7 (19,99)	50,0	122	58,0 (19,99)	55,0	122	6,7 (22,17)	10,0
Perampanel 8mg/Tag		124	53,0 (20,00)	50,0	105	58,4 (21,62)	60,0	105	5,0 (23,86)	0,0
Placebo		138	54,5 (19,37)	50,0	124	57,2 (19,53)	60,0	122	3,5 (22,04)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	36,6 (4,56)	27,58; 45,58	0,463
Perampanel 12mg/Tag		38,1 (4,67)	28,85; 47,30	0,775
Placebo		39,1 (4,80)	29,58; 48,54	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	35,8 (3,45)	28,99; 42,59	0,503
Perampanel 12mg/Tag		35,8 (3,46)	29,02; 42,66	0,510
Placebo		34,1 (3,68)	26,82; 41,31	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Gesundheitszustand	37,6 (2,71)	32,31; 42,95	0,536
Perampanel 8mg/Tag		37,3 (2,84)	31,77; 42,92	0,628
Placebo		36,2 (2,82)	30,64; 41,72	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag im ITT FAS bei 60,3 (SD 19,45) für 8mg/Tag Perampanel und bei 61,2 (SD 22,00) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 62,7 (SD 21,53) für 8mg/Tag und 64,7 (SD 20,52) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 60,6 (SD 21,69) (Baseline) und 66,2 (SD 19,04) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-45) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,463 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,775 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag im ITT FAS bei 53,1 (SD 20,12) für 8mg/Tag Perampanel und bei 51,8 (SD 19,04) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 58,8 (SD 16,99) für 8mg/Tag und 58,7 (SD 17,91) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 58,3 (SD 17,96) (Baseline) und 57,0 (SD 16,77) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-45) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,503 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,510 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag im ITT FAS bei 50,7 (SD 19,99) für 4mg/Tag Perampanel und bei 53,0 (SD 20,00) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 58,0 (SD 19,99) für 4mg/Tag und 58,4 (SD 21,62) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 54,5 (SD 19,37) (Baseline) und 57,2 (SD 19,53) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-45) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,536 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,628 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel.

Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	67	57,1 (23,09)	58,6	58	63,8 (19,96)	61,4	58	6,2 (17,85)	5,0
Perampanel 12mg/Tag		72	63,1 (19,44)	60,7	50	68,0 (20,94)	67,9	50	2,4 (16,88)	0,0
Placebo		63	57,6 (21,49)	57,1	53	66,1 (19,09)	67,9	53	6,1 (19,40)	7,1
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	100	52,8 (17,63)	53,6	84	58,8 (16,28)	57,9	84	5,7 (18,25)	3,9
Perampanel 12mg/Tag		89	55,7 (19,84)	57,1	68	58,5 (19,02)	53,9	68	4,0 (17,46)	3,6
Placebo		95	60,1 (19,08)	60,7	82	61,8 (19,96)	60,7	82	1,2 (12,15)	1,8
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Distress	136	54,8 (19,46)	53,6	123	59,2 (18,90)	57,1	123	3,9 (15,22)	3,6
Perampanel 8mg/Tag		125	53,3 (19,68)	53,6	105	57,3 (21,92)	57,1	105	4,1 (18,39)	3,6
Placebo		139	55,3 (20,09)	53,6	127	58,4 (20,16)	57,1	126	3,3 (19,23)	3,6

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	28,1 (3,76)	20,72; 35,57	0,939
Perampanel 12mg/Tag		26,2 (4,10)	18,08; 34,26	0,460
Placebo		28,4 (3,88)	20,71; 36,03	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	23,6 (3,09)	17,49; 29,65	0,426
Perampanel 12mg/Tag		20,5 (3,24)	14,15; 26,90	0,621
Placebo		21,7 (3,48)	14,86; 28,58	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Distress	24,4 (2,46)	19,58; 29,23	0,735
Perampanel 8mg/Tag		22,8 (2,46)	17,94; 27,59	0,640
Placebo		23,7 (2,46)	18,90; 28,56	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag im ITT FAS bei 57,1 (SD 23,09) für 8mg/Tag Perampanel und bei 63,1 (SD 19,44) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 63,8 (SD 19,96) für 8mg/Tag und 68,0 (SD 20,94) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 57,6 (SD 21,49) (Baseline) und 66,1 (SD 19,09) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-47) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,939 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,460 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag im ITT FAS bei 52,8 (SD 17,63) für 8mg/Tag Perampanel und bei 55,7 (SD 19,84) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 58,8 (SD 16,28) für 8mg/Tag und 58,5 (SD 19,02) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 60,1 (SD 19,08) (Baseline) und 61,8 (SD 19,96) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-47) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,426 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,621 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag im ITT FAS bei 54,8 (SD 19,46) für 4mg/Tag Perampanel und bei 53,3 (SD 19,68) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 59,2 (SD 18,90) für 4mg/Tag und 57,3 (SD 21,92) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 55,3 (SD 20,09) (Baseline) und 58,4 (SD 20,16) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-47) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,735 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,640 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel.

Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	67	59,6 (16,03)	59,9	58	64,2 (15,82)	64,4	58	5,1 (14,98)	2,8
Perampanel 12mg/Tag		72	63,4 (14,27)	61,6	50	66,8 (14,71)	69,2	50	3,2 (12,58)	2,3
Placebo		63	59,5 (15,50)	59,6	53	66,3 (13,99)	66,1	53	4,9 (12,75)	4,2
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	100	57,4 (13,83)	57,3	84	60,5 (11,91)	60,6	84	2,1 (13,69)	3,0
Perampanel 12mg/Tag		88	58,4 (14,55)	59,1	68	59,5 (14,45)	57,5	67	1,5 (14,00)	1,1
Placebo		95	61,0 (14,58)	61,4	82	60,3 (14,41)	60,2	82	-0,9 (11,35)	-0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	136	57,0 (15,40)	56,9	123	60,4 (14,59)	61,2	123	3,0 (11,66)	3,6
Perampanel 8mg/Tag		125	56,5 (16,12)	56,6	105	59,4 (16,42)	62,6	105	2,7 (13,52)	3,0
Placebo		139	57,6 (15,37)	58,1	127	60,1 (15,91)	61,5	126	2,9 (14,05)	2,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	27,1 (3,87)	19,44; 34,74	0,810
Perampanel 12mg/Tag		26,0 (4,14)	17,78; 34,14	0,468
Placebo		27,6 (3,97)	19,80; 35,47	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	27,2 (3,25)	20,77; 33,55	0,296
Perampanel 12mg/Tag		24,5 (3,31)	17,96; 31,01	0,681
Placebo		25,3 (3,46)	18,46; 32,08	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	23,9 (2,26)	19,47; 28,34	0,827
Perampanel 8mg/Tag		22,4 (2,27)	17,95; 26,88	0,241
Placebo		24,2 (2,26)	19,79; 28,67	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag im ITT FAS bei 59,6 (SD 16,03) für 8mg/Tag Perampanel und bei 63,4 (SD 14,27) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 64,2 (SD 15,82) für 8mg/Tag und 66,8 (SD 14,71) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 59,5 (SD 15,50) (Baseline) und 66,3 (SD 13,99) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-49) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,810 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,468 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag im ITT FAS bei 57,4 (SD 13,83) für 8mg/Tag Perampanel und bei 58,4 (SD 14,55) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 60,5 (SD 11,91) für 8mg/Tag und 59,5 (SD 14,45) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 61,0 (SD 14,58) (Baseline) und 60,3 (SD 14,41) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-49) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,296 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,681 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag im ITT FAS bei 57,0 (SD 15,40) für 4mg/Tag Perampanel und bei 56,5 (SD 16,12) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 60,4 (SD 14,59) für 4mg/Tag und 59,4 (SD 16,42) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 57,6 (SD 15,37) (Baseline) und 60,1 (SD 15,91) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-49) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,827 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,241 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel.

Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-50: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/ Müdigkeit	292	32,0 (21,63)	30,0	247	37,0 (24,15)	35,0	247	4,5 (21,52)	2,5
Perampanel, alle Dosierungen		588	33,3 (21,65)	30,0	488	37,5 (23,73)	35,0	487	4,0 (21,91)	2,5
Placebo		297	33,6 (22,30)	30,0	260	37,3 (22,01)	34,4	259	3,8 (21,20)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	18,1 (1,76)	14,60; 21,50	0,975
Placebo		18,0 (1,79)	14,48; 21,51	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Energie/Müdigkeit	18,1 (1,37)	15,35; 20,75	0,995
Placebo		18,0 (1,62)	14,86; 21,22	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

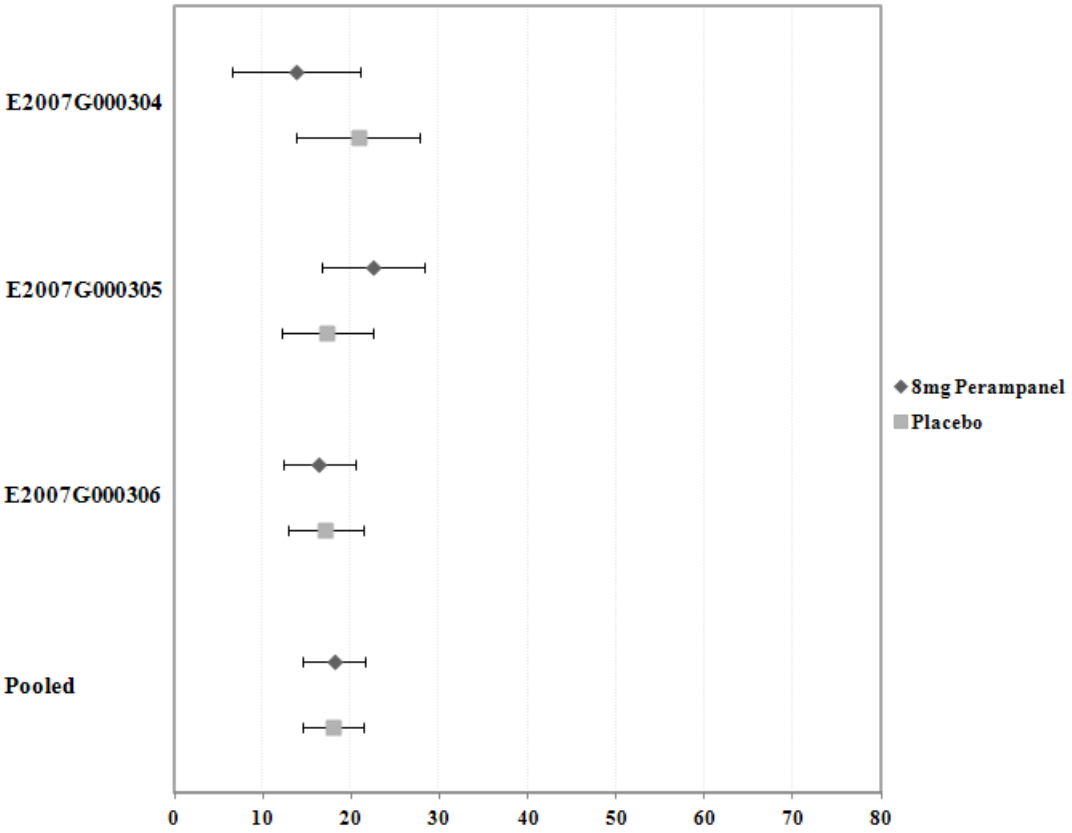

Abbildung 11: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Energie/Müdigkeit“ 32,0 (SD 21,63), und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 37,0 (SD 24,15). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 33,6 (SD 22,30) und ein Gesamtpunktwert von 37,3 (SD 22,01) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-51) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,975).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 33,3 (SD 21,65) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 37,5 (SD 23,73). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 33,6 (SD 22,30) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 37,3 (SD 22,01). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-52) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,995).

Tabelle 4-53: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	292	40,9 (26,41)	36,0	246	43,1 (24,57)	42,0	246	1,5 (25,92)	1,3
Perampanel, alle Dosierungen		588	41,7 (25,65)	38,0	487	43,6 (24,89)	40,0	486	1,8 (25,08)	2,0
Placebo		296	43,6 (25,76)	42,0	261	45,6 (25,75)	42,0	260	1,9 (23,57)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	22,3 (2,94)	16,49; 28,02	0,345
Placebo		24,0 (2,99)	18,13; 29,88	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basiernd auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Gefühlszustand (Stimmung)	22,9 (2,79)	17,42; 28,38	0,298
Placebo		24,6 (2,97)	18,73; 30,40	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

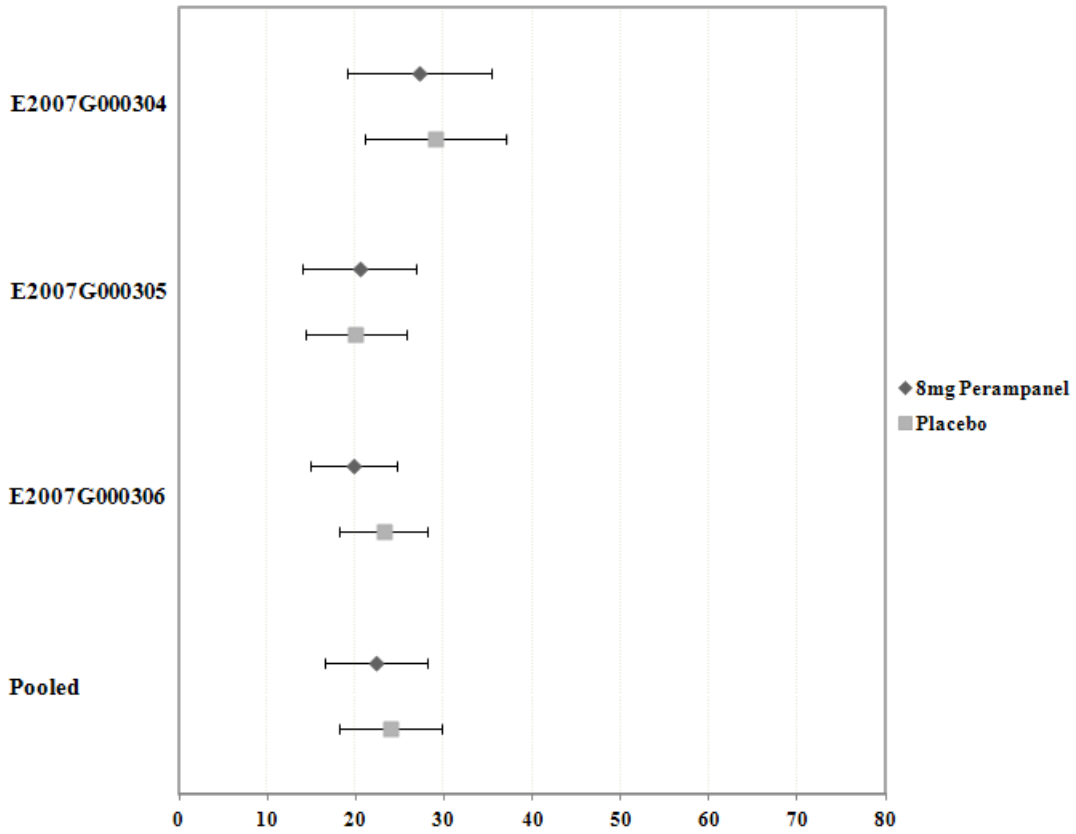

Abbildung 12: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ 40,9 (SD 26,41) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 43,1 (SD 24,57). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 43,6 (SD 25,76) und ein Gesamtpunktwert von 45,6 (SD 25,75) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-54) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,345).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 41,7 (SD 25,65) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 43,6 (SD 24,89). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 43,6 (SD 25,76) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 45,6 (SD 25,75). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-55) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,298).

Tabelle 4-56: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	292	33,3 (26,06)	28,5	246	37,6 (26,26)	34,4	246	3,9 (27,27)	1,0
Perampanel, alle Dosierungen		587	35,1 (27,72)	29,3	487	38,6 (27,70)	34,5	485	3,7 (27,13)	1,5
Placebo		297	34,8 (27,08)	28,5	262	40,7 (27,98)	32,4	261	6,1 (28,89)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	20,3 (2,33)	15,77; 24,91	0,149
Placebo		23,4 (2,34)	18,75; 27,96	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Tägliche Aktivitäten	20,2 (2,01)	16,26; 24,16	0,094
Placebo		23,2 (2,26)	18,78; 27,63	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

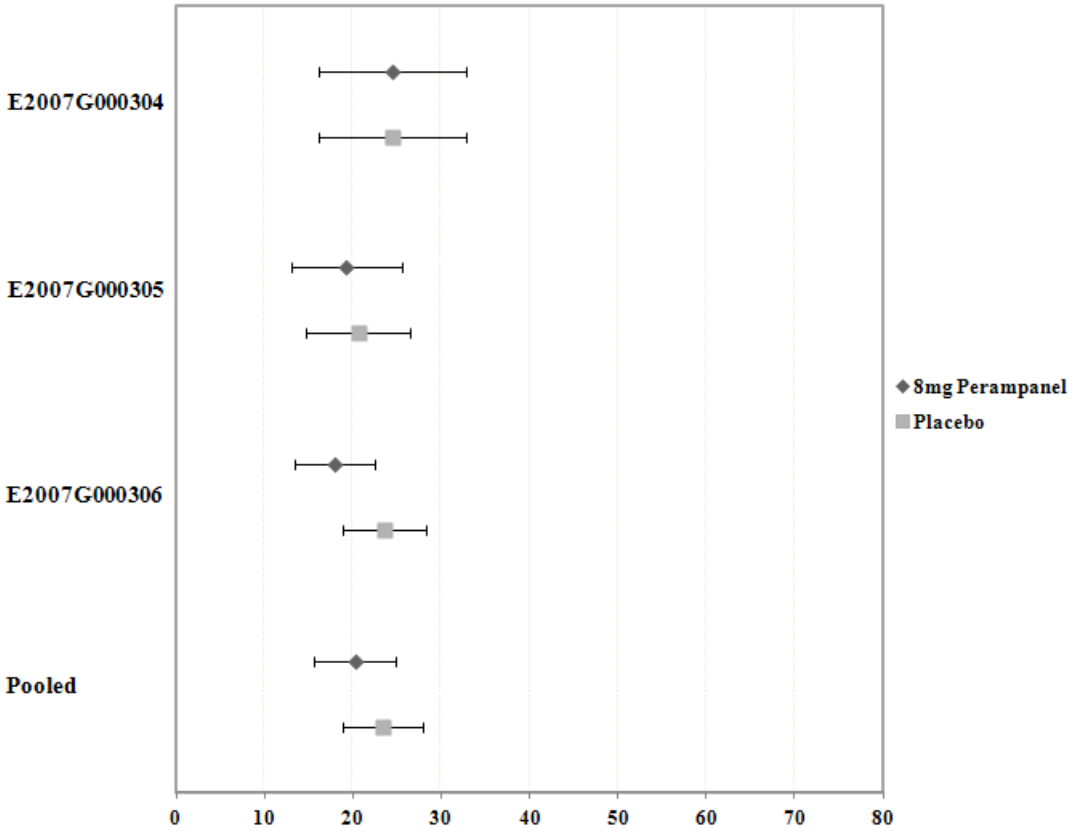

Abbildung 13: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Tägliche Aktivitäten“ 33,3 (SD 26,06) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 37,6 (SD 26,26). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 34,8 (SD 27,08) und ein Gesamtpunktwert von 40,7 (SD 27,98) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-57) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,149).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 35,1 (SD 27,72) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 38,6 (SD 27,70). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 34,8 (SD 27,08) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 40,7 (SD 27,98). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-58) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,094).

Tabelle 4-59: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	292	32,7 (28,61)	25,5	247	37,5 (28,40)	31,9	247	4,8 (24,72)	1,7
Perampanel, alle Dosierungen		588	34,7 (28,72)	27,5	488	40,3 (29,32)	34,7	487	5,1 (24,78)	1,7
Placebo		296	36,7 (26,70)	33,1	262	37,8 (28,10)	32,5	260	1,0 (26,69)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	17,8 (2,09)	13,65; 21,87	0,593
Placebo		16,7 (2,16)	12,44; 20,92	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Geistige Aktivität	17,9 (1,74)	14,49; 21,33	0,178
Placebo		15,6 (2,04)	11,57; 19,57	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

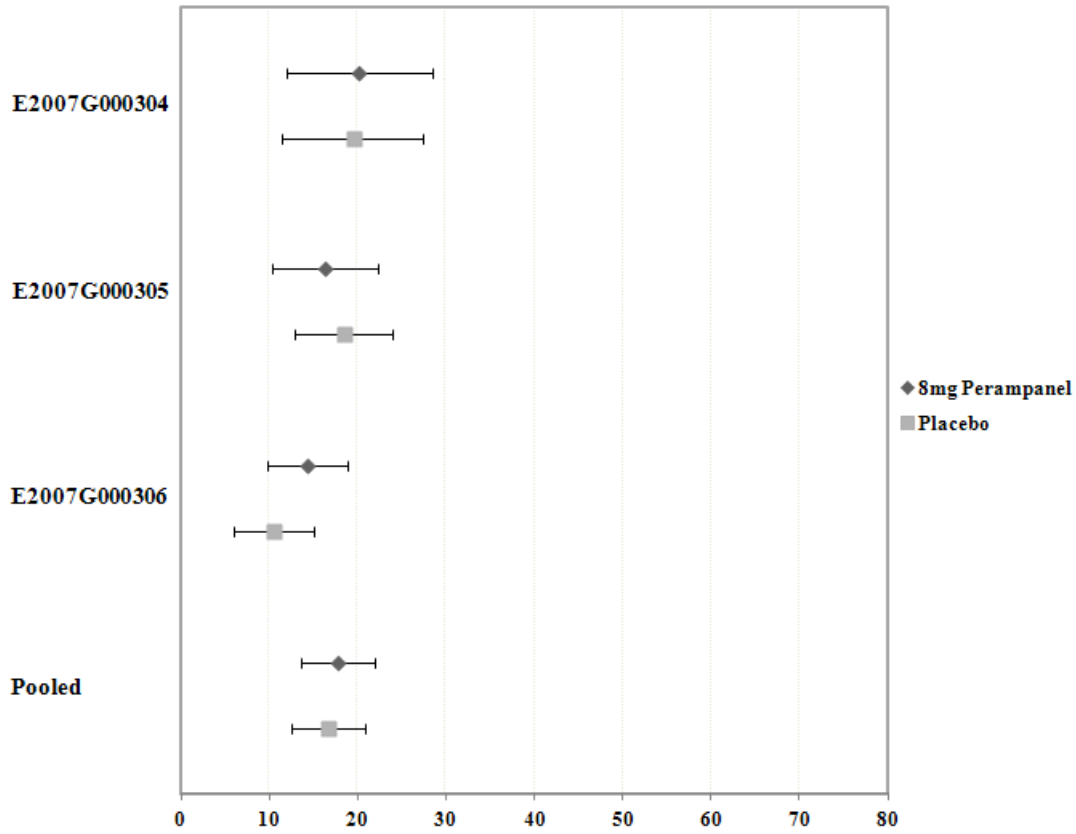

Abbildung 14: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Geistige Aktivität“ 32,7 (SD 28,61) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 37,5 (SD 28,40). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 36,7 (SD 26,70) und ein Gesamtpunktwert von 37,8 (SD 28,10) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelbindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-60) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,593).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 34,7 (SD 28,72) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 40,3 (SD 29,32). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 36,7 (SD 26,70) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 37,8 (SD 28,10). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-61) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,178).

Tabelle 4-62: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	291	38,5 (29,50)	33,3	247	44,4 (30,48)	39,6	246	4,8 (30,23)	0,0
Perampanel, alle Dosierungen		586	39,9 (30,10)	34,7	487	43,5 (29,74)	38,9	484	2,9 (29,09)	0,2
Placebo		295	44,1 (30,46)	41,7	262	47,5 (30,95)	41,7	259	2,5 (30,83)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	24,6 (2,60)	19,47; 29,70	0,578
Placebo		25,9 (2,72)	20,52; 31,21	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Auswirkungen des Medikaments	21,8 (2,16)	17,57; 26,05	0,154
Placebo		24,6 (2,50)	19,66; 29,48	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

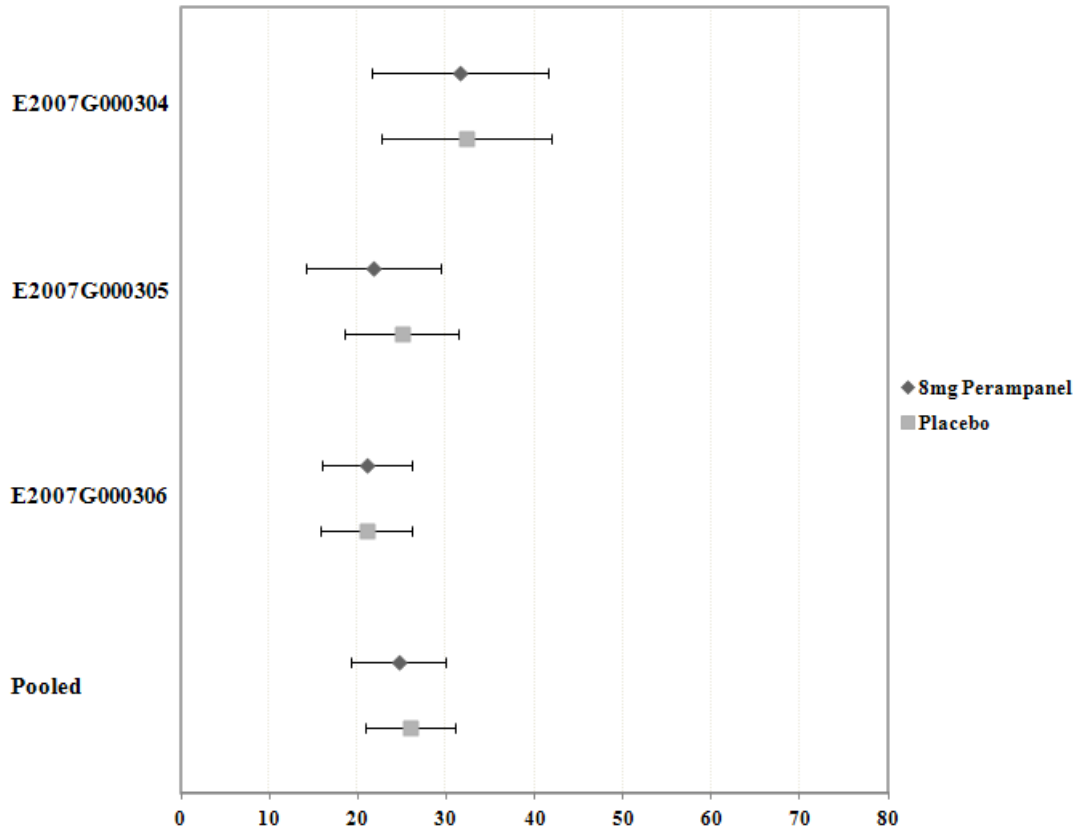

Abbildung 15: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ 38,5 (SD 29,50) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 44,4 (SD 30,48). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 44,1 (SD 30,46) und ein Gesamtpunktwert von 47,5 (SD 30,95) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-63) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,578).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 39,9 (SD 30,10) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 43,5 (SD 29,74). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 44,1 (SD 30,46) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 47,5 (SD 30,95). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-64) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,154).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	290	24,1 (24,59)	15,6	247	30,9 (28,10)	24,0	245	6,7 (26,76)	1,6
Perampanel, alle Dosierungen		587	25,6 (25,23)	18,6	488	31,8 (27,93)	25,4	486	6,4 (25,64)	2,2
Placebo		297	26,9 (27,96)	18,3	262	31,5 (28,18)	23,5	261	3,7 (24,24)	1,3

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	15,7 (2,11)	11,56; 19,84	0,548
Placebo		14,5 (2,15)	10,29; 18,74	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Sorgen wegen der Anfälle	15,8 (1,82)	12,22; 19,35	0,498
Placebo		14,6 (2,09)	10,54; 18,73	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

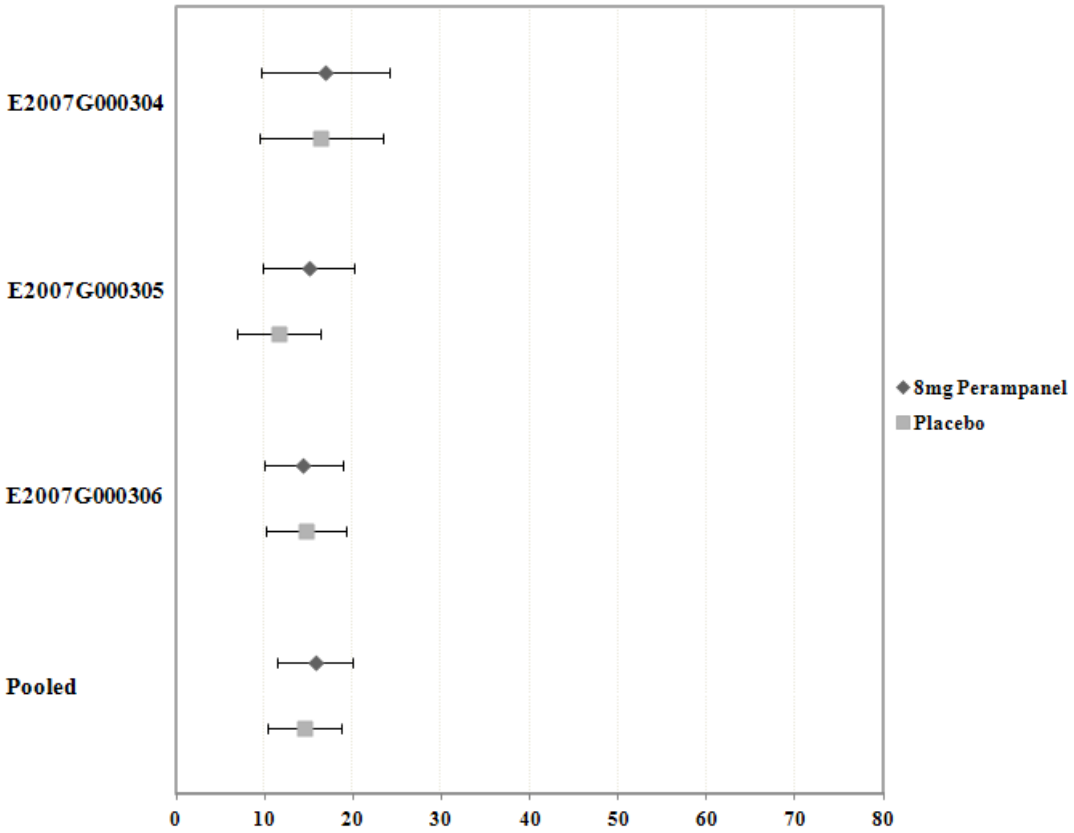

Abbildung 16: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Sorge wegen der Anfälle“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ 24,1 (SD 24,59) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 30,9 (SD 28,10). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 26,9 (SD 27,96) und ein Gesamtpunktwert von 31,5 (SD 28,18) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-66) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,548).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 25,6 (SD 25,23) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 31,8 (SD 27,93). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 26,9 (SD 27,96) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 31,5 (SD 28,18). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-67) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,498).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	289	32,8 (21,74)	27,5	246	39,5 (24,41)	37,5	243	6,7 (23,65)	3,8
Perampanel, alle Dosierungen		584	33,0 (21,78)	27,5	486	38,6 (23,68)	34,7	481	5,5 (22,93)	3,8
Placebo		293	35,6 (22,83)	31,3	260	39,8 (21,86)	37,5	257	4,4 (22,31)	3,8

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	21,5 (1,94)	17,69; 25,31	0,933
Placebo		21,4 (2,01)	17,40; 25,29	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Lebensqualität insgesamt	20,5 (1,56)	17,48; 23,59	0,633
Placebo		21,3 (1,84)	17,65; 24,88	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

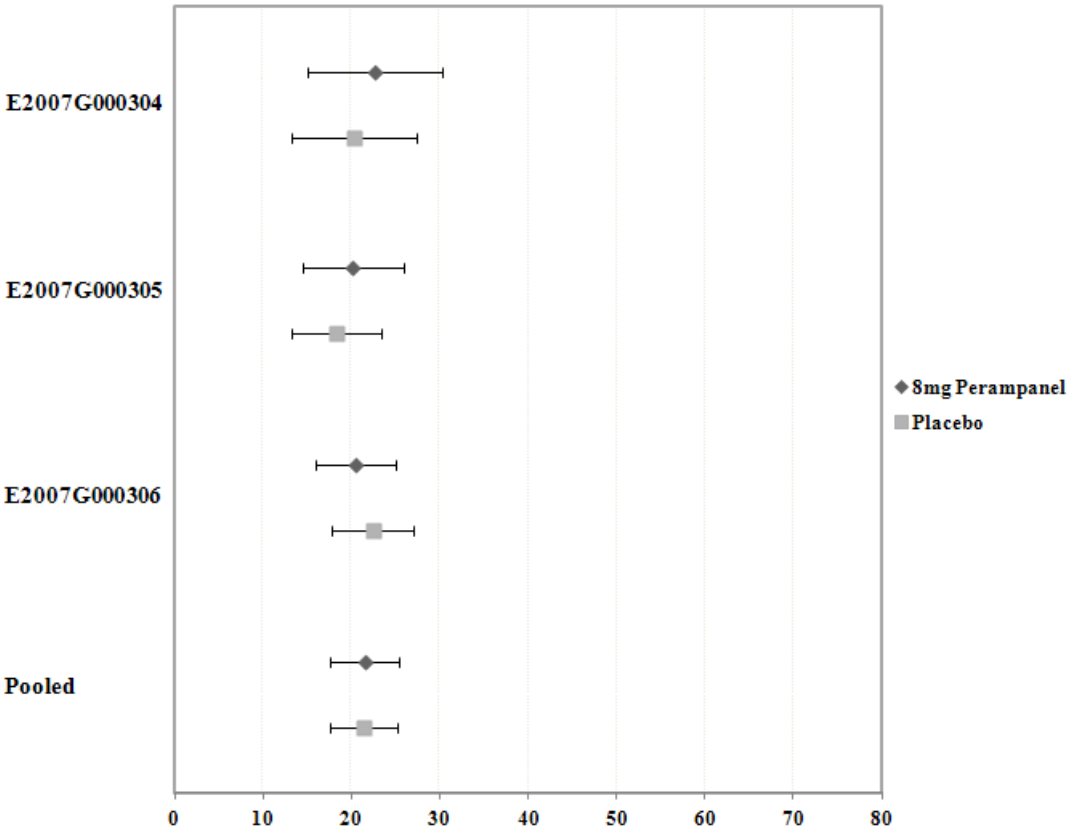

Abbildung 17: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Lebensqualität insgesamt“ 32,8 (SD 21,74) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 39,5 (SD 24,41). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 35,6 (SD 22,83) und ein Gesamtpunktwert von 39,8 (SD 21,86) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-69) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,933).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 33,0 (SD 21,78) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 38,6 (SD 23,68). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 35,6 (SD 22,83) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 39,8 (SD 21,86). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-70) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,633).

Tabelle 4-71: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheits-zustand	288	54,7 (20,08)	50,0	244	59,5 (20,14)	60,0	242	4,3 (21,78)	0,0
Perampanel, alle Dosierungen		582	54,1 (20,33)	50,0	482	59,5 (19,87)	60,0	477	5,2 (21,89)	0,0
Placebo		296	57,0 (19,55)	60,0	258	59,0 (18,89)	60,0	256	2,1 (21,08)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	37,5 (2,59)	32,39; 42,57	0,737
Placebo		37,0 (2,66)	31,72; 42,18	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Gesundheitszustand	37,6 (2,31)	33,04; 42,12	0,567
Placebo		36,8 (2,52)	31,85; 41,74	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

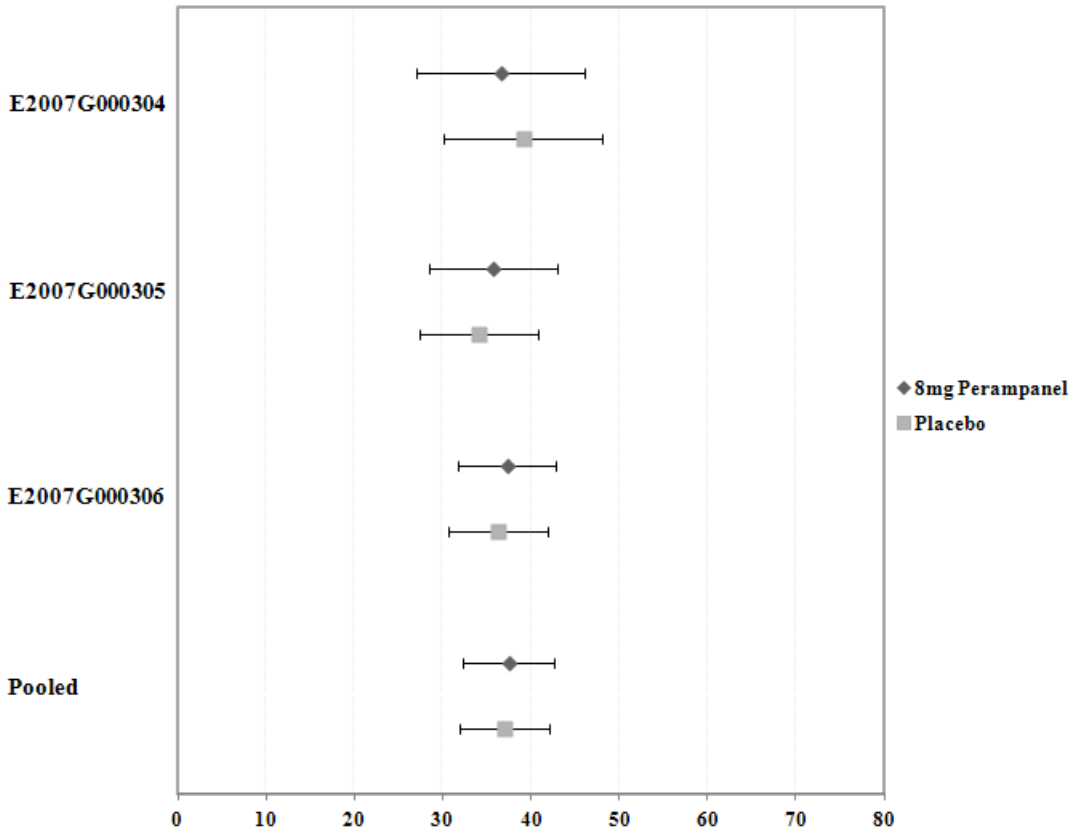

Abbildung 18: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gesundheitszustand“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ 54,7 (SD 20,08) und der Wert am Ende der Studie lag bei 59,5 (SD 20,14). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Wert von 57,0 (SD 19,55) und am Ende der Studie ein durchschnittlicher Wert von 59,0 (SD 18,89) gezeigt. Die numerische Verbesserung der durchschnittlichen Werte der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für 8mg/Tag Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe demonstriert werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-72) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,737).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Wert für Perampanel von 54,1 (SD 20,33) und einen Wert am Ende der Studie von 59,5 (SD 19,87). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Wert für „Gesundheitszustand“ 57,0 (SD 19,55) und der Wert am Ende der Studie 59,0 (SD 18,89). Die numerische Verbesserung der durchschnittlichen Werte für die Kategorie „Gesundheitszustand“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-73) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,567).

Tabelle 4-74: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	292	54,0 (19,86)	53,9	247	59,3 (19,79)	57,1	247	5,1 (18,16)	3,6
Perampanel, alle Dosierungen		589	55,6 (19,88)	57,1	488	60,1 (19,71)	58,6	488	4,4 (17,21)	3,6
Placebo		297	57,4 (20,12)	57,1	262	61,0 (20,03)	60,7	261	3,2 (17,38)	3,6

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	25,1 (2,26)	20,62; 29,48	0,946
Placebo		25,0 (2,35)	20,34; 29,57	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Distress	24,4 (1,94)	20,58; 28,18	0,879
Placebo		24,6 (2,11)	20,42; 28,69	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

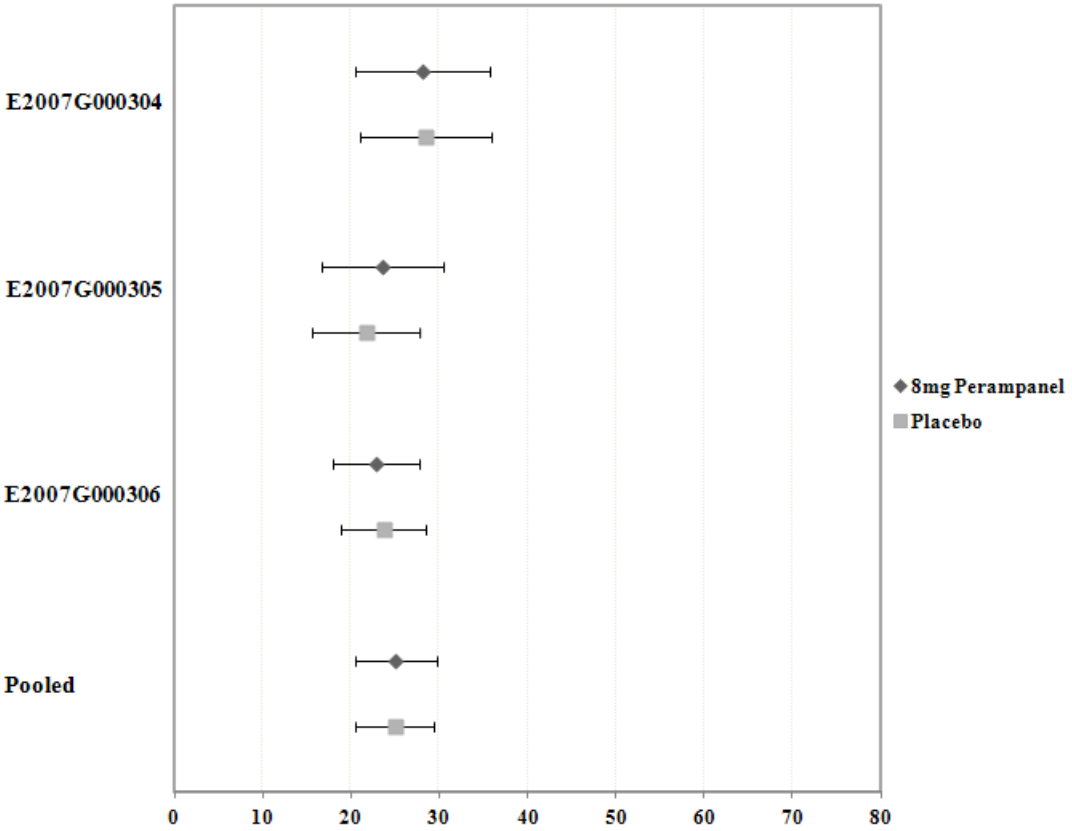

Abbildung 19: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Kategorie „Belastung“ 54,0 (SD 19,86) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 59,3 (SD 19,79). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 57,4 (SD 20,12) und ein Gesamtpunktwert von 61,0 (SD 20,03) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-75) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,946).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 55,6 (SD 19,88) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 60,1 (SD 19,71). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 57,4 (SD 20,12) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 61,0 (SD 20,03). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-76) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,879).

Tabelle 4-77: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	292	57,5 (15,35)	57,5	247	60,9 (14,95)	62,4	247	3,0 (13,92)	3,0
Perampanel, alle Dosierungen		588	58,2 (15,20)	58,3	488	61,2 (14,85)	61,9	487	2,8 (13,23)	2,9
Placebo		297	59,1 (15,18)	59,4	262	61,4 (15,22)	61,9	261	2,1 (13,13)	1,8

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31- Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	25,3 (2,31)	20,80; 29,86	0,812
Placebo		25,6 (2,36)	20,96; 30,22	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	QOLIE-31-P Gesamtscore	24,6 (2,06)	20,59; 28,67	0,638
Placebo		25,1 (2,16)	20,83; 29,30	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

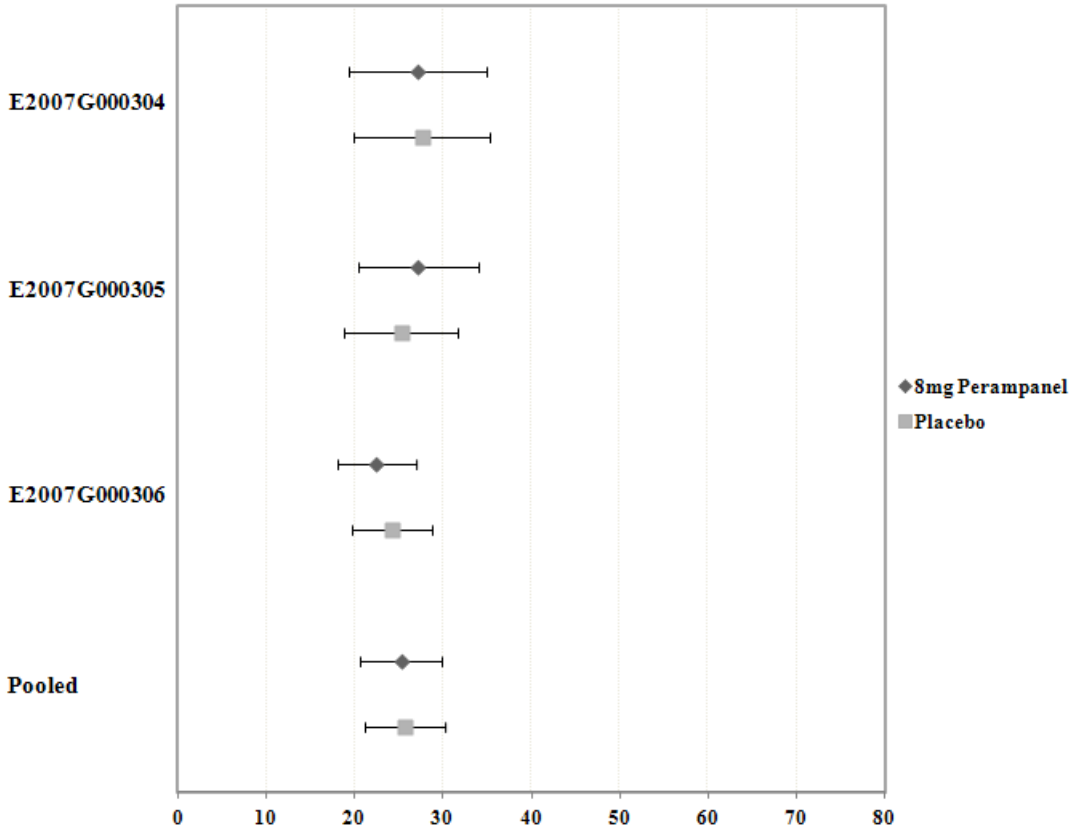

Abbildung 20: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 57,5 (SD 15,35) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 60,9 (SD 14,95). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 58,2 (D 15,20) und ein Gesamtpunktwert von 61,4 (SD 15,22) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-78) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,812).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 58,2 (15,20) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 61,2 (14,85). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 58,2 (SD 15,20) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 61,4 (D 15,22). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-79) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,638).

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Bewertung der Lebensqualität anhand der Gesamtpunktwerte aus dem QOLIE-31-P in der vollständigen Studienpopulation (Doppelblind-Phase)

- Die Betrachtung der Lebensqualität in der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte eine leichte numerische Verbesserung der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte für alle Domänen/Kategorien des QOLIE-31-P während der Doppelblindphase sowohl für Perampanel in gepoolten Dosierungen (8mg/Tag und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) als auch für die gepoolte Placebo-Gruppe. Die durchgeführte Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide gepoolten Dosierungen von Perampanel gegenüber Placebo zeigen.

- An der Stelle soll angemerkt werden, dass ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum eine Voraussetzung für die Evaluation der Entwicklung der Lebensqualität in chronischen Krankheiten, zu denen Epilepsie gehört, darstellt. Die Dauer der Doppelblindphase der betrachteten RCTs (19 Wochen) kann für die Identifikation der Unterschiede in Entwicklung der Lebensqualität unter Perampanel und Placebo unzureichend sein.

- Bei der Beurteilung der Lebensqualität sollte berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber der Placebo-Gruppe eingetreten ist.

Nachfolgend werden die Analysen der Lebensqualität unter Behandlung mit Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien präsentiert

Tabelle 4-80: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	54	33,7 (20,39)	35,6	46	34,0 (23,24)	31,3	46	-0,5 (17,74)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		58	40,3 (21,47)	41,3	44	41,2 (26,08)	39,4	44	-0,6 (23,74)	0,0
Placebo		49	33,9 (22,75)	27,5	41	41,4 (22,12)	37,5	41	6,6 (22,04)	4,8
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	76	31,0 (21,98)	28,8	64	38,6 (24,67)	37,5	64	7,4 (25,30)	3,8
Perampanel 12mg/Tag		70	34,2 (23,45)	28,8	53	36,9 (22,96)	33,8	52	4,2 (24,55)	3,8
Placebo		67	36,9 (24,26)	33,8	60	36,4 (21,40)	33,8	60	0,6 (19,18)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Energie/Müdigkeit	110	33,4 (19,56)	32,5	101	38,5 (21,94)	37,5	101	4,4 (22,36)	0,0
Perampanel 8mg/Tag		96	32,6 (21,57)	30,0	79	35,9 (25,20)	30,0	79	2,9 (22,26)	2,5
Placebo		107	27,8 (17,59)	25,0	100	33,8 (20,69)	30,0	99	6,3 (18,09)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	10,8 (3,90)	3,11; 18,53	0,076
Perampanel 12mg/Tag		14,7 (4,12)	6,50; 22,81	0,385
Placebo		18,3 (4,00)	10,36; 26,16	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	23,1 (3,18)	16,81; 29,35	0,258
Perampanel 12mg/Tag		19,4 (3,45)	12,60; 26,22	0,906
Placebo		19,0 (3,51)	12,04; 25,89	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Energie/Müdigkeit	18,2 (2,42)	13,42; 22,93	0,759
Perampanel 8mg/Tag		15,0 (2,53)	10,01; 19,97	0,385
Placebo		17,4 (2,27)	12,91; 21,84	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 33,7 (SD 20,39) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,3 (SD 21,47) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 34,0 (SD 23,24) für 8mg/Tag und 41,2 (SD 26,08) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 33,9 (SD 22,75) (Baseline) und 41,4 (SD 22,12) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte konnte nur für die Placebo-Gruppe festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-81) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,076 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,385 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 31,0 (SD 21,98) für 8mg/Tag Perampanel und bei 34,2 (SD 23,45) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 38,6 (SD 24,67) für 8mg/Tag und 36,9 (SD 22,96) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 36,9 (SD 24,26) (Baseline) und 36,4 (SD 21,40) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemschten Modell (Tabelle 4-81) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,258 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,906 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 33,4 (SD 19,56) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,6 (SD 21,57) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie/Müdigkeit“ 38,5 (SD 21,94) für 4mg/Tag und 35,9 (SD 25,20) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 27,8 (SD 17,59) (Baseline) und 33,8 (SD 20,69) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten

Modell (Tabelle 4-81) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,759 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,385 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	54	49,7 (27,09)	51,0	46	55,6 (24,43)	57,0	46	4,0 (27,16)	3,0
Perampanel 12mg/Tag		58	52,4 (24,69)	55,0	44	57,8 (26,62)	58,5	44	5,1 (20,03)	0,0
Placebo		49	45,4 (24,84)	45,0	41	50,3 (22,01)	54,0	41	4,0 (23,48)	-0,2
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	76	41,2 (26,77)	36,0	64	42,0 (22,11)	38,5	64	1,6 (26,56)	1,5
Perampanel 12mg/Tag		70	40,1 (25,31)	37,0	53	43,5 (25,72)	39,0	52	6,1 (24,84)	7,3
Placebo		67	48,4 (25,41)	51,0	60	47,0 (25,52)	43,5	60	-1,4 (18,80)	-1,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	110	40,5 (23,50)	37,8	101	40,2 (23,80)	36,0	101	-1,2 (24,87)	0,0
Perampanel 8mg/Tag		96	36,1 (23,45)	32,0	78	37,3 (24,67)	34,0	78	0,8 (26,23)	3,5
Placebo		106	36,6 (22,44)	33,0	100	39,5 (24,36)	33,5	99	3,4 (25,60)	1,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	27,6 (4,57)	18,60; 36,66	0,540
Perampanel 12mg/Tag		27,9 (4,63)	18,74; 37,04	0,498
Placebo		24,9 (4,49)	16,04; 33,79	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	21,0 (3,44)	14,22; 27,79	0,848
Perampanel 12mg/Tag		21,7 (3,53)	14,68; 28,61	0,987
Placebo		21,7 (3,91)	13,99; 29,43	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	20,5 (2,89)	14,86; 26,22	0,528
Perampanel 8mg/Tag		18,6 (2,93)	12,82; 24,36	0,228
Placebo		22,5 (2,76)	17,03; 27,89	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 49,7 (SD 27,09) für 8mg/Tag Perampanel und bei 52,4 (SD 24,69) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 55,6 (SD 24,43) für 8mg/Tag und 57,8 (SD 26,62) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 45,4 (SD 24,84) (Baseline) und 50,3 (SD 22,01) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelbindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-83) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,540 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,498 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 41,2 (SD 26,77) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,1 (SD 25,31) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 42,0 (SD 22,11) für 8mg/Tag und 43,5 (SD 25,72) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 48,4 (SD 25,41) (Baseline) und 47,0 (SD 25,52) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-83) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,848 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,987 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 40,5 (SD 23,50) für 4mg/Tag Perampanel und bei 36,1 (SD 23,45) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 40,2 (SD 23,80) für 4mg/Tag und 37,3 (SD 24,67) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 36,6 (SD 22,44) (Baseline) und 39,5 (SD 24,36) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte für 8mg/Tag

Perampanel und für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-83) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,528 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,228 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	54	33,3 (28,01)	29,3	45	42,8 (30,50)	39,0	45	8,1 (28,10)	5,0
Perampanel 12mg/Tag		58	41,4 (32,14)	40,9	44	44,8 (32,97)	48,8	44	4,4 (29,78)	4,0
Placebo		49	34,0 (25,99)	30,0	42	42,0 (27,43)	36,3	42	7,1 (34,67)	5,6
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	76	34,2 (27,45)	28,3	64	36,5 (25,81)	31,8	64	1,5 (31,96)	-0,8
Perampanel 12mg/Tag		70	37,6 (30,23)	34,0	53	38,2 (30,52)	29,5	52	2,8 (27,18)	1,5
Placebo		67	38,5 (28,55)	32,0	60	38,5 (27,00)	32,8	60	0,2 (26,72)	1,1
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	110	34,7 (27,90)	28,9	101	39,0 (27,65)	35,5	101	4,1 (27,40)	2,5
Perampanel 8mg/Tag		96	32,6 (24,12)	26,5	79	36,5 (25,18)	36,6	79	3,6 (25,86)	0,0
Placebo		107	32,1 (24,49)	26,0	100	39,9 (26,97)	33,4	99	9,2 (25,29)	3,2

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	25,6 (4,74)	16,20; 34,96	0,786
Perampanel 12mg/Tag		22,3 (4,87)	12,67; 31,95	0,756
Placebo		24,0 (4,89)	14,38; 33,70	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	19,5 (3,61)	12,38; 26,64	0,781
Perampanel 12mg/Tag		19,3 (3,85)	11,71; 26,88	0,752
Placebo		20,7 (3,91)	12,99; 28,41	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	20,3 (2,69)	15,03; 25,61	0,262
Perampanel 8mg/Tag		17,4 (2,84)	11,76; 22,93	0,050
Placebo		23,9 (2,64)	18,69; 29,07	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 33,3 (SD 28,01) für 8mg/Tag Perampanel und bei 41,4 (SD 32,14) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 42,8 (SD 30,50) für 8mg/Tag und 44,8 (SD 32,97) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 34,0 (SD 25,99) (Baseline) und 42,0 (SD 27,43) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-85) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,786 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,756 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 34,2 (SD 27,45) für 8mg/Tag Perampanel und bei 37,6 (SD 30,23) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 36,5 (SD 25,81) für 8mg/Tag und 38,2 (SD 30,52) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 38,5 (SD 28,55) (Baseline) und 38,5 (SD 27,00) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-85) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,781 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,752 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 34,7 (SD 27,90) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,6 (SD 24,12) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 39,0 (SD 27,65) für 4mg/Tag und 36,5 (SD 25,18) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 32,1 (SD 24,49) (Baseline) und 39,9 (SD 26,97) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die

Verbesserung für 8mg/Tag Perampanel war knapp signifikant höher als für die Placebo-Gruppe (p-Wert 0,050) und für Perampanel in der Dosierung 4mg/Tag versus Placebo konnte kein signifikanter Unterschied der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase gezeigt werden (p-Wert 0,262) (gemischtes Modell, Tabelle 4-85). Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	54	32,5 (27,57)	29,0	46	41,2 (32,11)	31,4	46	7,1 (30,28)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		58	36,8 (32,75)	27,2	44	50,8 (34,20)	40,3	44	11,5 (29,08)	4,7
Placebo		49	34,2 (28,85)	30,4	42	39,3 (32,38)	28,6	42	3,4 (31,45)	2,0
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	76	31,7 (25,76)	25,3	64	34,2 (23,33)	32,3	64	3,6 (26,95)	1,1
Perampanel 12mg/Tag		70	40,1 (27,51)	37,0	53	42,3 (28,69)	39,6	52	2,7 (25,83)	1,3
Placebo		67	35,8 (25,37)	28,6	60	37,9 (27,53)	35,2	60	3,4 (21,29)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Geistige Aktivität	110	35,9 (27,84)	28,6	101	42,5 (30,43)	35,4	101	5,2 (22,61)	1,0
Perampanel 8mg/Tag		96	32,3 (30,46)	25,1	79	38,6 (30,26)	34,7	79	7,4 (17,70)	2,5
Placebo		106	38,8 (26,54)	33,8	100	37,1 (29,01)	29,2	98	-1,0 (28,20)	0,4

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	21,3 (4,71)	11,94; 30,59	0,587
Perampanel 12mg/Tag		25,4 (4,83)	15,83; 34,92	0,206
Placebo		18,1 (4,98)	8,28; 27,96	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	15,8 (3,35)	9,20; 22,41	0,523
Perampanel 12mg/Tag		17,0 (3,83)	9,39; 24,51	0,736
Placebo		18,3 (3,64)	11,16; 25,52	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Geistige Aktivität	16,5 (2,57)	11,45; 21,56	0,059
Perampanel 8mg/Tag		14,8 (2,66)	9,53; 19,99	0,212
Placebo		10,8 (2,63)	5,60; 15,95	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 32,5 (SD 27,57) für 8mg/Tag Perampanel und bei 36,8 (SD 32,75) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 41,2 (SD 32,11) für 8mg/Tag und 50,8 (SD 34,20) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 34,2 (SD 28,85) (Baseline) und 39,3 (SD 32,38) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-87) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,587 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,206 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 31,7 (SD 25,76) für 8mg/Tag Perampanel und bei 40,1 (SD 27,51) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 34,2 (SD 23,33) für 8mg/Tag und 42,3 (SD 28,69) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 35,8 (SD 25,37) (Baseline) und 37,9 (SD 27,53) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-87) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,523 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,736 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 35,9 (SD 27,84) für 4mg/Tag Perampanel und bei 32,3 (SD 30,46) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 42,5 (SD 30,43) für 4mg/Tag und 38,6 (SD 30,26) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 38,8 (SD 26,54) (Baseline) und 37,1 (SD 29,01) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen

Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-87) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,059 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,212 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel .Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	53	43,7 (32,18)	39,6	46	54,1 (32,34)	54,2	45	7,3 (33,33)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		58	49,1 (30,83)	45,8	43	49,2 (30,20)	41,7	43	-0,9 (33,26)	0,0
Placebo		49	45,8 (31,84)	45,8	42	50,7 (32,31)	45,8	42	2,3 (34,88)	1,5
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	76	39,5 (27,87)	35,4	64	42,6 (25,96)	42,4	64	2,8 (26,49)	0,7
Perampanel 12mg/Tag		70	41,4 (29,73)	36,5	53	43,0 (28,97)	36,1	52	3,6 (31,61)	1,3
Placebo		66	51,0 (30,55)	54,2	60	49,2 (27,93)	45,8	59	-3,1 (28,63)	-2,1
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	110	40,4 (31,12)	33,3	101	41,4 (28,63)	35,4	101	-0,4 (23,69)	1,4
Perampanel 8mg/Tag		96	35,3 (29,64)	30,6	79	45,7 (32,84)	45,8	79	10,6 (29,59)	4,2
Placebo		106	37,7 (29,05)	33,3	100	42,6 (30,11)	34,7	98	4,8 (29,98)	0,4

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	32,8 (5,32)	22,29; 43,33	0,495
Perampanel 12mg/Tag		23,4 (5,50)	12,52; 34,25	0,365
Placebo		28,7 (5,56)	17,74; 39,72	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	24,4 (3,75)	16,96; 31,77	0,840
Perampanel 12mg/Tag		22,6 (3,98)	14,74; 30,43	0,558
Placebo		25,2 (4,42)	16,51; 33,96	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	17,5 (2,99)	11,64; 23,41	0,334
Perampanel 8mg/Tag		22,8 (3,04)	16,82; 28,79	0,599
Placebo		20,9 (2,94)	15,10; 26,67	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score
QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag (ITT FAS) bei 43,7 (SD 32,18) für 8mg/Tag Perampanel und bei 49,1 (SD 30,83) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 54,1 (SD 32,34) für 8mg/Tag und 49,2 (SD 30,20) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 45,8 (SD 31,84) (Baseline) und 50,7 (SD 32,31) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte für 8mg/Tag Perampanel und für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-89) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,495 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,365 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 39,5 (SD 27,87) für 8mg/Tag Perampanel und bei 41,4 (SD 29,73) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 42,6 (SD 25,96) für 8mg/Tag und 43,0 (SD 28,97) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 51,0 (SD 30,55) (Baseline) und 49,2 (SD 27,93) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-89) zeigte keine signifikanten Unterschiede sowohl für 8mg/Tag Perampanel versus Placebo als auch für 12mg/Tag versus Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,840 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,365 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 40,4 (SD 31,12) für 4mg/Tag Perampanel und bei 35,3 (SD 29,64) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 41,4 (SD 28,63) für 4mg/Tag und 45,7 (SD 32,84) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 37,7 (SD 29,05) (Baseline) und 42,6 (SD 30,11) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Perampanel-Gruppen als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen

Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindsphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-89) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,334 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,599 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	54	26,5 (27,28)	18,9	46	37,2 (32,60)	27,9	46	10,8 (28,64)	4,4
Perampanel 12mg/Tag		58	33,7 (29,00)	31,3	44	41,6 (33,83)	40,3	44	5,2 (28,20)	3,2
Placebo		49	26,7 (26,96)	18,6	42	39,2 (27,31)	36,8	42	9,8 (24,48)	6,7
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	74	23,6 (22,95)	18,5	64	30,8 (23,68)	23,8	62	6,6 (24,99)	2,8
Perampanel 12mg/Tag		71	27,2 (25,91)	20,7	53	33,1 (26,76)	31,0	53	7,6 (24,29)	3,9
Placebo		67	33,8 (30,38)	26,0	60	32,3 (27,99)	22,5	60	-3,3 (21,76)	0,5
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	110	23,3 (21,80)	17,7	101	31,0 (26,28)	26,0	101	8,0 (23,29)	2,9
Perampanel 8mg/Tag		96	24,4 (24,88)	17,7	79	30,5 (30,78)	23,2	79	6,0 (29,00)	0,8
Placebo		107	24,8 (26,71)	18,2	100	28,7 (27,65)	20,7	99	5,2 (24,24)	1,7

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	18,6 (4,04)	10,64; 26,62	0,957
Perampanel 12mg/Tag		15,7 (4,19)	7,43; 24,02	0,607
Placebo		18,4 (4,27)	9,91; 26,79	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	14,9 (2,88)	9,16; 20,54	0,320
Perampanel 12mg/Tag		16,0 (3,09)	9,93; 22,11	0,203
Placebo		11,1 (3,35)	4,51; 17,73	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	16,5 (2,49)	11,60; 21,39	0,462
Perampanel 8mg/Tag		14,6 (2,72)	9,24; 19,94	0,896
Placebo		14,2 (2,56)	9,13; 19,18	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 26,5 (SD 27,28) für 8mg/Tag Perampanel und bei 33,7 (SD 29,00) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 37,2 (SD 32,60) für 8mg/Tag und 41,6 (SD 33,83) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 26,7 (SD 26,96) (Baseline) und 39,2 (SD 27,31) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-91) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,957 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,607 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 23,6 (SD 22,95) für 8mg/Tag Perampanel und bei 27,2 (SD 25,91) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 30,8 (SD 23,68) für 8mg/Tag und 33,1 (SD 26,76) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 33,8 (SD 30,38) (Baseline) und 32,3 (SD 27,99) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-91) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,320 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,203 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 23,3 (SD 21,80) für 4mg/Tag Perampanel und bei 24,4 (SD 24,88) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 31,0 (SD 26,28) für 4mg/Tag und 30,5 (SD 30,78) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 24,8 (SD 26,71) (Baseline) und 28,7 (SD 27,65) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt

werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-91) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,462 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,896 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	54	38,6 (24,67)	36,9	45	49,2 (26,75)	48,8	45	12,1 (24,05)	15,6
Perampanel 12mg/Tag		57	43,2 (25,03)	41,3	43	45,6 (26,58)	43,8	42	0,4 (23,97)	1,1
Placebo		49	40,7 (25,03)	38,8	42	45,9 (20,55)	49,7	42	2,4 (23,63)	3,4
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	75	31,9 (19,99)	30,0	64	41,0 (22,51)	38,8	63	9,5 (21,56)	6,3
Perampanel 12mg/Tag		70	31,4 (19,93)	30,0	53	37,2 (20,63)	30,0	52	8,0 (22,44)	2,8
Placebo		66	38,9 (24,22)	33,8	58	40,7 (21,77)	38,1	58	3,0 (17,25)	0,9
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	110	31,8 (20,33)	27,5	101	36,7 (23,10)	33,8	101	4,2 (22,87)	3,8
Perampanel 8mg/Tag		94	31,6 (20,53)	27,5	79	36,7 (25,00)	31,3	77	4,3 (26,98)	2,5
Placebo		107	30,5 (19,87)	27,5	100	36,8 (21,86)	34,4	99	6,9 (23,99)	5,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	27,4 (3,95)	19,54; 35,17	0,116
Perampanel 12mg/Tag		18,1 (4,18)	9,88; 26,39	0,596
Placebo		20,4 (4,31)	11,90; 28,94	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	21,1 (3,03)	15,11; 27,05	0,515
Perampanel 12mg/Tag		18,2 (3,14)	11,98; 24,36	0,833
Placebo		18,9 (3,46)	12,08; 25,73	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	22,2 (2,65)	16,99; 27,40	0,625
Perampanel 8mg/Tag		20,5 (2,80)	14,96; 25,98	0,303
Placebo		23,6 (2,59)	18,50; 28,70	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 38,6 (24,67) für 8mg/Tag Perampanel und bei 43,2 (SD 25,03) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 49,2 (SD 26,75) für 8mg/Tag und 45,6 (SD 26,58) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 40,7 (SD 25,03) (Baseline) und 45,9 (SD 20,55) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-93) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,116 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,596 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 31,9 (SD 19,99) für 8mg/Tag Perampanel und bei 31,4 (SD 19,93) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 41,0 (SD 22,51) für 8mg/Tag und 37,2 (SD 20,63) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 38,9 (SD 24,22) (Baseline) und 40,7 (SD 21,77) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-93) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,515 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,833 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 31,8 (SD 20,33) für 4mg/Tag Perampanel und bei 31,6 (SD 20,53) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 36,7 (SD 23,10) für 4mg/Tag und 36,7 (SD 25,00) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 30,5 (SD 19,87) (Baseline) und 36,8 (SD 21,86) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als

auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-93) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,625 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,303 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	53	59,6 (18,60)	60,0	44	63,4 (20,90)	70,0	44	4,8 (21,29)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		55	61,5 (21,47)	70,0	43	64,4 (20,97)	70,0	40	4,3 (22,63)	0,0
Placebo		49	62,0 (23,27)	70,0	42	67,6 (18,59)	70,0	42	3,1 (26,27)	5,0
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	74	54,7 (19,39)	50,0	63	59,5 (17,73)	60,0	61	3,6 (20,50)	0,0
Perampanel 12mg/Tag		71	52,1 (19,56)	50,0	53	59,6 (17,65)	60,0	53	6,6 (23,45)	10,0
Placebo		67	58,2 (18,66)	60,0	59	56,9 (17,44)	60,0	59	-1,0 (16,89)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Gesundheitszustand	110	51,5 (20,82)	50,0	100	58,5 (20,22)	55,0	100	6,0 (22,87)	10,0
Perampanel 8mg/Tag		96	52,2 (19,69)	50,0	79	57,7 (20,75)	60,0	79	5,2 (25,26)	0,0
Placebo		106	53,4 (18,36)	50,0	97	56,7 (18,91)	60,0	95	4,2 (20,03)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	41,8 (5,21)	31,48; 52,07	0,521
Perampanel 12mg/Tag		42,8 (5,33)	32,29; 53,38	0,707
Placebo		44,3 (5,67)	33,09; 55,53	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	37,4 (4,25)	29,03; 45,78	0,621
Perampanel 12mg/Tag		38,6 (4,12)	30,42; 46,68	0,405
Placebo		35,9 (4,43)	27,13; 44,60	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Gesundheitszustand	38,6 (3,01)	32,67; 44,52	0,571
Perampanel 8mg/Tag		37,8 (3,13)	31,67; 43,97	0,803
Placebo		37,2 (3,08)	31,09; 43,22	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 59,6 (SD 18,60) für 8mg/Tag Perampanel und bei 61,5 (SD 21,47) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 63,4 (SD 20,90) für 8mg/Tag und 64,4 (SD 20,97) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 62,0 (SD 23,27) (Baseline) und 67,6 (SD 18,59) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-95) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,521 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,707 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 54,7 (SD 19,39) für 8mg/Tag Perampanel und bei 52,1 (SD 19,56) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 59,5 (SD 17,73) für 8mg/Tag und 59,6 (SD 17,65) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 58,2 (SD 18,66) (Baseline) und 56,9 (SD 17,44) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte für beide Perampanel Dosierungen anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-95) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,621 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,405 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 51,5 (SD 20,82) für 4mg/Tag Perampanel und bei 52,2 (SD 19,69) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche QOLIE-31-P Wert für „Gesundheitszustand" 58,5 (SD 20,22) für 4mg/Tag und 57,7 (SD 20,75) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen QOLIE-31-P Werte von 53,4 (SD 18,36) (Baseline) und 56,7 (SD 18,91) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Werte festgestellt werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand" während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle

4-95) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,571 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,803 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	54	57,4 (22,65)	57,3	46	65,2 (19,66)	64,3	46	6,8 (17,85)	6,4
Perampanel 12mg/Tag		58	63,7 (19,10)	60,7	44	67,2 (21,32)	67,9	44	1,9 (14,64)	0,0
Placebo		49	57,8 (21,48)	57,1	42	64,8 (19,32)	65,0	42	5,2 (20,45)	7,1
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	76	54,3 (18,05)	55,0	64	59,5 (16,17)	58,6	64	6,0 (19,26)	3,6
Perampanel 12mg/Tag		71	56,8 (19,64)	57,1	53	60,9 (19,18)	60,0	53	5,9 (17,40)	3,6
Placebo		67	61,5 (20,02)	64,3	60	62,2 (19,98)	62,5	60	0,6 (11,86)	0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	Distress	110	55,4 (18,93)	57,1	101	59,7 (18,96)	60,7	101	3,8 (14,73)	3,6
Perampanel 8mg/Tag		96	52,9 (18,89)	53,6	79	57,4 (22,39)	57,1	79	4,4 (19,44)	5,0
Placebo		107	53,9 (19,08)	51,4	100	57,8 (20,04)	57,1	99	4,3 (17,24)	3,6

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierendt auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	27,4 (4,26)	18,98; 35,82	0,592
Perampanel 12mg/Tag		23,8 (4,54)	14,78; 32,75	0,576
Placebo		25,6 (4,38)	16,96; 34,27	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	25,4 (3,61)	18,27; 32,53	0,623
Perampanel 12mg/Tag		24,3 (3,74)	16,96; 31,72	0,919
Placebo		24,1 (4,09)	15,99; 32,12	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	Distress	22,8 (2,84)	17,18; 28,36	0,939
Perampanel 8mg/Tag		20,9 (2,84)	15,31; 26,50	0,476
Placebo		22,6 (2,79)	17,11; 28,08	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 57,4 (SD 22,65) für 8mg/Tag Perampanel und bei 63,7 (SD 19,10) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 65,2 (SD 19,66) für 8mg/Tag und 67,2 (SD 21,32) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 57,8 (SD 21,48) (Baseline) und 64,8 (SD 19,32) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-97) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,592 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,576 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 54,3 (SD 18,05) für 8mg/Tag Perampanel und bei 56,8 (SD 19,64) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 59,5 (SD 16,17) für 8mg/Tag und 60,9 (SD 19,18) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 61,5 (SD 20,02) (Baseline) und 62,2 (SD 19,98) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-97) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,623 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,919 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung“ lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 55,4 (SD 18,93) für 4mg/Tag Perampanel und bei 52,9 (SD 18,89) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 59,7 (SD 18,96) für 4mg/Tag und 57,4 (SD 22,39) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 53,9 (SD 19,08) (Baseline) und 57,8 (SD 20,04) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle

4-97) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel-Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,939 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,476 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			**Ende der Studie**			**Veränderung seit Baseline**		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
Studie 304										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	54	59,8 (14,50)	59,7	46	64,9 (15,40)	64,8	46	5,1 (15,09)	2,8
Perampanel 12mg/Tag		58	63,3 (14,26)	61,7	44	66,1 (14,49)	69,5	44	3,1 (12,81)	3,7
Placebo		49	59,6 (15,48)	59,6	42	64,4 (14,11)	64,9	42	3,4 (13,21)	3,4
Studie 305										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	76	58,1 (13,74)	57,4	64	61,4 (12,13)	60,8	64	3,1 (13,38)	2,3
Perampanel 12mg/Tag		70	60,0 (13,08)	60,8	53	61,4 (14,10)	59,6	52	1,7 (13,81)	1,1
Placebo		67	61,4 (15,31)	63,2	60	60,9 (14,37)	60,1	60	-0,9 (11,21)	-0,0
Studie 306										
Perampanel 4mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	110	57,7 (15,58)	58,0	101	60,8 (14,93)	61,7	101	2,4 (11,75)	3,0
Perampanel 8mg/Tag		96	56,3 (15,31)	56,5	79	59,8 (15,72)	62,9	79	3,1 (14,14)	3,0
Placebo		107	56,6 (13,79)	56,1	100	59,5 (15,01)	60,7	99	3,5 (12,71)	3,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell* – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
Studie 304				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	28,7 (4,49)	19,82; 37,57	0,709
Perampanel 12mg/Tag		27,4 (4,70)	18,05; 36,65	0,889
Placebo		27,7 (4,56)	18,70; 36,73	
Studie 305				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	29,0 (3,79)	21,48; 36,45	0,274
Perampanel 12mg/Tag		26,4 (3,92)	18,66; 34,12	0,888
Placebo		26,7 (4,05)	18,70; 34,68	
Studie 306				
Perampanel 4mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	24,1 (2,59)	18,97; 29,15	0,784
Perampanel 8mg/Tag		22,6 (2,59)	17,53; 27,72	0,275
Placebo		24,5 (2,53)	19,54; 29,49	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-P QOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Studie 304

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 59,8 (14,50) für 8mg/Tag Perampanel und bei 63,3 (SD 14,26) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 64,9 (SD 15,40) für 8mg/Tag und 66,1 (SD 14,49) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 59,6 (SD 15,48) (Baseline) und 64,4 (SD 14,11) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-99) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,709 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,889 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 58,1 (SD 13,74) für 8mg/Tag Perampanel und bei 60,0 (SD 13,08) für 12mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 61,4 (SD 12,13) für 8mg/Tag und 61,4 (SD 14,10) für 12mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 61,4 (SD 15,31) (Baseline) und 60,9 (SD 14,37) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte für beide Dosierungen von Perampanel anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-99) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,274 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,888 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore lag in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (ITT FAS) bei 57,7 (SD 15,58) für 4mg/Tag Perampanel und bei 56,3 (SD 15,31) für 8mg/Tag Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 60,8 (SD 14,93) für 4mg/Tag und 59,8 (SD 15,72) für 8mg/Tag Perampanel. In der Placebo-Gruppe zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 56,6 (SD 13,79) (Baseline) und 59,5 (SD 15,01) (Ende der Studie). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für beide Dosierungen von Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte während der Doppelblindphase aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-99) zeigte keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Perampanel Behandlungsgruppen und Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,784 bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel und 0,275 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, werden die Ergebnisse für diese Dosierung nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-100: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Energie/ Müdigkeit	226	32,3 (21,37)	30,0	189	36,4 (24,49)	32,5	189	3,6 (22,46)	2,5
Perampanel, alle Dosierungen		464	33,9 (21,38)	30,0	387	37,5 (23,79)	35,0	386	3,4 (22,83)	2,5
Placebo		223	31,9 (21,24)	30,0	201	36,1 (21,29)	33,8	200	4,7 (19,37)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Energie/Müdigkeit	16,7 (1,93)	12,89; 20,48	0,560
Placebo		17,8 (1,90)	14,11; 21,57	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Energie/Müdigkeit	17,8 (1,61)	14,64; 20,97	0,767
Placebo		18,3 (1,83)	14,71; 21,90	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

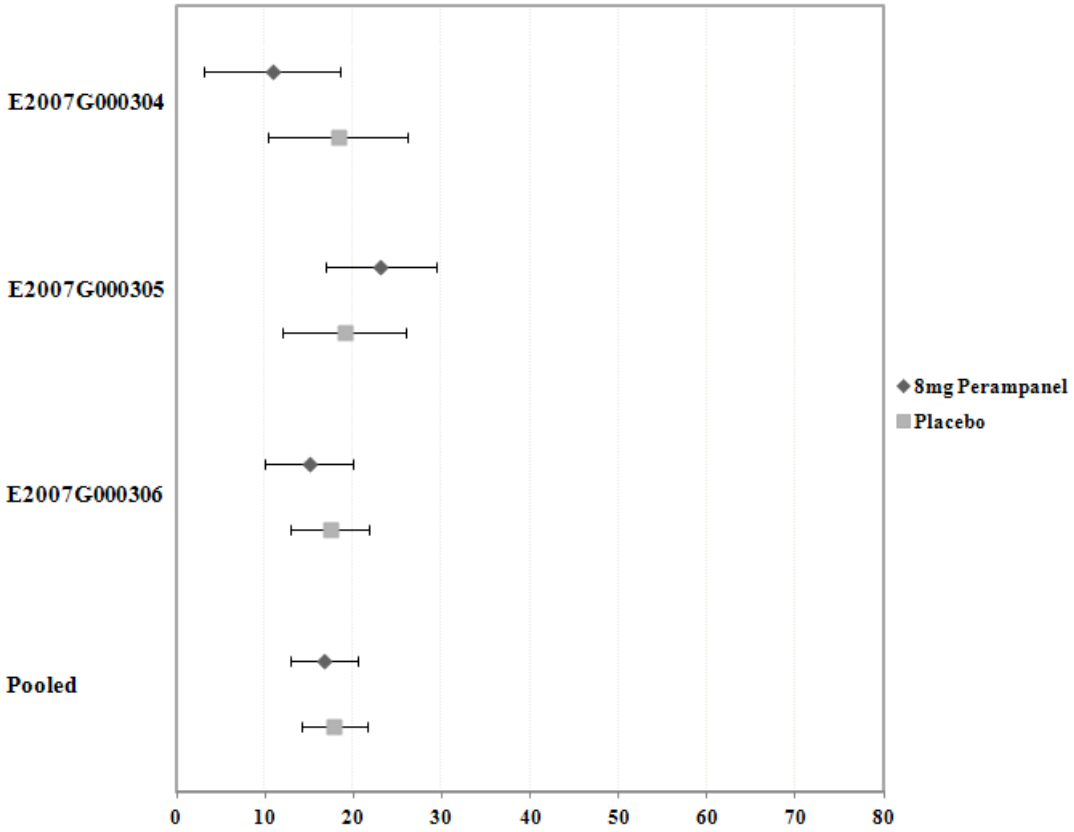

Abbildung 21: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Energie/Müdigkeit“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Energie/Müdigkeit“ 32,3 (SD 21,37) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 36,4 (SD 24,49). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 31,9 (SD 21,24) und ein Gesamtpunktwert von 36,1 (SD 21,29) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-101) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,560).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 33,9 (SD 21,38) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 37,5 (SD 23,79). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 31,9 (21,24) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 36,1 (21,29). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Energie/Müdigkeit“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-102) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,767).

Tabelle 4-103: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	226	41,0 (25,94)	37,0	188	43,4 (24,74)	40,0	188	1,9 (26,46)	2,5
Perampanel, alle Dosierungen		464	42,2 (25,35)	39,0	386	44,2 (25,27)	40,0	385	2,0 (25,20)	2,0
Placebo		222	42,1 (24,39)	42,0	201	43,9 (24,57)	42,0	200	2,1 (23,31)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Gefühlszustand (Stimmung)	22,3 (2,89)	16,58; 27,96	0,535
Placebo		23,6 (2,93)	17,84; 29,36	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT-FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Gefühlszustand (Stimmung)	23,2 (2,75)	17,76; 28,55	0,638
Placebo		24,0 (2,96)	18,21; 29,82	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

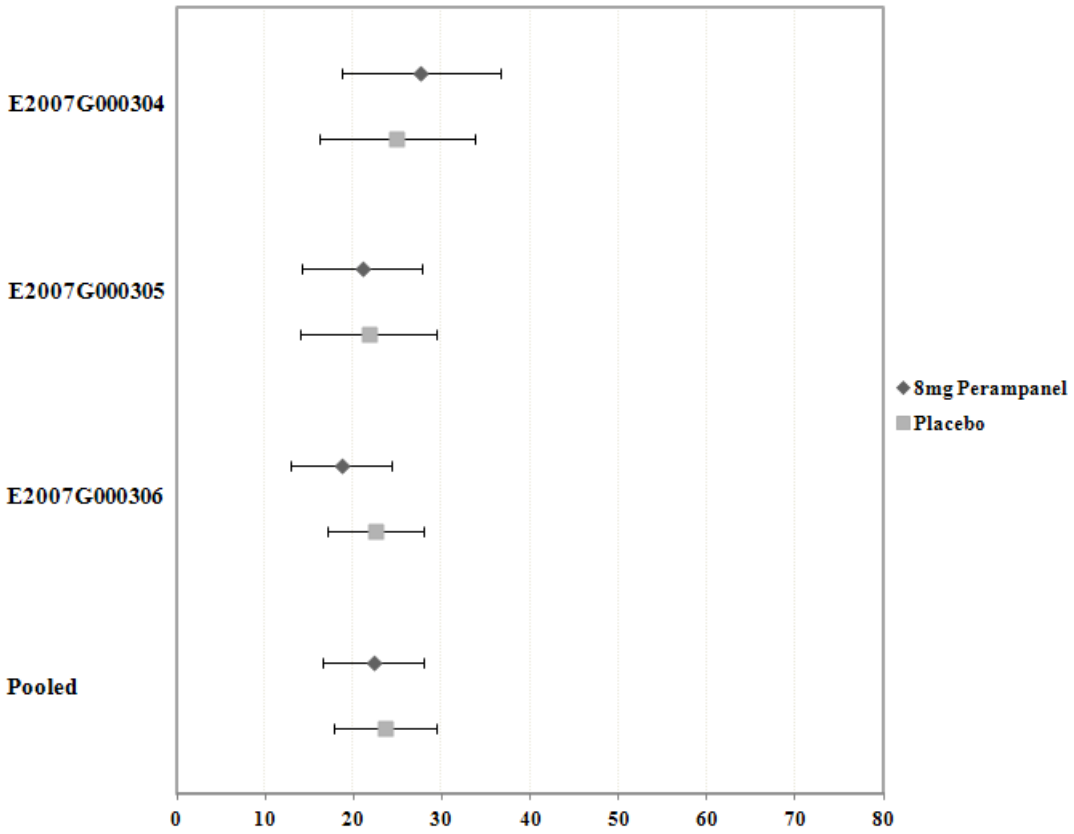

Abbildung 22: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ 41,0 (SD 25,94) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 43,4 (SD 24,74). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 42,1 (SD 24,39) und ein Gesamtpunktwert von 43,9 (SD 24,57) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-104) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,535).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 42,2 (SD 25,35) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 44,2 (SD 25,27). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 42,1 (SD 24,39) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 43,9 (SD 24,57). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-105) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,638).

Tabelle 4-106: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	226	33,3 (26,12)	28,0	188	38,0 (26,74)	35,3	188	4,0 (28,55)	1,0
Perampanel, alle Dosierungen		464	35,3 (28,03)	29,3	386	39,1 (28,24)	35,1	385	3,9 (28,11)	1,5
Placebo		223	34,4 (26,12)	29,0	202	39,9 (26,97)	33,0	201	6,1 (28,03)	2,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Tägliche Aktivitäten	20,6 (2,36)	15,98; 25,27	0,219
Placebo		23,6 (2,37)	18,97; 28,28	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Tägliche Aktivitäten	20,7 (1,93)	16,94; 24,51	0,201
Placebo		23,4 (2,26)	18,95; 27,84	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

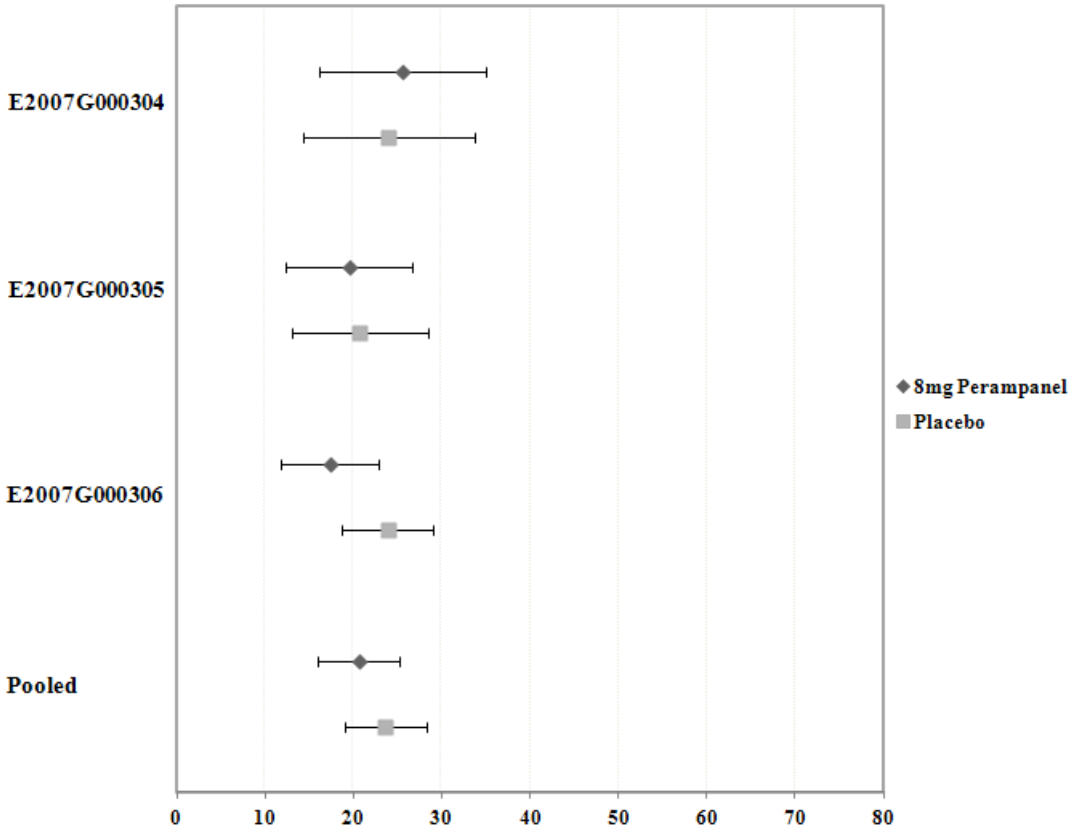

Abbildung 23: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Tägliche Aktivitäten“ 33,3 (26,12) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 38,0 (26,74). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 34,4 (26,12) und ein Gesamtpunktwert von 39,9 (26,97) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-107) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,219).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 35,3 (28,03) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 39,1 (28,24). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 34,4 (26,12) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 39,9 (26,97). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-108) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,201).

Tabelle 4-109: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	226	32,1 (28,14)	25,3	189	37,7 (28,58)	32,6	189	6,0 (24,41)	1,7
Perampanel, alle Dosierungen		464	34,8 (28,65)	27,7	387	41,1 (29,93)	34,7	386	6,0 (24,73)	1,7
Placebo		222	36,9 (26,67)	33,0	202	37,8 (29,18)	29,9	200	1,3 (27,03)	0,3

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Geistige Aktivität	17,7 (2,23)	13,34; 22,10	0,516
Placebo		16,2 (2,33)	11,59; 20,72	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Geistige Aktivität	17,9 (1,79)	14,34; 21,39	0,158
Placebo		15,0 (2,19)	10,69; 19,27	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

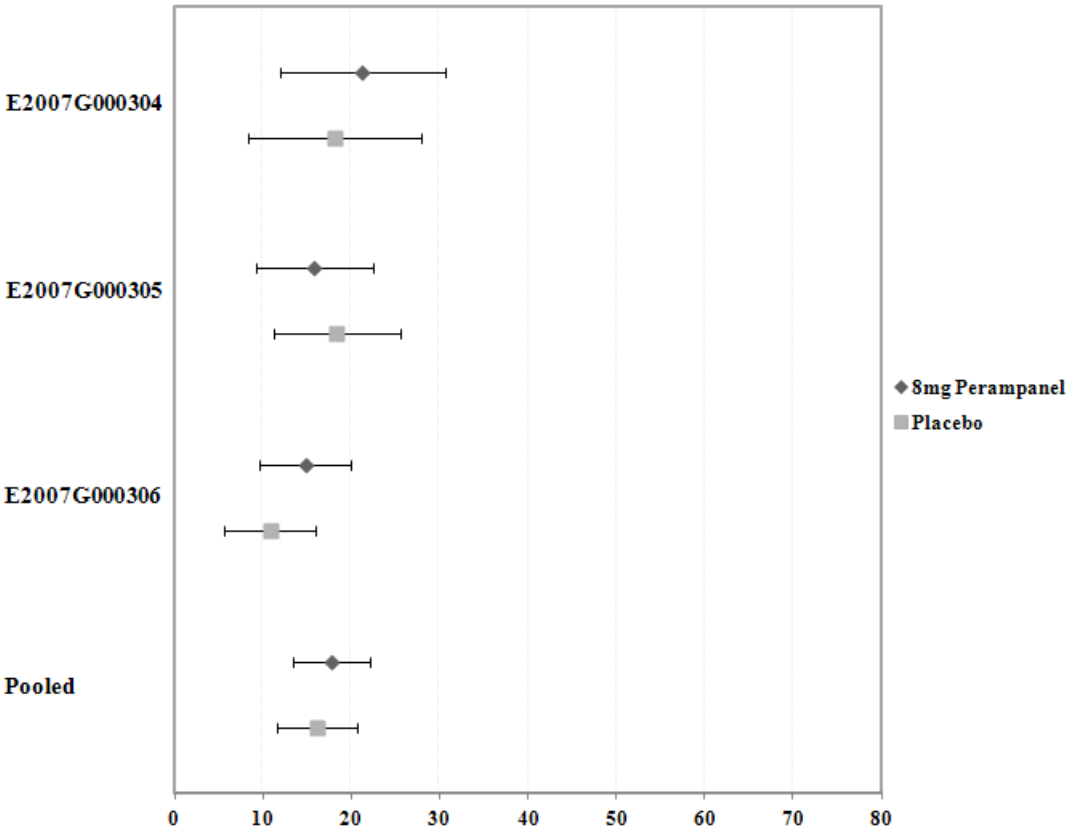

Abbildung 24: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patietnen mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Geistige Aktivität“ 32,1 (SD 28,14) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 37,7 (SD 28,58). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 36,9 (SD 26,67) und ein Gesamtpunktwert von 37,8 (SD 29,18) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-110) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,516).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patietnen mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 34,8 (SD 28,65) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 41,1 (SD 29,93). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 36,9 (SD 26,67) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 37,8 (SD 29,18). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Geistige Aktivität“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-111) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,158).

Tabelle 4-112: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	225	38,7 (29,73)	33,3	189	46,7 (30,71)	45,8	188	7,2 (29,57)	1,9
Perampanel, alle Dosierungen		463	40,8 (30,29)	36,1	386	45,1 (29,89)	39,9	384	3,8 (28,99)	1,4
Placebo		221	43,5 (30,56)	41,7	202	46,2 (30,03)	41,7	199	1,9 (30,72)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Auswirkungen des Medikaments	26,2 (2,37)	21,59; 30,90	0,566
Placebo		24,7 (2,50)	19,83; 29,64	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Auswirkungen des Medikaments	22,7 (1,87)	19,01; 26,35	0,679
Placebo		23,6 (2,33)	19,02; 28,16	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

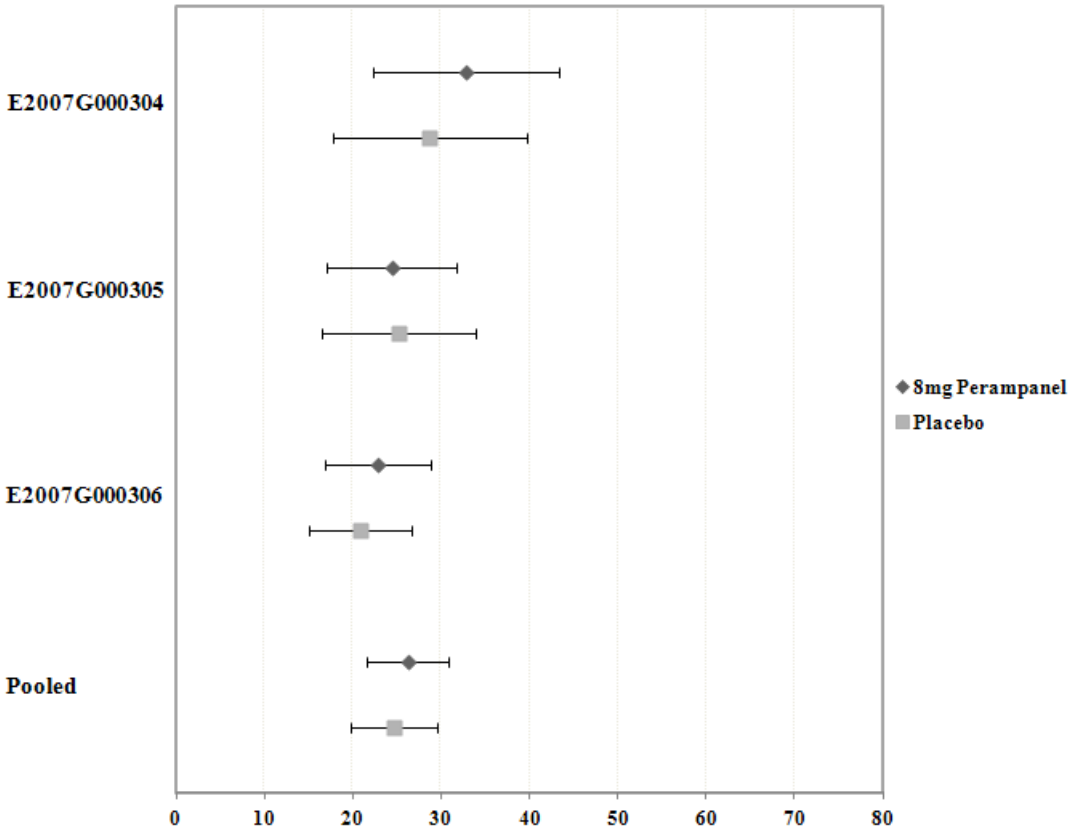

Abbildung 25: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Auswirkung des Medikaments“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ 38,7 (SD 29,73) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 46,7 (SD 30,71). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 43,5 (SD 30,56) und ein Gesamtpunktwert von 46,2 (SD 30,03) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-113) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,566).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 40,8 (SD 30,29) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 45,1 (SD 29,89). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 43,5 (SD 30,56) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 46,2 (SD 30,03). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-114) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,679)

Tabelle 4-115: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	224	24,7 (24,78)	18,4	189	32,2 (29,04)	25,5	187	7,4 (27,56)	2,1
Perampanel, alle Dosierungen		463	25,9 (24,99)	19,2	387	33,1 (28,70)	26,0	385	7,3 (26,05)	2,8
Placebo		223	27,9 (28,06)	19,8	202	32,0 (27,84)	23,3	201	3,6 (23,97)	1,3

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Sorgen wegen der Anfälle	16,1 (2,25)	11,72; 20,57	0,494
Placebo		14,6 (2,32)	10,00; 19,12	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Sorgen wegen der Anfälle	16,2 (1,85)	12,61; 19,87	0,327
Placebo		14,3 (2,23)	9,94; 18,68	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

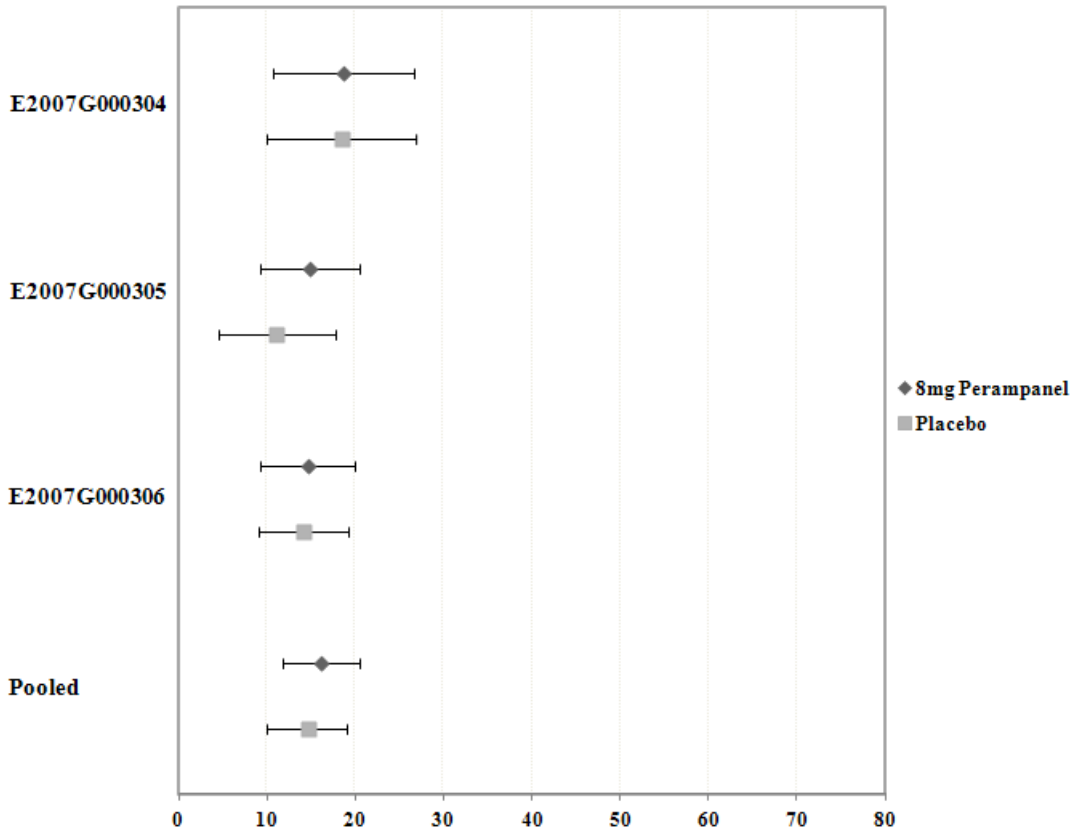

Abbildung 26: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ 24,7 (SD 24,78) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 32,2 (SD 29,04). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 32,0 (SD 27,84) und ein Gesamtpunktwert von 32,0 (SD 27,84) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-116) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,494).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampane in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 25,9 (SD 24,99) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 33,1 (SD 28,70). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 32,0 (SD 27,84) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 32,0 (SD 27,84). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-117) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,327).

Tabelle 4-118: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	223	33,4 (21,54)	30,0	188	41,2 (24,98)	38,8	185	8,0 (24,62)	5,0
Perampanel, alle Dosierungen		460	33,9 (21,71)	30,1	385	40,0 (24,20)	37,5	380	6,1 (23,85)	3,8
Placebo		222	35,3 (22,79)	30,0	200	39,9 (21,75)	37,5	199	4,8 (22,15)	3,8

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Lebensqualität insgesamt	23,0 (2,26)	18,55; 27,42	0,764
Placebo		22,4 (2,32)	17,80; 26,93	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Lebensqualität insgesamt	21,7 (1,83)	18,06; 25,25	0,766
Placebo		22,2 (2,14)	17,97; 26,39	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

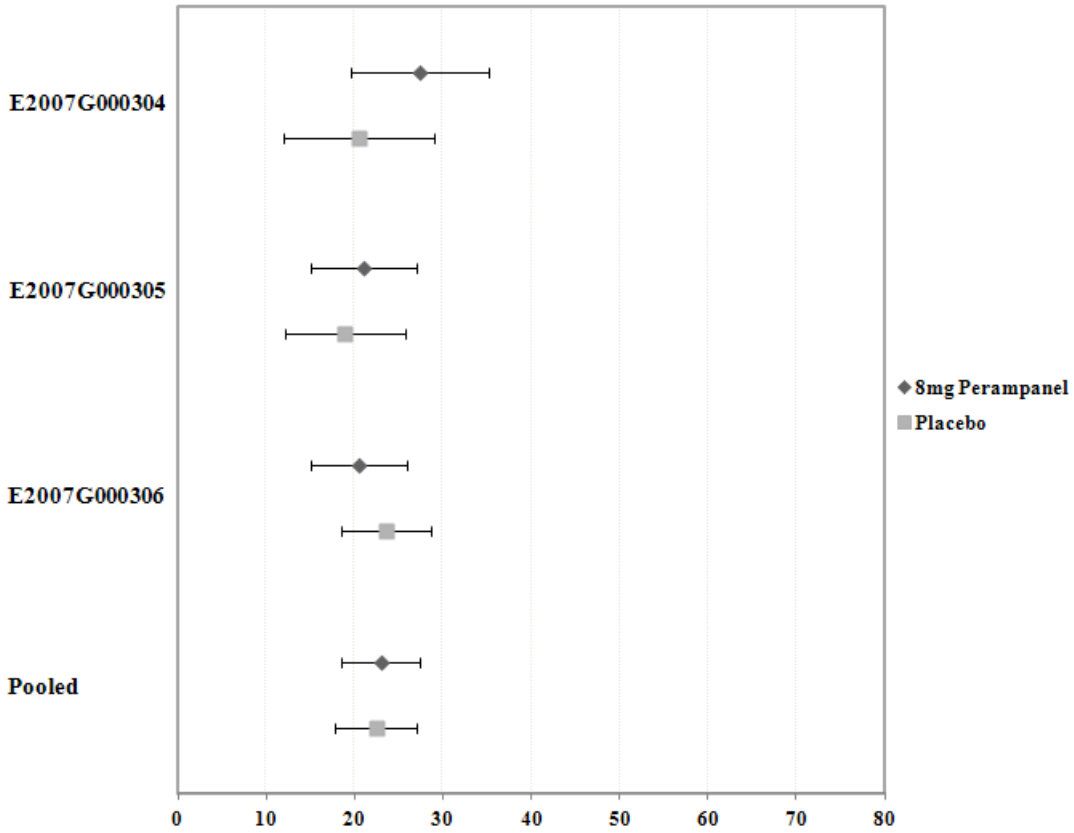

Abbildung 27: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Domäne „Lebensqualität insgesamt“ 33,4 (SD 21,54) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 41,2 (SD 24,98). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 35,3 (SD 22,79) und ein Gesamtpunktwert von 39,9 (SD 21,75) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-119) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,764).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 33,9 (SD 21,71) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 40,0 (SD 24,20). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 35,3 (SD 22,79) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 39,9 (SD 21,75). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-120) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,766).

Tabelle 4-121: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	223	54,8 (19,47)	50,0	186	59,7 (19,83)	60,0	184	4,6 (22,73)	0,0
Perampanel, alle Dosierungen		459	54,4 (20,21)	50,0	382	59,9 (19,78)	60,0	377	5,2 (22,79)	0,0
Placebo		222	56,8 (19,85)	60,0	198	59,1 (18,86)	60,0	196	2,4 (20,70)	0,0

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Gesundheitszustand	39,8 (2,97)	33,92; 45,60	0,907
Placebo		39,6 (3,05)	33,55; 45,54	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Veränderung des Wert der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Gesundheitszustand	39,7 (2,62)	34,51; 44,80	0,649
Placebo		38,9 (2,85)	33,32; 44,54	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

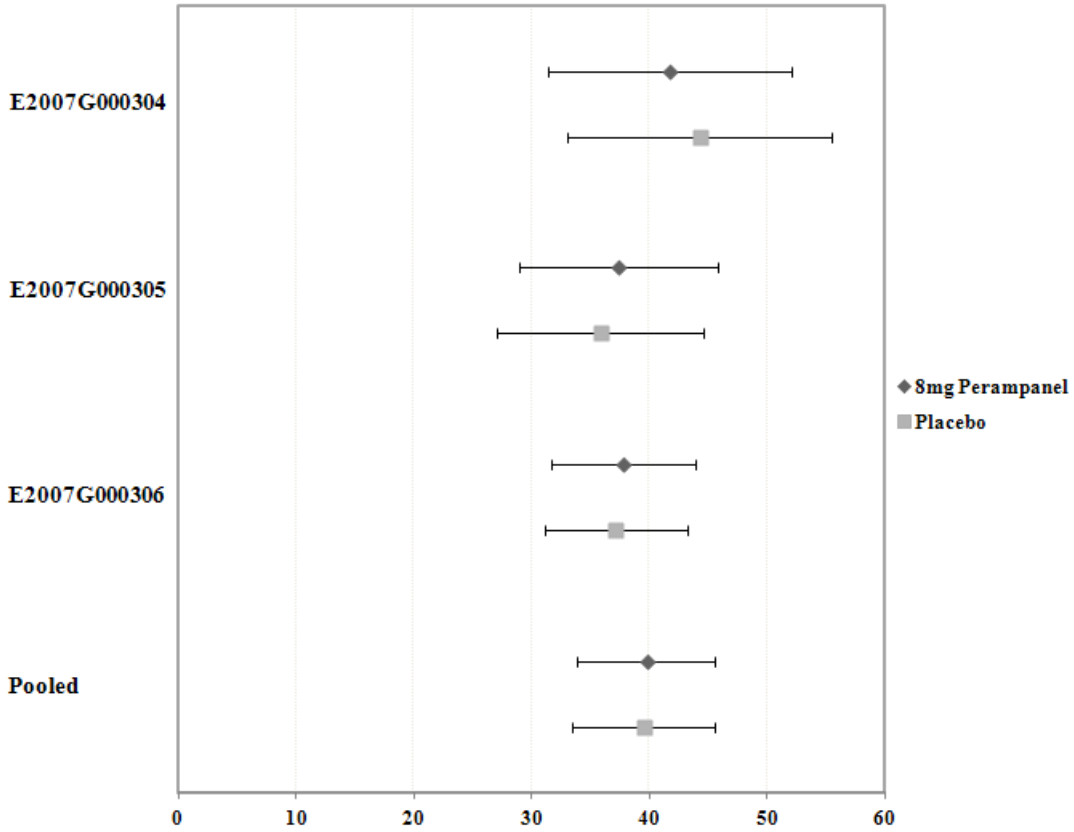

Abbildung 28: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Gesundheitszustand“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Wert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ 54,8 (SD 19,47) und der Wert am Ende der Studie lag bei 59,7 (SD 19,83). In der Placebo-Gruppe wurde für „Gesundheitszustand“ der durchschnittliche Baseline-Wert von 56,8 (SD 19,85) und am Ende der Studie der Wert von 59,1 (SD 18,86) gezeigt. Die numerische Verbesserung der durchschnittlichen Werte der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für 8mg/Tag Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe demonstriert werden. Die Veränderung der QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-122) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,907).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Wert für Perampanel von 54,4 (SD 20,21) und einen Wert am Ende der Studie von 59,9 (SD 19,78). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Wert für „Gesundheitszustand“ 56,8 (SD 19,85) und der Wert am Ende der Studie 59,1 (SD 18,86). Die numerische Verbesserung der durchschnittlichen Werte für die Kategorie „Gesundheitszustand“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-123) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,649).

Tabelle 4-124: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	Distress	226	54,5 (19,58)	55,0	189	60,0 (19,94)	58,6	189	5,5 (18,93)	4,3
Perampanel, alle Dosierungen		465	56,2 (19,54)	57,1	387	60,9 (19,81)	60,7	387	4,7 (17,24)	3,6
Placebo		223	57,1 (20,08)	57,1	202	60,6 (19,99)	60,7	201	3,4 (16,63)	3,6

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Kategorie „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	Distress	24,1 (2,33)	19,47; 28,62	0,898
Placebo		23,8 (2,42)	19,09; 28,59	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	Distress	23,2 (1,97)	19,31; 27,05	0,963
Placebo		23,1 (2,16)	18,87; 27,36	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

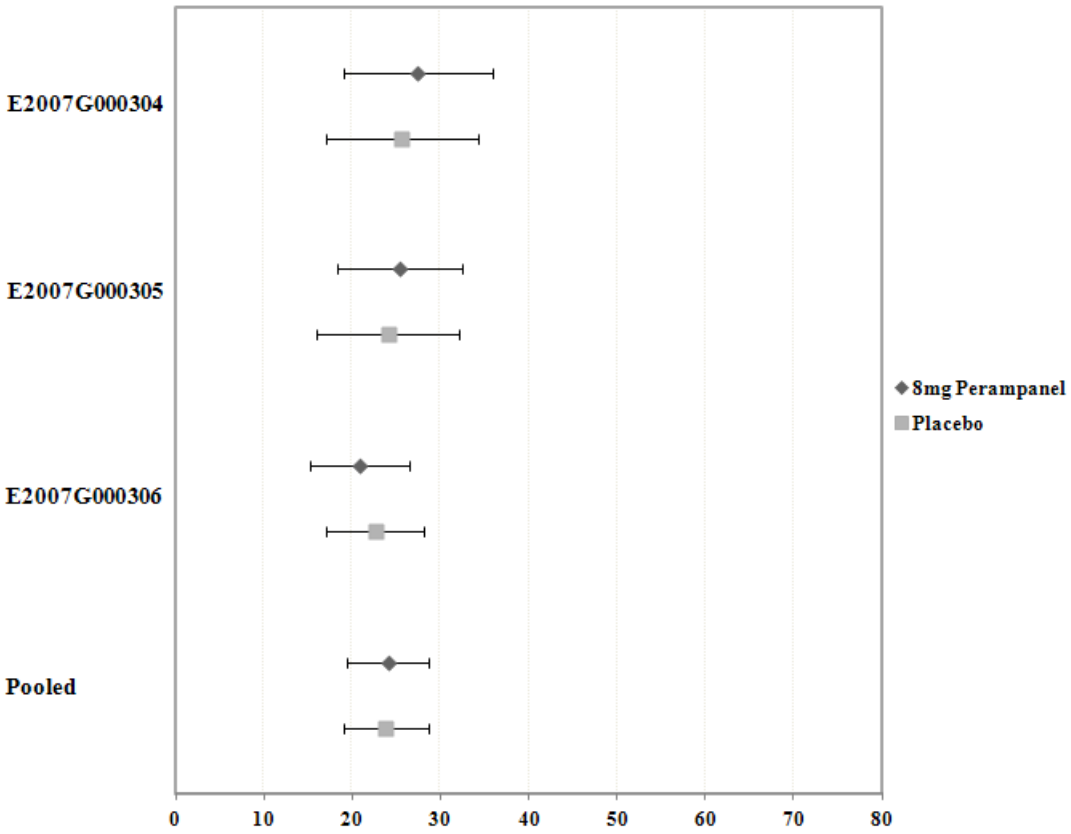

Abbildung 29: Darstellung des QOLIE-31-P Domäne „Belastung (Distress)“ für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die Kategorie „Belastung“ 54,5 (SD 19,58) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 60,0 (SD 19,94). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 57,1 (SD 20,08) und ein Gesamtpunktwert von 60,6 (SD 19,99) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-125) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,898).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 56,2 (SD 19,54) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 60,9 (SD 19,81). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 57,1 (SD 20,08) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 60,6 (SD 19,99). Die numerische Verbesserung der Lebensqualität in der Kategorie „Belastung“ während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-126) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,963).

Tabelle 4-127: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**	**N[a]**	**Mean (SD)[b]**	**Median**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	226	57,7 (14,61)	57,6	189	61,6 (14,59)	62,7	189	3,6 (14,08)	3,0
Perampanel, alle Dosierungen		464	58,8 (14,67)	59,2	387	61,9 (14,63)	62,4	386	3,0 (13,29)	2,9
Placebo		223	58,7 (14,73)	59,0	202	60,9 (14,69)	61,5	201	2,2 (12,49)	1,5

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel 8mg/Tag	QOLIE-31-P Gesamtscore	26,3 (2,47)	21,47; 31,16	0,889
Placebo		26,1 (2,50)	21,22; 31,06	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite basierend auf einem gemischten Modell* für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe vs. Placebo – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse (Doppelblind-Phase, ITT FAS).

		Veränderung seit Baseline		
Studie	**Kategorie**	**LSMean (SE)[a]**	**95% KI[b]**	**p-Wert ggü. Placebo[c]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Perampanel, alle Dosierungen	QOLIE-31-P Gesamtscore	25,0 (2,13)	20,82; 29,19	0,962
Placebo		25,1 (2,22)	20,70; 29,41	

a: Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler)
b: 95% Konfidenzintervall
c: p-Wert aus dem gemischten Modell
* Longitudinales gemischtes Modell schließt folgende Variablen ein: Veränderung des QOLIE-31-P Domain Scores, Behandlungsgruppe (Referenzkategorie: Placebo), Subjekt und Baseline Domain Score QOLIE-31-PQOLIE-31-P
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber

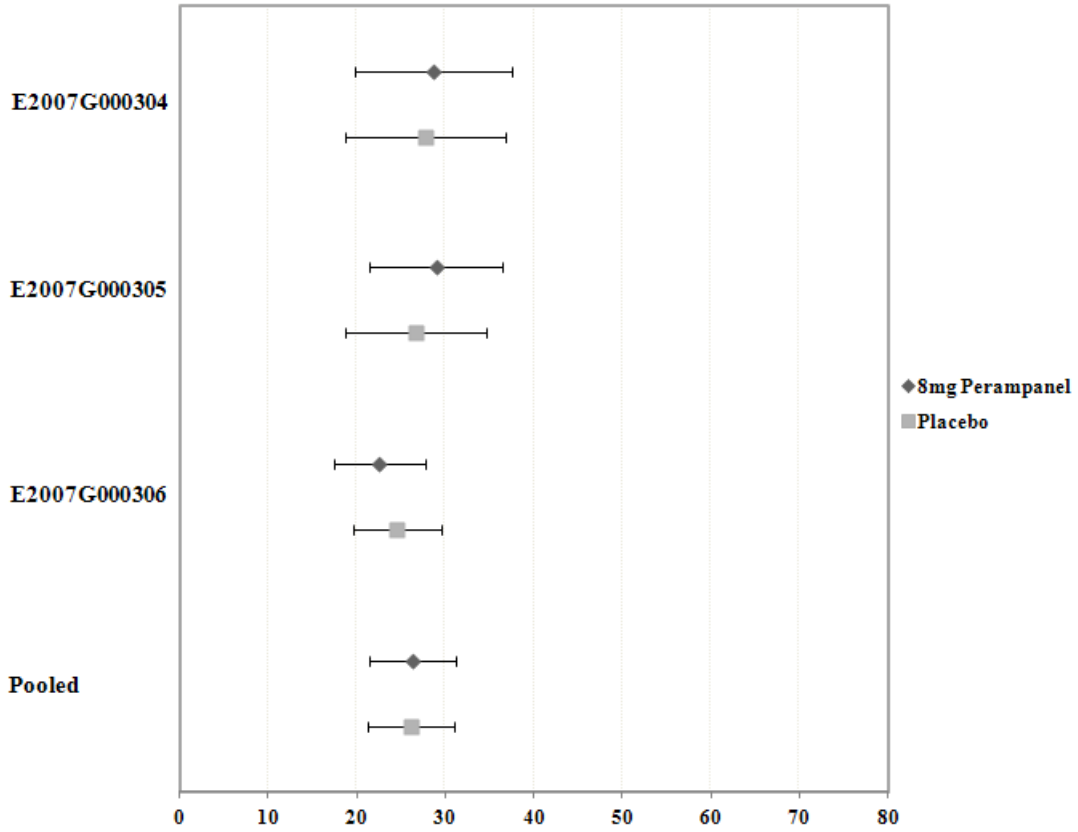

Abbildung 30: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306. Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: In der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierung betrug der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 57,7 (SD 14,61) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie lag bei 61,6 (SD 14,59). In der Placebo-Gruppe wurde ein durchschnittlicher Baseline-Gesamtpunktwert von 58,7 (SD 14,73) und ein Gesamtpunktwert von 60,9 (SD 14,69) am Ende der Studie gezeigt. Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für Perampanel als auch für die Placebo-Gruppe anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-128) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo (p-Wert 0,889).

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigte einen durchschnittlichen Baseline-Gesamtpunktwert für Perampanel von 58,8 (SD 14,67) und einen Gesamtpunktwert am Ende der Studie von 61,9 (SD 14,63). In der Placebo-Gruppe erreicht der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert 58,7 (SD 14,73) und der Gesamtpunktwert am Ende der Studie 60,9 (SD 14,69). Die numerische Verbesserung des QOLIE-31-P Gesamtscores während der Doppelblindphase konnte sowohl für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe als auch für Placebo anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte demonstriert werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-129) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe und Placebo (p-Wert 0,962).

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Bewertung der Lebensqualität anhand der Gesamtpunktwerte einzelner Domänen aus dem QOLIE-31-P in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase)

- Die Betrachtung der Lebensqualität in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte eine leichte absolute Verbesserung der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte für alle Domänen/Kategorien des QOLIE-31-P während der Doppelblindphase sowohl für Perampanel in gepoolten Dosierungen (8mg/Tag und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) als auch für die gepoolte Placebo-Gruppe. Die durchgeführte Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die gepoolten 8mg/Tag Dosierungen oder allen Dosierungen von Perampanel gegenüber Placebo zeigen.

- An der Stelle soll angemerkt werden, dass ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum eine Voraussetzung für die Evaluation der Entwicklung der Lebensqualität in chronischen Krankheiten, zu denen Epilepsie gehört, darstellt. Die Dauer der Doppelblindphase der betrachteten RCTs (19 Wochen) kann für die Identifikation der Unterschiede in Entwicklung der Lebensqualität unter Perampanel und Placebo unzureichend sein

- Bei der Beurteilung der Lebensqualität sollte berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber der Placebo eingetreten ist.

4.3.1.3.1.4 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) – RCT

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung der 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75% (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Placebo: n=121) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Placebo: n=136) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Placebo: n=184) nach Vorgabe der EMA 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 adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%-KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	133	25	18,8	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	4,44	1,75; 11,23	0,14	0,06; 0,22	3,79	1,61; 8,93
Perampanel 12mg/Tag		133	23	17,3		4,01	1,57; 10,22	0,12	0,05; 0,20	3,49	1,47; 8,28
Placebo		121	6	5,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	129	20	15,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	3,98	1,54; 10,25	0,11	0,04; 0,18	3,51	1,46; 8,47
Perampanel 12mg/Tag		121	20	16,5		4,29	1,66; 11,08	0,12	0,05; 0,20	3,75	1,56; 9,02
Placebo		136	6	4,4							

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%-KI**
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	75% 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 ≥75%)	172	21	12,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,57	0,78; 3,15	0,04	-0,02; 0,10	1,50	0,80; 2,81
Perampanel 8mg/Tag		169	30	17,8		2,43	1,26; 4,70	0,10	0,03; 0,17	2,18	1,21; 3,90
Placebo		184	15	8,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intetion-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (18,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (17,3%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (5,0%). Das adjustierte RR beträgt 3,79 [95%-KI: 1,61; 8,93] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,49 [95%-KI: 1,47; 8,28] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (15,5%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (16,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (4,4%). Das adjustierte RR beträgt 3,51 [95%-KI: 1,46; 8,47] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,75 [95%-KI: 1,56; 9,02] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (12,2%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (17,8%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (8,2%). Das RR beträgt 1,50 [95%-KI: 0,80; 2,81] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,18 [95%-KI: 1,21; 3,90] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	431	75	17,4	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	3,23	2,03; 5,13	0,11	0,07; 0,16	2,84	1,87; 4,32
Perampanel, alle Dosierungen		857	139	16,2		2,97	1,93; 4,56	0,10	0,07; 0,13	2,65	1,78; 3,94
Placebo		441	27	6,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intetion-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

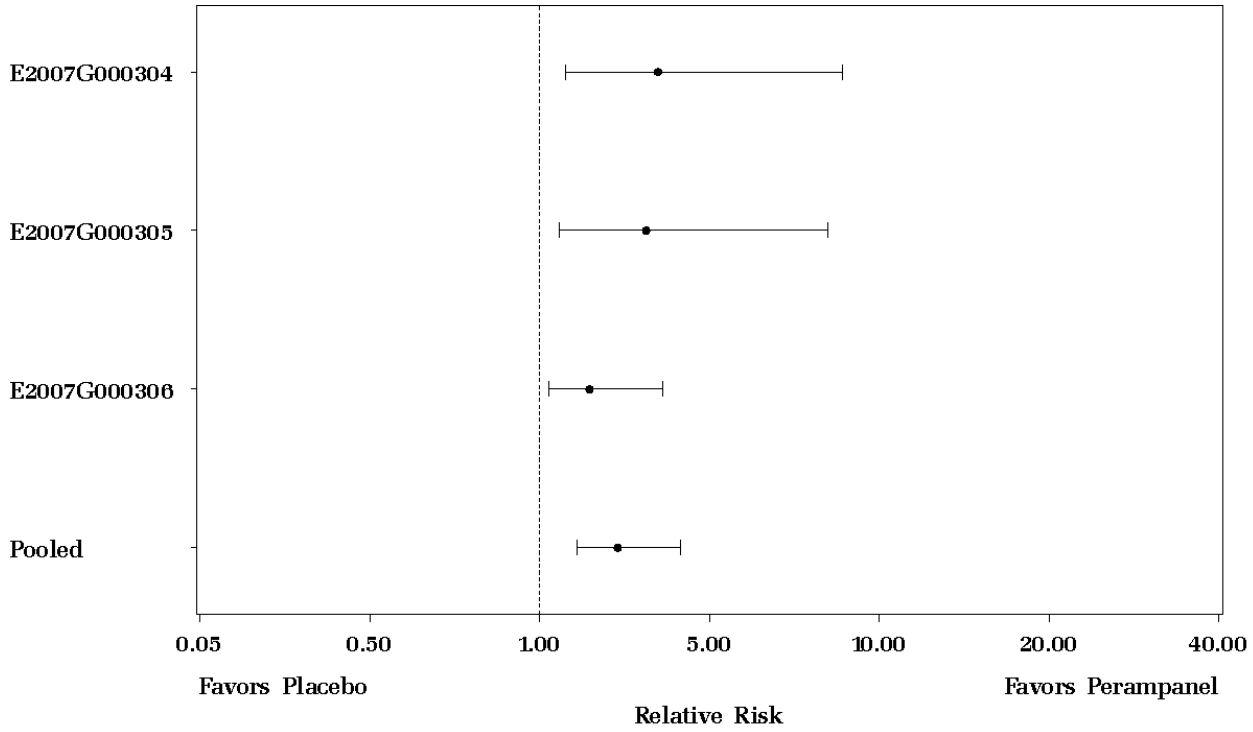

Abbildung 31: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

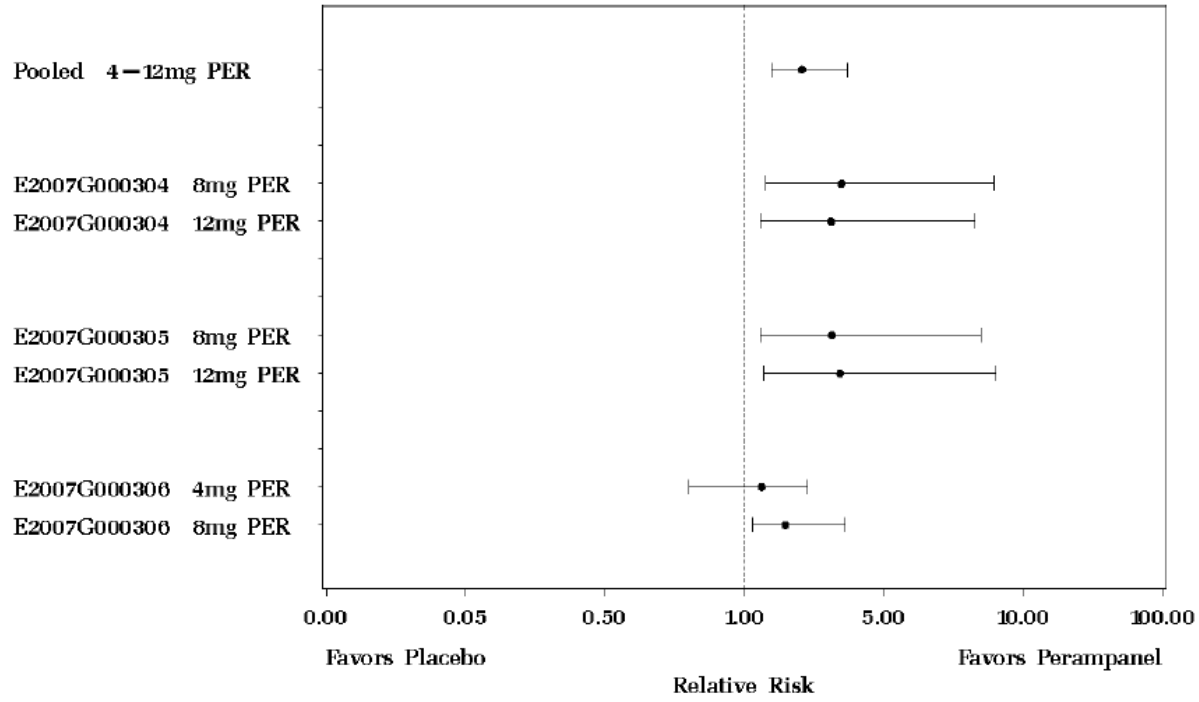

Abbildung 32: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (17,4%) gegenüber Placebo (6,1%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 2,84 [95%-KI: 1,87; 4,32]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) (16,2%) gegenüber Placebo führt (6,1%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,65 [95%-KI: 1,78; 3,94]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	99	18	18,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	9,78	2,20; 43,46	0,16	0,08; 0,24	8,18	1,95; 34,28
Perampanel 12mg/Tag		104	17	16,3		8,60	1,93; 38,33	0,14	0,06; 0,22	7,36	1,75; 30,98
Placebo		90	2	2,2							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	101	13	12,9	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,78	0,95; 8,11	0,08	-0,00; 0,16	2,55	0,94; 6,88
Perampanel 12mg/Tag		95	15	15,8		3,53	1,23; 10,12	0,11	0,02; 0,19	3,13	1,18; 8,27
Placebo		99	5	5,1							

Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	75% 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 ≥75%)	137	15	10,9	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,30	0,59; 2,89	0,02	-0,05; 0,09	1,27	0,62; 2,61
Perampanel 8mg/Tag		130	18	13,8		1,70	0,78; 3,69	0,05	-0,02; 0,13	1,60	0,80; 3,20
Placebo		139	12	8,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intetion-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (18,2%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (16,3%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (2,2%). Das adjustierte RR beträgt 8,18 [95%-KI: 1,95; 34,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 7,36 [95%-KI: 1,75; 30,98] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (12,9%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (15,8%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (5,1%). Das adjustierte RR beträgt 2,55 [95%-KI: 0,94; 6,88] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,13 [95%-KI: 1,18; 8,27] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Die 75% 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 ≥75%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (10,9%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (13,8%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (8,6%). Das RR beträgt 1,27 [95%-KI: 0,62; 2,61] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,60 [95%-KI: 0,80; 3,20] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-135: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	330	49	14,8	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,84	1,63; 4,93	0,09	0,04 ; 0,14	2,56	1,54; 4,26
Perampanel, alle Dosierungen		666	96	14,4		2,74	1,64; 4,57	0,09	0,05; 0,12	2,49	1,55; 4,00
Placebo		328	19	5,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intetion-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

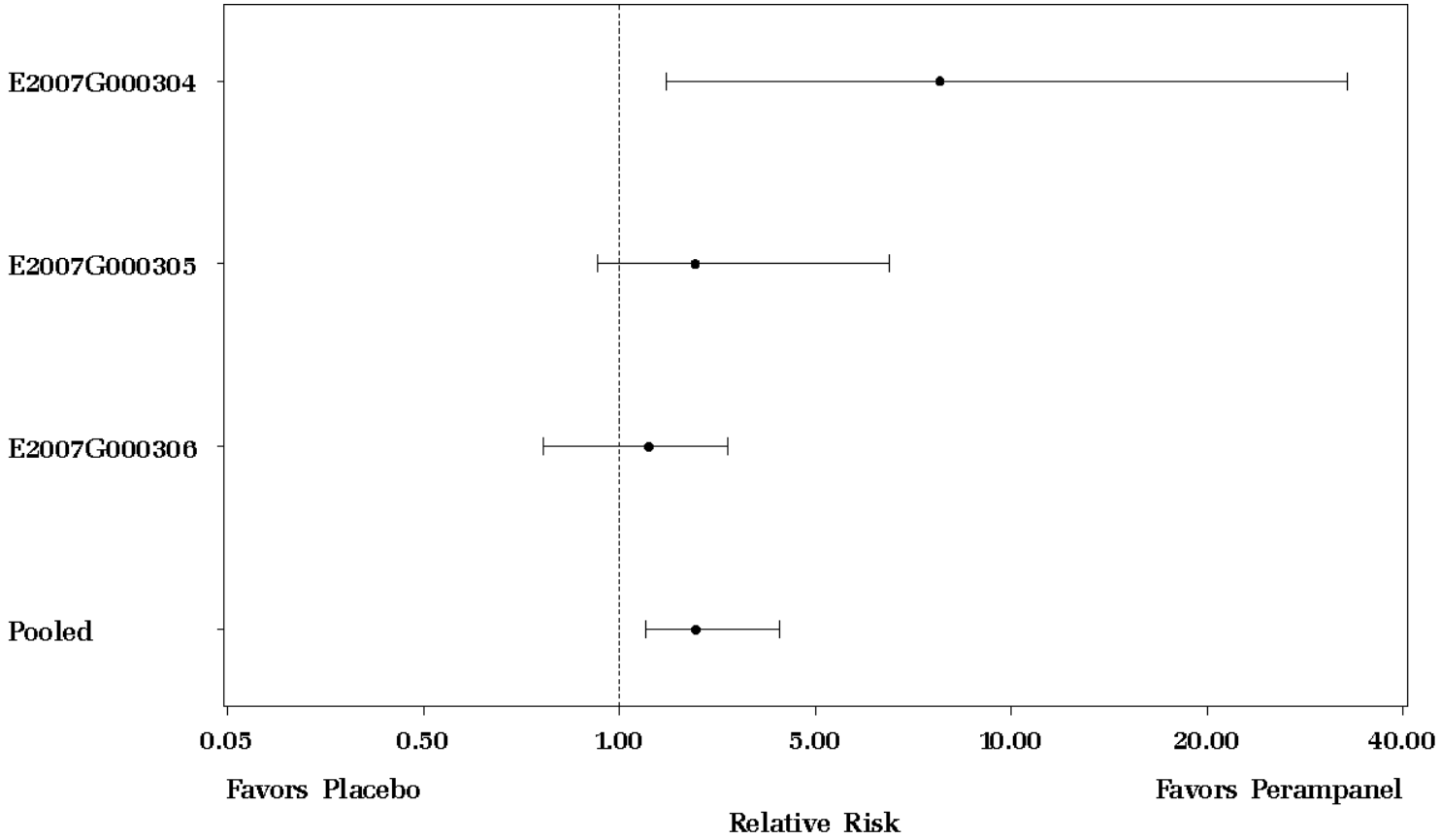

Abbildung 33: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

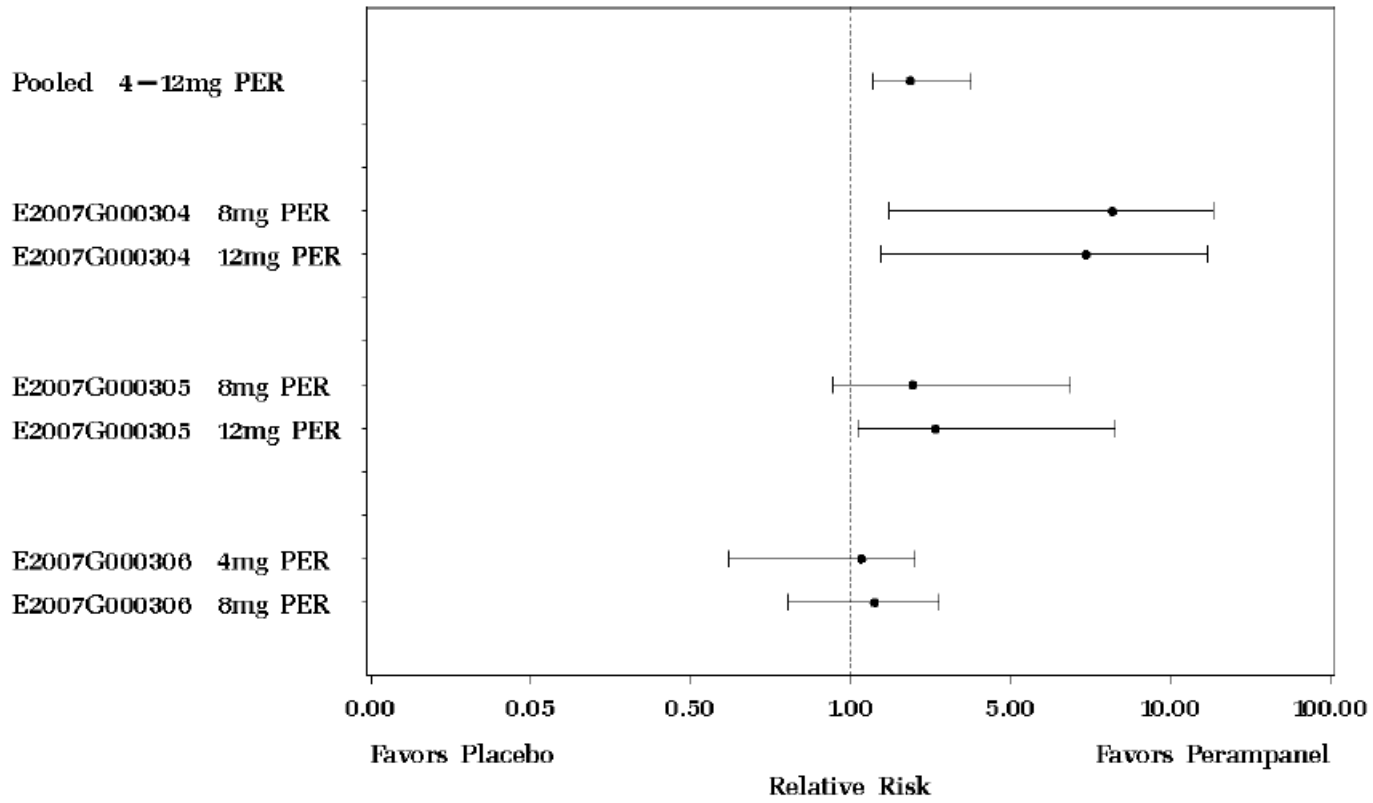

Abbildung 34: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (14,8%) gegenüber Placebo (5,8%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 2,56 [95%-KI: 1,54; 4,26]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zu einer höheren 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) (14,4%) gegenüber Placebo führt (5,8%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,49 [95%-KI: 1,55; 4,00]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	75% 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 ≥75%)	294	43	14,6	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	3,02	1,63; 5,56	0,09	0,04; 0,14	2,72	1,55; 4,78
Perampanel, alle Dosierungen		576	85	14,8		3,05	1,72; 5,38	0,09	0,05; 0,13	2,74	1,62; 4,66
Placebo		279	15	5,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intetion-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Sensitivitätsanalyse der gepoolten Gruppe 8mg/Tag Perampanel zeigte, dass die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (14,6%) gegenüber Placebo (5,4%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 2,72 [95%-KI: 1,55; 4,78]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) (14,8%) gegenüber Placebo führt (5,4%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,74 [95%-KI: 1,62; 4,66]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=2,84; 95%-KI: 1,87; 4,32) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,65; 95%-KI: 1,78; 3,94) mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=2,56; 95%-KI: 1,54; 4,26) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,49; 95%-KI: 1,55; 4,00) mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.

- Daraus lässt sich der Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. In der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie bestehend aus einer Kombinationstherapie mit wenigstens einem der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.5 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% (Erhaltungs-Phase)) – RCT

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung 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% (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Placebo: n=119) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 120 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 120 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 110 Placebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=126; Perampanel 12mg/Tag: n=118, Placebo: n=135) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 113 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 126 Placebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Placebo: n=182) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 164 mit 2mg/Tag Perampanel behandelten Patienten, 157 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 154 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 169 Placebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei 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%) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 304												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	120	49	40,8	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	1,68	0,97; 2,91	0,12	-0,00; 0,24	1,40	0,98; 2,02	0,0782
Perampanel 12mg/Tag		120	51	42,5		1,80	1,04; 3,12	0,13	0,01; 0,26	1,46	1,02; 2,09	0,0345
Placebo		110	32	29,1								

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 305												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	119	45	37,8	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	3,04	1,67; 5,53	0,21	0,10; 0,32	2,27	1,44; 3,57	0,0011
Perampanel 12mg/Tag		113	38	33,6		2,53	1,38; 4,66	0,17	0,06; 0,28	2,02	1,26; 3,22	0,0045
Placebo		126	21	16,7								

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 306												
Perampanel 4mg/Tag	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%)	157	57	36,3	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	1,78	1,10; 2,87	0,12	0,02; 0,22	1,50	1,07; 2,10	0,0182
Perampanel 8mg/Tag		154	61	39,6		2,05	1,27; 3,30	0,15	0,05; 0,25	1,63	1,17; 2,27	0,0044
Placebo		169	41	24,3								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (40,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (42,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (29,1%). Das RR beträgt 1,40 [95%-KI: 0,98; 2,02] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,46 [95%-KI: 1,02; 2,09] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0782 und 0,0345. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,6%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (16,7%). Das RR beträgt 2,27 [95%-KI: 1,44; 3,57] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,02 [95%-KI: 1,26; 3,22] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0011 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0045 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (36,3%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (39,6%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (24,3%). Das RR beträgt 1,50 [95%-KI: 1,07; 2,10] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,63 [95%-KI: 1,17; 2,27] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0182 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0044. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-140: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	393	155	39,4	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,15	1,59; 2,93	0,16	0,10; 0,23	1,70	1,37; 2,11	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		783	301	38,4		2,07	1,57; 2,71	0,15	0,10; 0,21	1,66	1,36; 2,02	<0,0001
Placebo		405	94	23,2								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

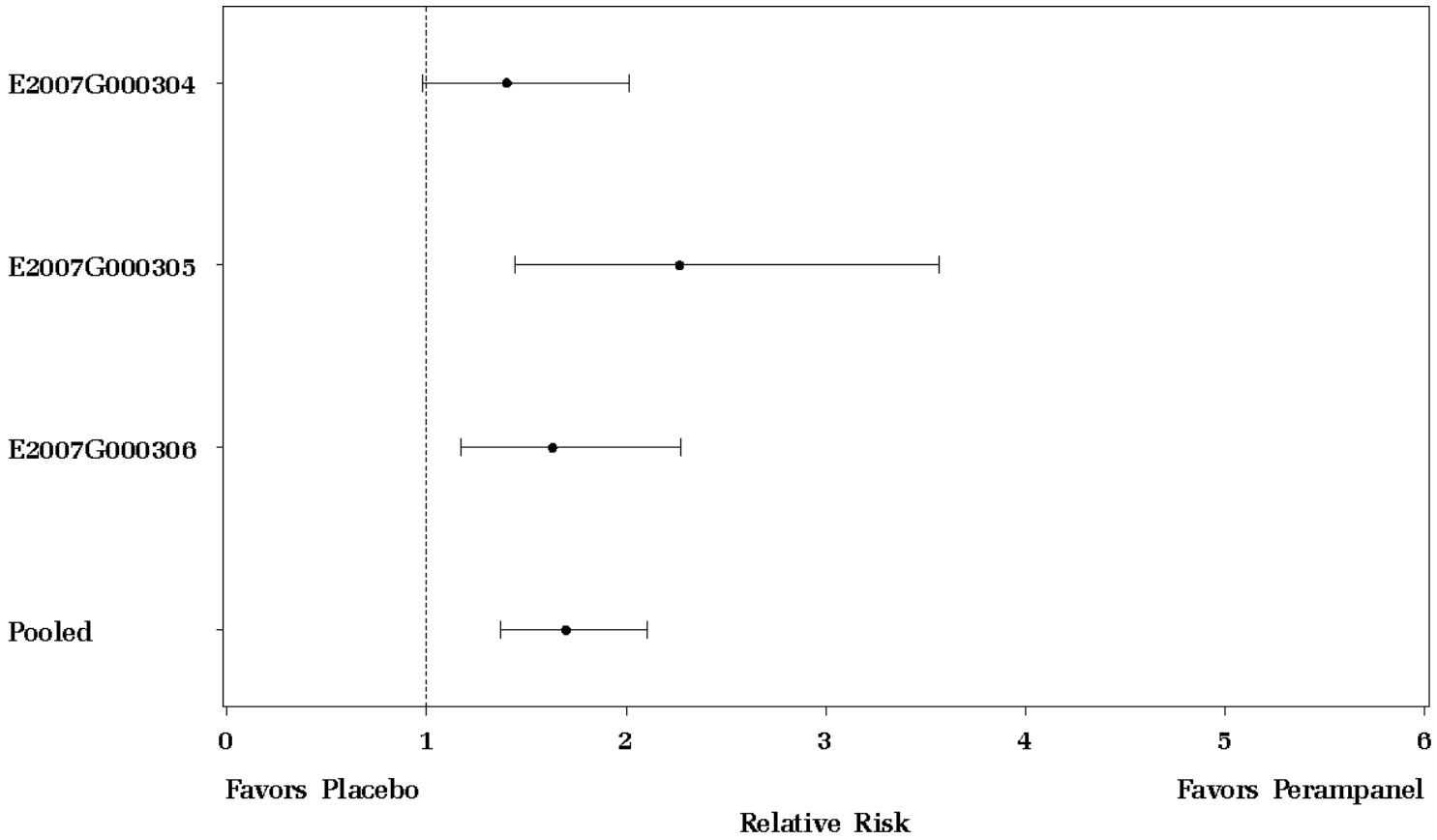

Abbildung 35: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

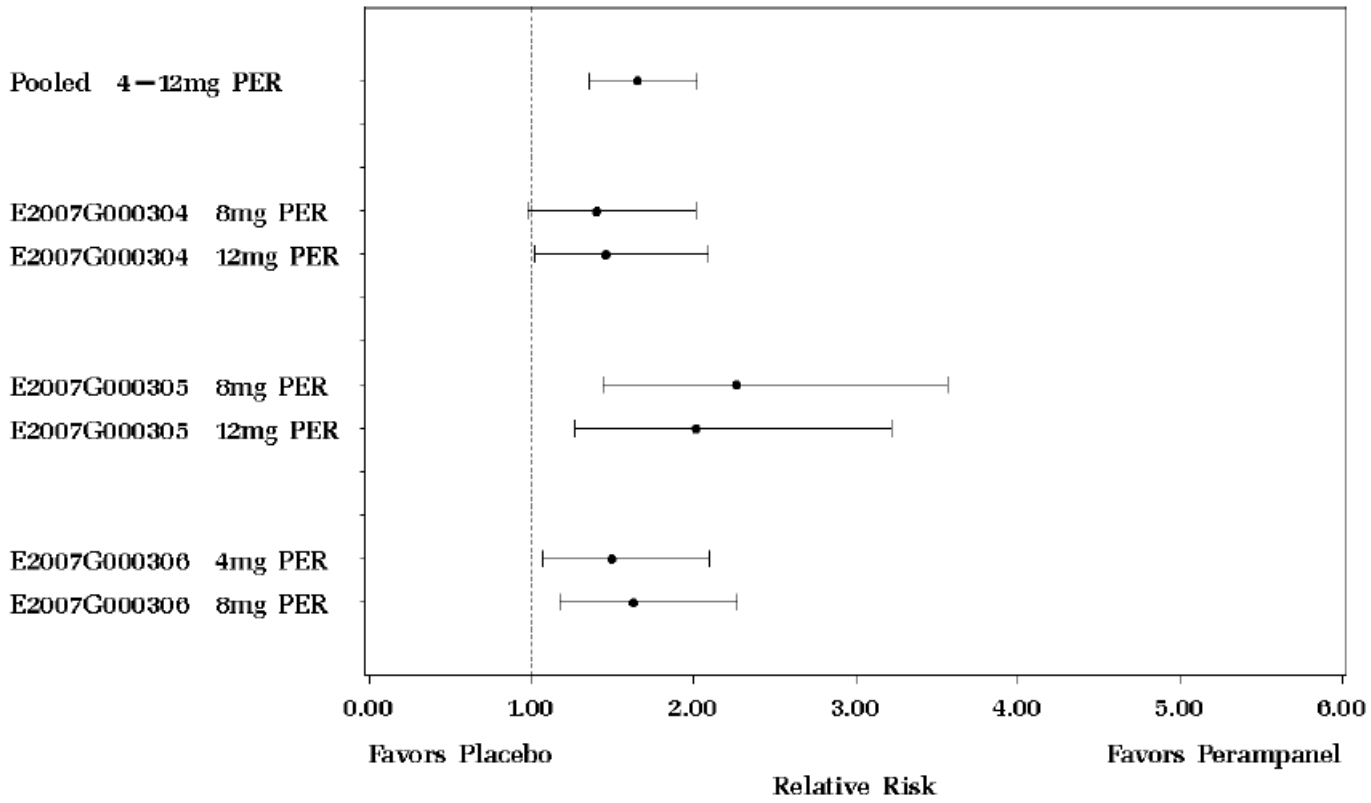

Abbildung 36: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (39,4%) gegenüber Placebo (23,2%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,70 [95%-KI: 1,37; 2,11]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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%) (38,4%) gegenüber Placebo führt (23,2%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,66 [95%-KI: 1,36; 2,02]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 304												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	93	39	41,9	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,68	1,36; 5,26	0,21	0,07; 0,34	1,97	1,22; 3,20	0,0049
Perampanel 12mg/Tag		93	39	41,9		2,68	1,36; 5,26	0,21	0,07; 0,34	1,97	1,22; 3,20	0,0048
Placebo		80	17	21,3								

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 305												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	92	31	33,7	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,61	1,29; 5,26	0,17	0,05; 0,30	2,07	1,20; 3,56	0,0337
Perampanel 12mg/Tag		91	29	31,9		2,40	1,18; 4,87	0,16	0,03; 0,28	1,95	1,13; 3,39	0,0251
Placebo		92	15	16,3								

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
Studie 306												
Perampanel 4mg/Tag	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%)	125	44	35,2	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	1,89	1,09; 3,29	0,13	0,02; 0,24	1,58	1,06; 2,35	0,0111
Perampanel 8mg/Tag		119	44	37,0		2,04	1,17; 3,56	0,15	0,03; 0,26	1,66	1,11; 2,47	0,0120
Placebo		130	29	22,3								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (41,9%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (41,9%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (21,3%). Das RR beträgt 1,97 [95%-KI: 1,22; 3,20] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,97 [95%-KI: 1,22; 3,20] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0049 und 0,0048. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (33,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (31,9%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (16,3%). Das RR beträgt 2,07 [95%-KI: 1,20; 3,56] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,95 [95%-KI: 1,13; 3,39] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0337 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0251 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (35,2%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (37,0%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (22,3%). Das RR beträgt 1,58 [95%-KI: 1,06; 2,35] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,66 [95%-KI: 1,11; 2,47] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0111 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0120. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-142: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	304	114	37,5	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,37	1,65; 3,41	0,17	0,10; 0,24	1,86	1,42; 2,42	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		613	226	36,9		2,31	1,67; 3,19	0,17	0,11; 0,23	1,83	1,43; 2,34	<0,0001
Placebo		302	61	20,2								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

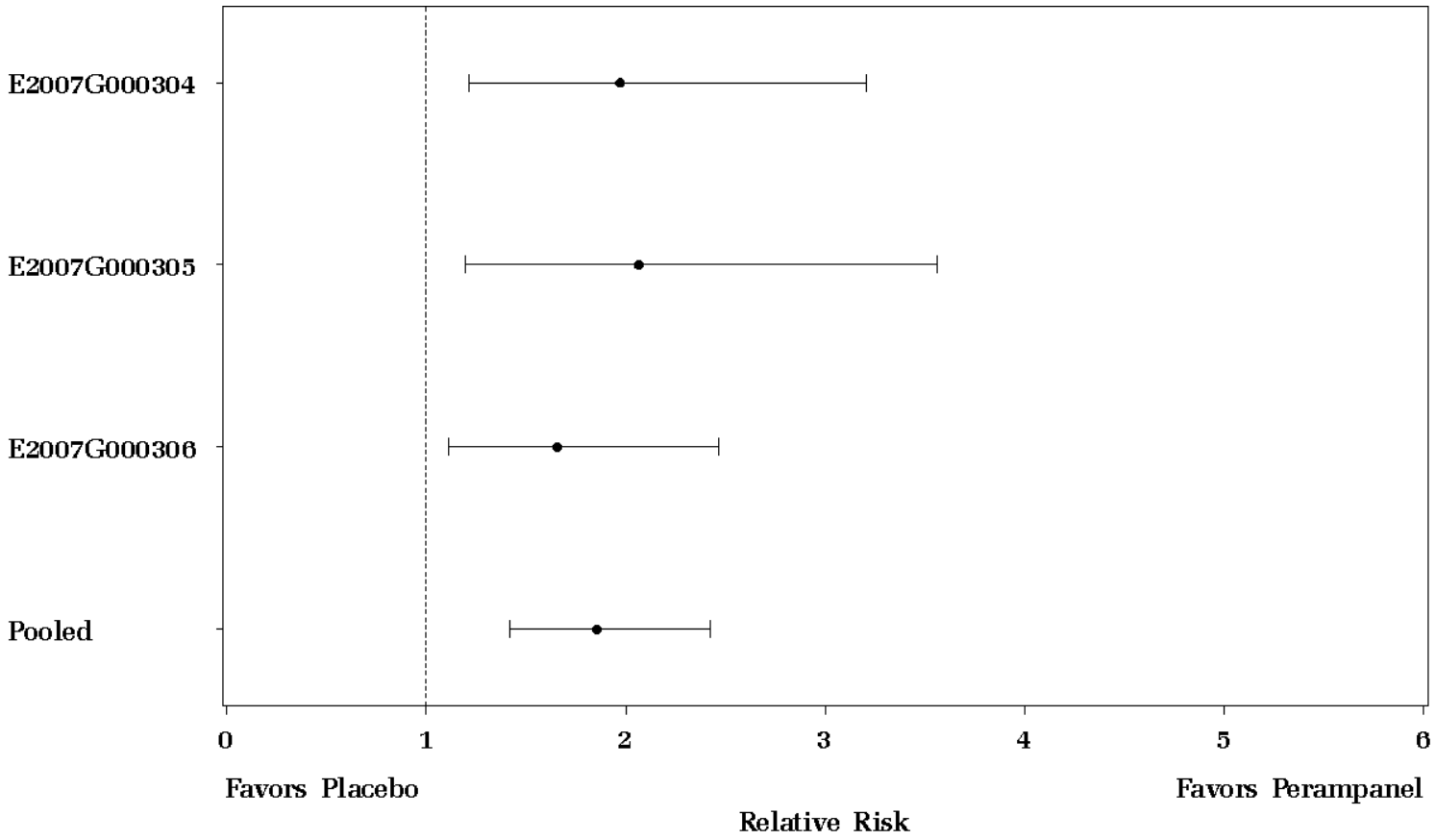

Abbildung 37: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

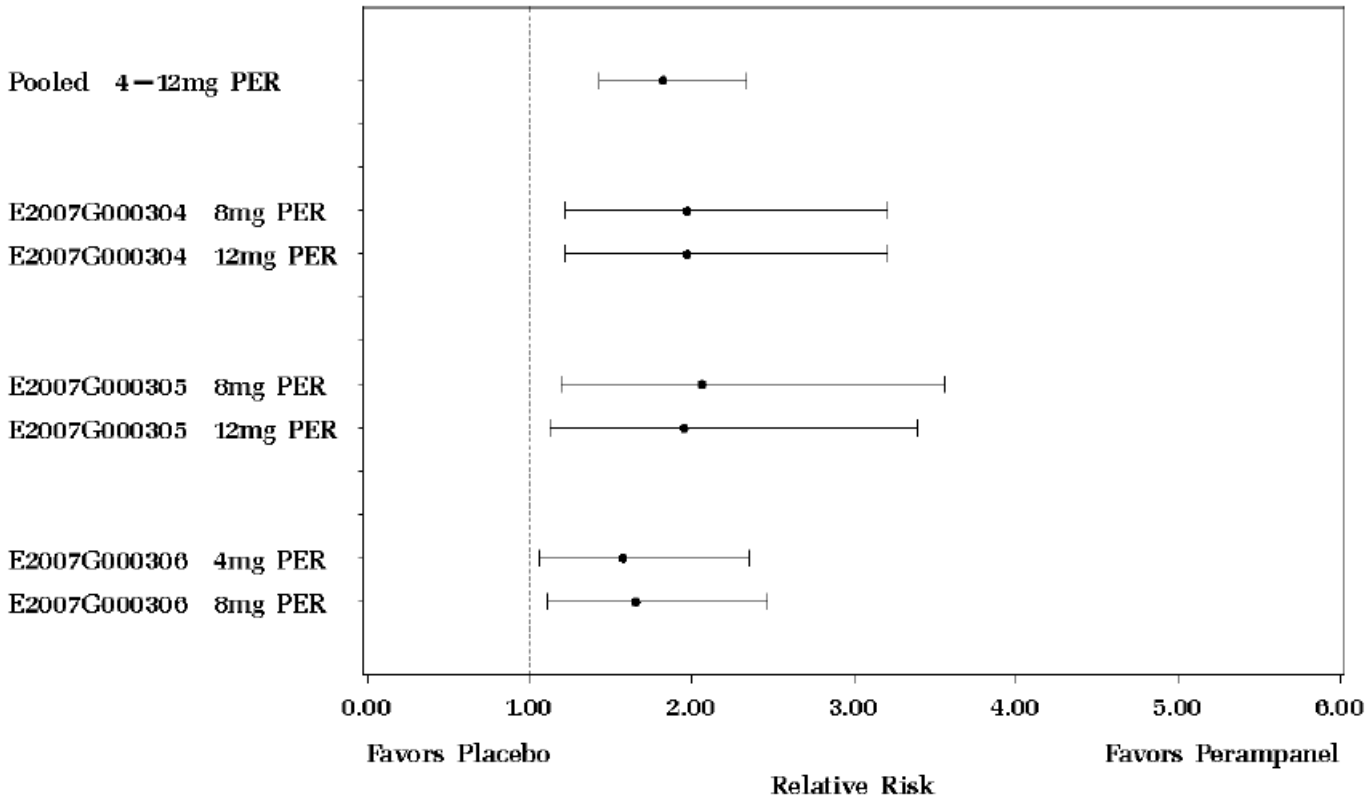

Abbildung 38: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306. 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (37,5%) gegenüber Placebo (20,2%) fiel höher aus. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,86 [95%-KI: 1,42; 2,42]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zu einer höheren 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%) (36,9%) gegenüber Placebo führt (20,2%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,83 [95%-KI: 1,43; 2,34]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko		
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%-KI**	**p-Wert ggü. Placebo[d]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306												
Perampanel 8mg/Tag	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%)	270	105	38,9	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,57	1,74; 3,80	0,19	0,11; 0,27	1,96	1,47; 2,61	<0,0001
Perampanel, alle Dosierungen		535	202	37,8		2,45	1,72; 3,49	0,18	0,12; 0,24	1,90	1,45; 2,49	<0,0001
Placebo		257	51	19,8								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: p-Wert wurde über einen Chi^2-Test bestimmt
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Sensitivitätsanalyse der gepoolten Gruppe 8mg/Tag Perampanel zeigte, dass 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (38,9%) gegenüber Placebo (19,8%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,96 [95%-KI: 1,47; 2,61]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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%) (37,8%) gegenüber Placebo führt (19,8%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,90 [95%-KI: 1,45; 2,49]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei <0,0001. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,70; 95%-KI: 1,37; 2,11; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,66; 95%-KI: 1,36; 2,02; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,86; 95%-KI: 1,42; 2,42; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich

12mg/Tag) (RR=1,83; 95%-KI: 1,43; 2,34; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Daraus lässt sich der Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien schlussfolgern. In der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie bestehend aus einer Kombinationstherapie mit wenigstens einem der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.6 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% (Erhaltungs-Phase)) – RCT

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung der 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% (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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% (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Placebo; 121) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 52 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 56 mit Placebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Placebo: 136) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 44 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 43 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 48 mit Placebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: 184) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 67 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 71 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 62 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 69 mit Placebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	51	34	66,7	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	3,33	1,51; 7,38	0,29	0,11; 0,47	1,78	1,20; 2,63
Perampanel 12mg/Tag		52	31	59,6		2,46	1,13; 5,34	0,22	0,04; 0,41	1,59	1,06; 2,38
Placebo		56	21	37,5							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	44	22	50,0	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	3,00	1,24; 7,24	0,25	0,06; 0,44	2,00	1,13; 3,54
Perampanel 12mg/Tag		43	20	46,5		2,61	1,08; 6,33	0,22	0,02; 0,41	1,86	1,04; 3,34
Placebo		48	12	25,0							

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	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%)	71	35	49,3	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	1,19	0,61; 2,32	0,04	-0,12; 0,21	1,10	0,77; 1,56
Perampanel 8mg/Tag		62	39	62,9		2,08	1,03; 4,19	0,18	0,01; 0,35	1,40	1,01; 1,94
Placebo		69	31	44,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (66,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (59,6%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (37,5%). Das RR beträgt 1,78 [95%-KI: 1,20; 2,63] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,59 [95%-KI: 1,06; 2,38] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (50,0%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (46,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (25,0%). Das RR beträgt 2,00 [95%-KI: 1,13; 3,54] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,86 [95%-KI: 1,04; 3,34] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (49,3%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (62,9%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (44,9%). Das RR beträgt 1,10 [95%-KI: 0,77; 1,56] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,40 [95%-KI: 1,01; 1,94] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-147: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	157	95	60,5	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,61	1,67; 4,07	0,24	0,13; 0,34	1,64	1,30; 2,06
Perampanel, alle Dosierungen		323	181	56,0		2,17	1,49; 3,17	0,19	0,10; 0,28	1,51	1,22; 1,88
Placebo		173	64	37,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

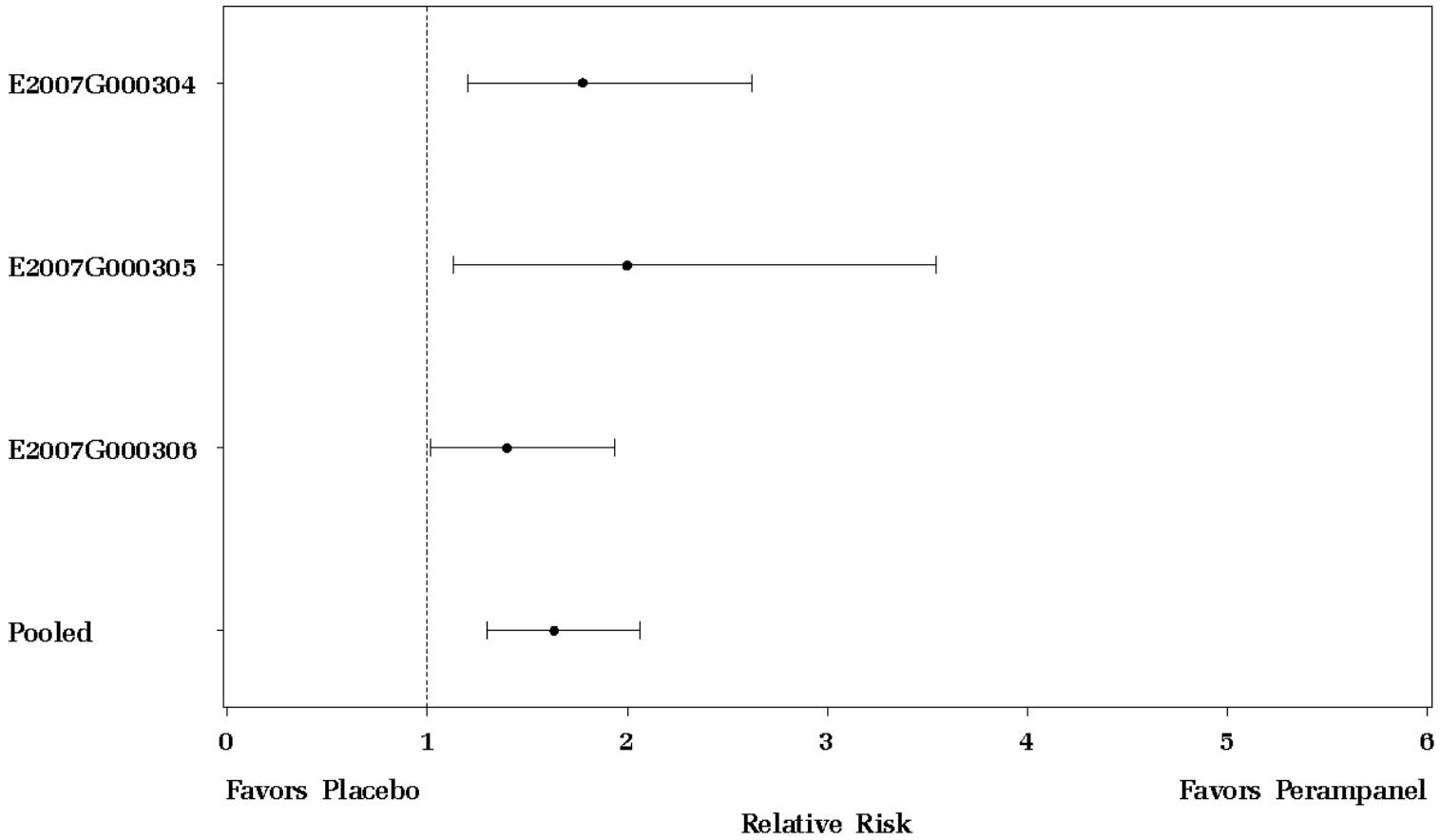

Abbildung 39: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

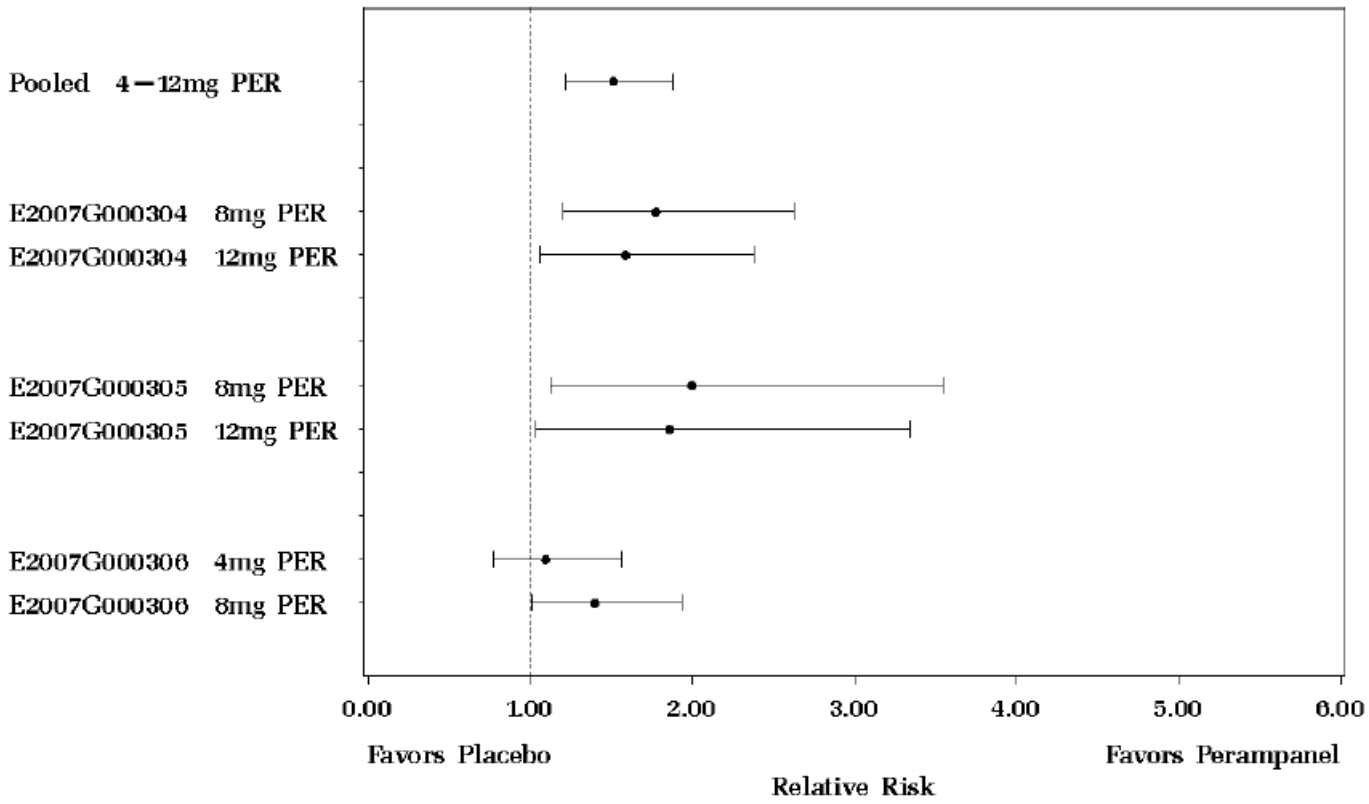

Abbildung 40: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (60,5%) gegenüber Placebo (37,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,64 [95%-KI: 1,30; 2,06]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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%) (56,0%) gegenüber Placebo führt (37,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,51 [95%-KI: 1,22; 1,88]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	37	23	62,2	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	3,79	1,50; 9,61	0,32	0,11; 0,53	2,06	1,22; 3,46
Perampanel 12mg/Tag		43	27	62,8		3,89	1,59; 9,56	0,33	0,13; 0,52	2,08	1,25; 3,46
Placebo		43	13	30,2							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	35	16	45,7	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	3,49	1,21; 10,07	0,26	0,05; 0,47	2,35	1,10; 5,01
Perampanel 12mg/Tag		33	16	48,5		3,90	1,34; 11,38	0,29	0,08; 0,50	2,49	1,18; 5,29
Placebo		36	7	19,4							

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	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%)	55	25	45,5	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	1,21	0,57; 2,59	0,05	-0,14; 0,23	1,12	0,72; 1,72
Perampanel 8mg/Tag		44	26	59,1		2,10	0,93; 4,72	0,18	-0,01; 0,38	1,45	0,97; 2,17
Placebo		54	22	40,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Studie 304

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (62,2%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (62,8%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (30,2%). Das RR beträgt 2,06 [95%-KI: 1,22; 3,46] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,08 [95%-KI: 1,25; 3,46] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (45,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (48,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (19,4%). Das RR beträgt 2,35 [95%-KI: 1,10; 5,01] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,49 [95%-KI: 1,18; 5,29] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

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%) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (45,5%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (59,1%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (40,7%). Das RR beträgt 1,12 [95%-KI: 0,72; 1,72] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,45 [95%-KI: 0,97; 2,17] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-149: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	116	65	56,0	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,76	1,65; 4,63	0,24	0,12; 0,36	1,77	1,32; 2,39
Perampanel, alle Dosierungen		247	133	53,8		2,53	1,62; 3,94	0,22	0,12; 0,32	1,71	1,29; 2,25
Placebo		133	42	31,6							

b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

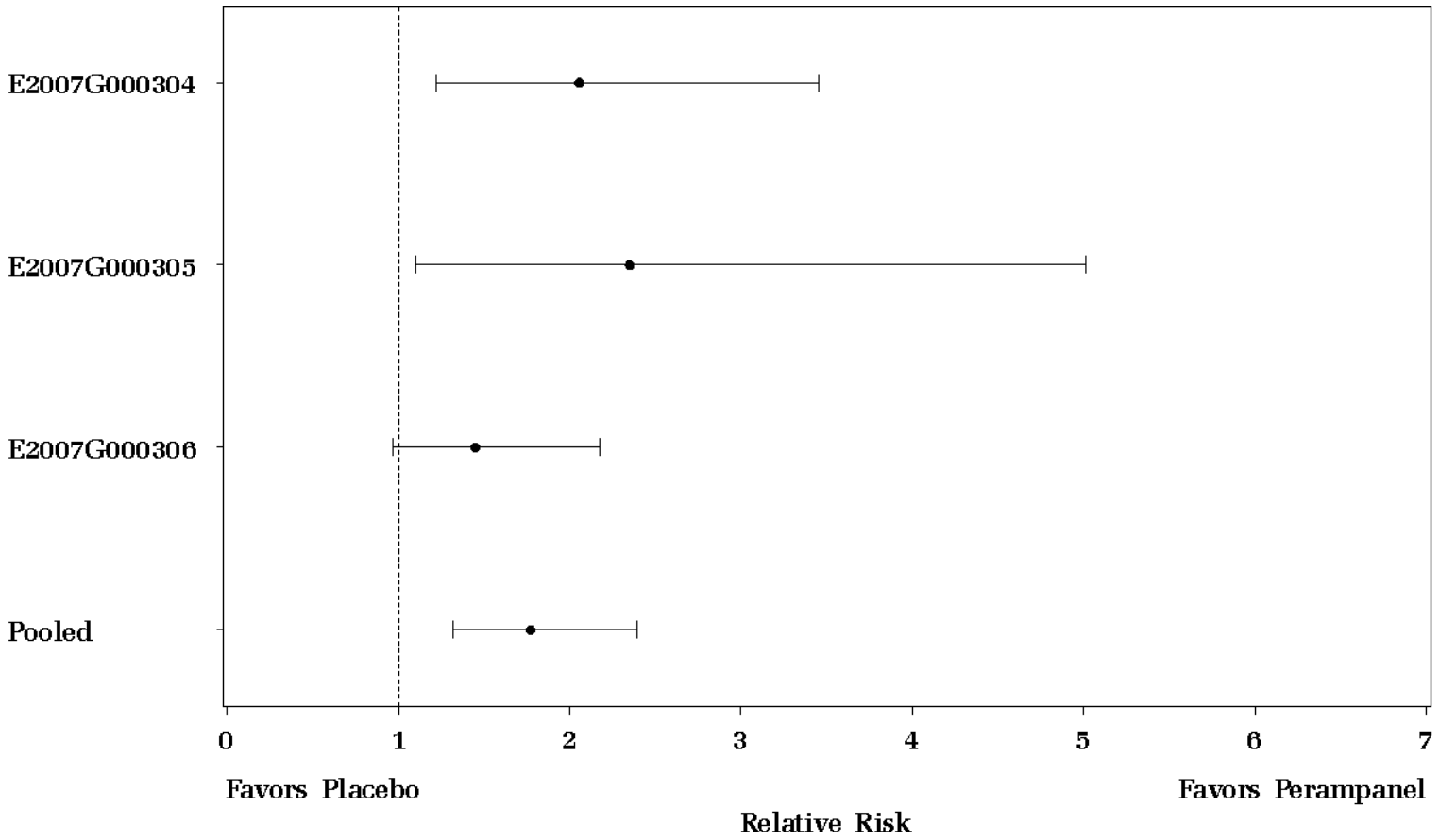

Abbildung 41: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

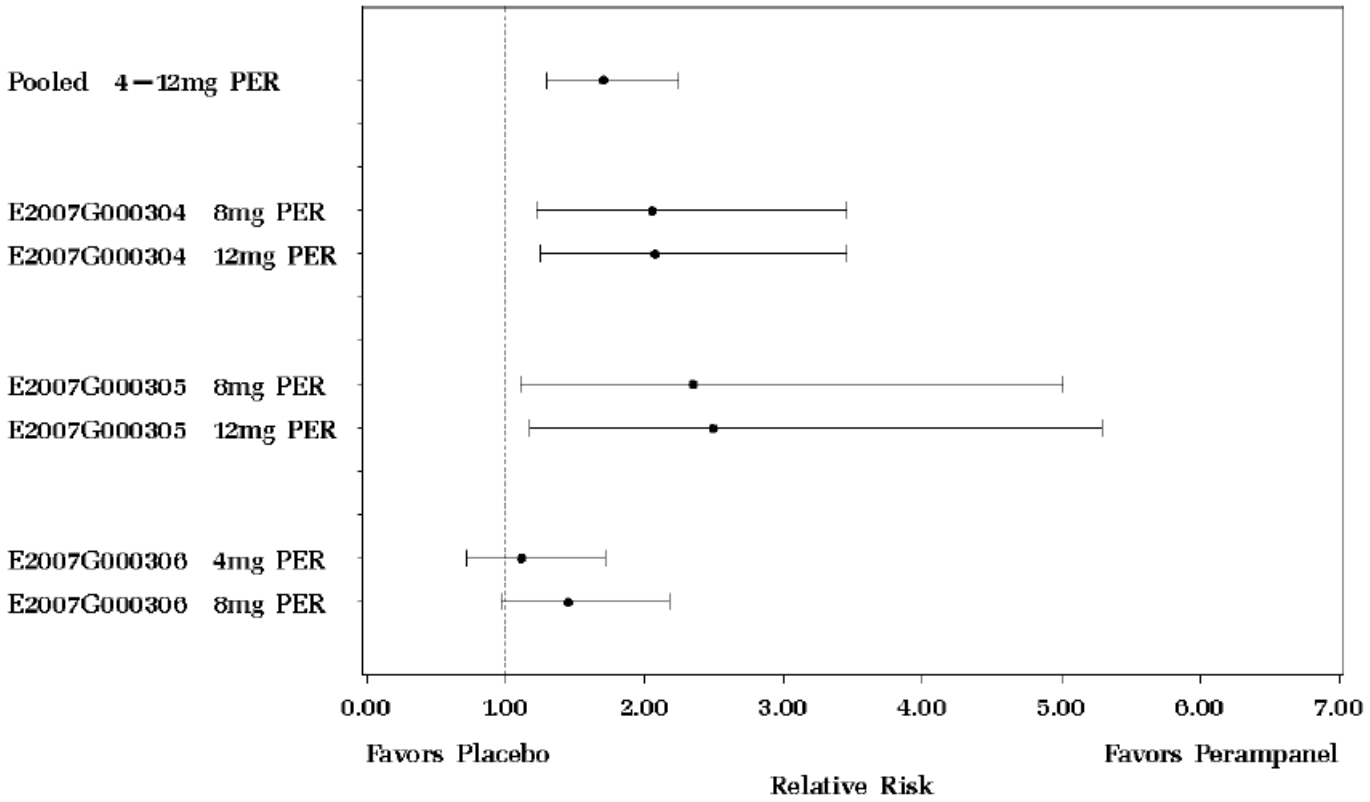

Abbildung 42: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (56,0%) gegenüber Placebo (31,6%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,77 [95%-KI: 1,32; 2,39]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse zeigt, dass Perampanel in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zu einer höheren 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%) (53,8%) gegenüber Placebo führt (31,6%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,71 [95%-KI: 1,29; 2,25]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	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%)	102	56	54,9	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	2,53	1,46; 4,40	0,22	0,10; 0,35	1,69	1,23; 2,32
Perampanel, alle Dosierungen		215	116	54,0		2,44	1,52; 3,92	0,21	0,11; 0,32	1,66	1,24; 2,23
Placebo		114	37	32,5							

b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Sensitivitätsanalyse der gepoolten Gruppe 8mg/Tag Perampanel zeigte, dass 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%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (54,9%) gegenüber Placebo (32,5%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,69 [95%-KI: 1,23; 2,32]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 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%) (54,0%) gegenüber Placebo führt (32,5%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,66 [95%-KI: 1,24; 2,23]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für 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% (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,64; 95%-KI: 1,30; 2,06) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,51; 95%-KI: 1,22; 1,88) mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in der Dosierung 8mg/Tag (RR=1,77; 95%-KI: 1,32; 2,39) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,71; 95%-KI: 1,29; 2,25) mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten

Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Daraus lässt sich der Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien schlussfolgern. In der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie bestehend aus einer Kombinationstherapie mit wenigstens einem der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit sekundär generalisierten Anfällen als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.7 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-151: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Studie 305	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Studie 306	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)

SUE: schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Des Weiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Des Weiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Des Weiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	133	0	0	SAS						
Perampanel 12mg/Tag		134	0	0							
Placebo		121	0	0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	129	0	0	SAS						
Perampanel 12mg/Tag		121	0	0							
Placebo		136	0	0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	172	0	0	SAS						
Perampanel 8mg/Tag		169	0	0							
Placebo		185	0	0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set;

Studie 304

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

Studie 305

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

Studie 306

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

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.

Da weder in den Perampanel-Gruppen noch in der Placebo-Gruppe Todesfälle aufgetreten sind, ist eine gepoolte Darstellung der Häufigkeit unnötig.

Aus dem selben Grund werden die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nicht präsentiert.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesamtmortalität:

- Nach Randomisierung der Patienten zu den entsprechenden Studienarmen sind weder während der Behandlung noch 30 Tage nach der letzten Einnahme Todesfälle in den drei pivotalen placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien zu Perampanel aufgetreten. Zwischen den Ergebnissen der gepoolten Daten der Perampanel und der Placebo-Studiengruppen existieren keine Unterschiede sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

- Das Risiko für einen plötzlich auftretenden, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) erscheint bei Patienten mit unzureichend kontrollierten generalisierten tonisch-

klonischen Anfällen erhöht. Aus den Ergebnissen einer kombinierten Betrachtung von drei Fall-Kontroll-Studien schlossen Hesdorffer et al., dass eine erfolgreiche Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle auch durch Intensivierung der antiepileptischen Therapie herbeigeführt werden müsse, um die Inzidenz von SUDEP als fatalem Outcome bei Epilepsie zu reduzieren (Hesdorffer et al. 2012). Da in den in diese Betrachtungen zu Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel eingeschlossenen Studien keine Todesfälle auftraten, ist eine Bewertung entlang dieses Parameters vs. Placebo nicht sinnvoll. Dennoch weisen neuere Auswertungen der Daten aus randomisierten, Placebo-kontrollierten AED-Studien im add-on Design bei therapierefraktären Patienten darauf hin, dass die Behandlung mit Verum in adäquater Dosierung gegenüber Placebo mit einer deutlich geringeren Inzidenz für SUDEP einhergeht (Ryvlin et al. 2011). Da auch Perampanel einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo in der Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs, wie durch die signifikant höhere Responder Rate belegt, besitzt und inbesondere auch wirksam in der Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen ist, liegt der Schluss nahe, dass auch die Inzidenz von SUDEP durch den Einsatz von Perampanel reduziert werden könnte.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
Studie 305	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
Studie 306	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.

UEs: Unerwünschte Ereignisse
Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)

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 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	133	117	88,0	SAS	1,54	0,76; 3,10	0,05	-0,03; 0,14	1,06	0,96; 1,18
Perampanel 12mg/Tag		134	123	91,8		2,35	1,08; 5,10	0,09	0,01; 0,17	1,11	1,01; 1,22
Placebo		121	100	82,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	129	112	86,8	SAS	3,05	1,63; 5,69	0,18	0,09; 0,28	1,27	1,11; 1,45
Perampanel 12mg/Tag		121	104	86,0		2,83	1,51, 5,30	0,18	0,08; 0,28	1,26	1,10; 1,44
Placebo		136	93	68,4							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	172	111	64,5	SAS	1,51	0,99; 2,32	0,10	-0,00; 0,20	1,18	1,00; 1,40
Perampanel 8mg/Tag		169	121	71,6		2,10	1,35; 3,26	0,17	0,07; 0,27	1,31	1,12; 1,54
Placebo		185	101	54,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

UEs traten bei 100 Patienten (82,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei 117 (88,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 123 Patienten (91,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,06 [95%-KI: 0,96; 1,18] und 1,11 [95%-KI: 1,01; 1,22] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

UEs traten bei 93 Patienten (68,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 112 (86,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 104 Patienten (86,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,27 [95%-KI: 1,11; 1,45] und 1,26 [95%-KI: 1,10; 1,44] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

UEs traten bei 101 Patienten (54,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei 111 (64,5%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 121 Patienten (71,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel 1,18 [95%-KI: 1,00; 1,40] und 1,31 [95%-KI: 1,12; 1,54] für 8mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten aus zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	431	350	81,2	SAS	2,18	1,59; 2,97	0,15	0,09; 0,20	1,22	1,13; 1,32
Perampanel, alle Dosierungen		858	688	80,2		2,04	1,57; 2,64	0,14	0,09; 0,19	1,21	1,12; 1,30
Placebo		442	294	66,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

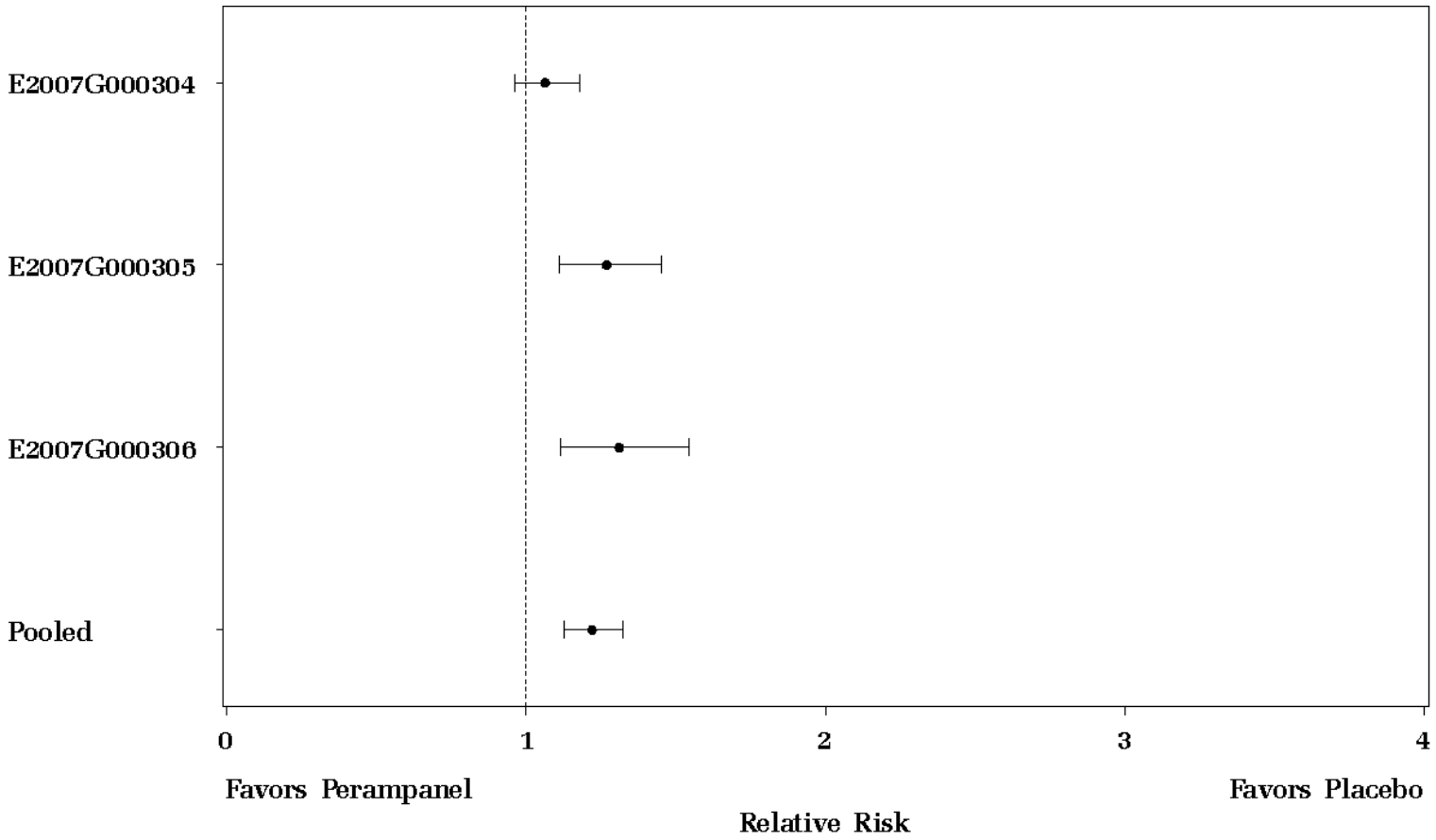

Abbildung 43: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

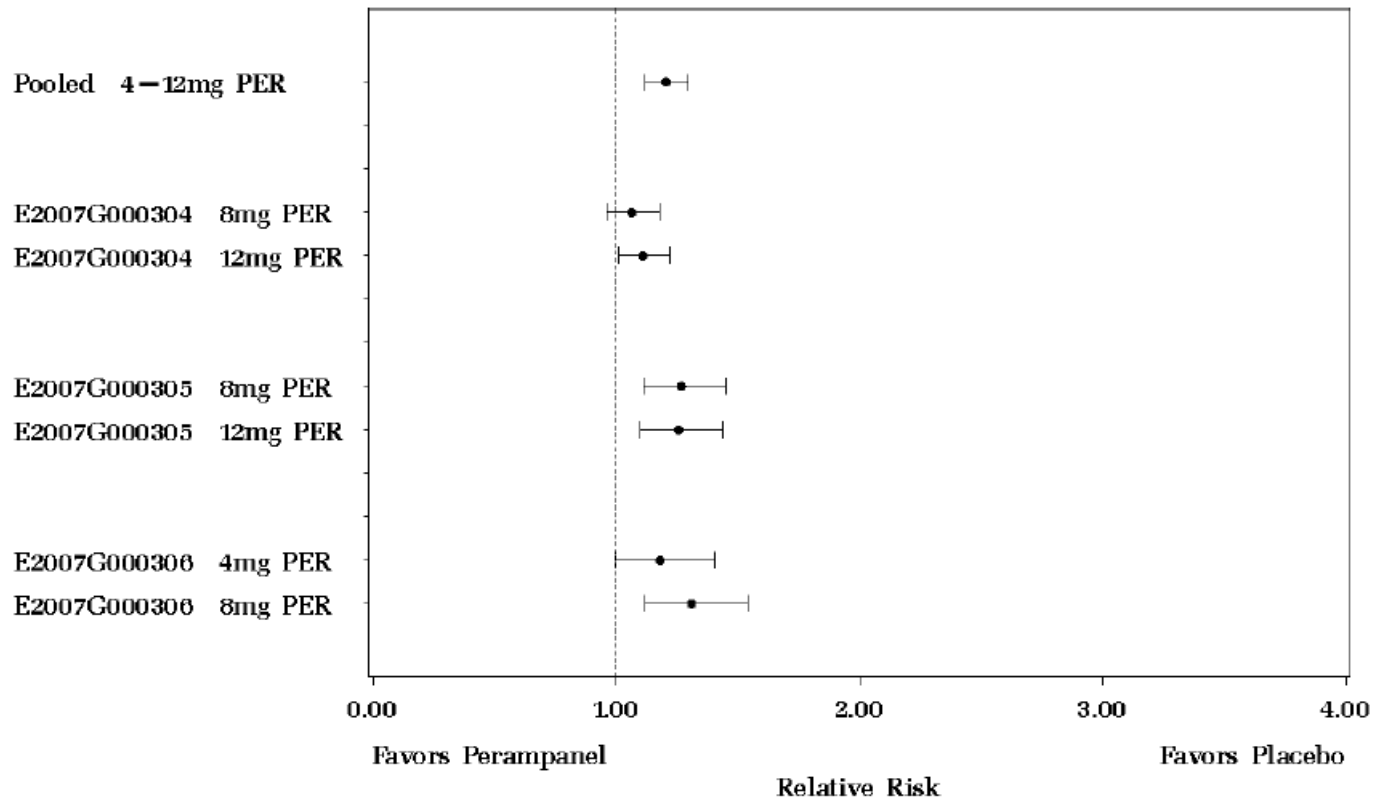

Abbildung 44: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 350 Patienten (81,2%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,22 [95%-KI: 1,13; 1,32]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: UEs traten bei 688 Patienten (80,2%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,21 [95%-KI: 1,12; 1,30]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	99	90	90,9	SAS	1,84	0,76; 4,49	0,06	-0,03; 0,16	1,08	0,97; 1,20
Perampanel 12mg/Tag		105	96	91,4		1,96	0,81; 4,78	0,07	-0,02; 0,16	1,08	0,97; 1,20
Placebo		90	76	84,4							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	101	87	86,1	SAS	2,10	1,02; 4,33	0,11	0,00; 0,22	1,15	1,00; 1,32
Perampanel 12mg/Tag		95	84	88,4		2,58	1,19; 5,60	0,14	0,03; 0,24	1,18	1,03; 1,35
Placebo		99	74	74,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	137	87	63,5	SAS	1,38	0,85; 2,24	0,08	-0,04; 0,19	1,14	0,94; 1,38
Perampanel 8mg/Tag		129	97	75,2		2,41	1,43; 4,05	0,19	0,08; 0,31	1,35	1,13; 1,61
Placebo		140	78	55,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten UEs bei 76 Patienten (84,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 90 (90,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 96 Patienten (91,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,08 [95%-KI: 0,97; 1,20] und 1,08 [95%-KI: 0,97; 1,20] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten UEs bei 74 Patienten (74,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei 87 (86,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 84 Patienten (88,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,15 [95%-KI: 1,00; 1,32] und 1,18 [95%-KI: 1,03; 1,35] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in der 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die Ergebnisse in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe versus Placebo (OR=2,10; 95% KI: 1,02; 4,33; RD=0,11; 95% KI: 0,00, 0,22) weichen von den Ergebnissen des RR leicht ab: Die unteren Grenzen der KI des OR und der RD liegen knapp über eins bzw. knapp über null.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten UEs bei 78 Patienten (55,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei 87 (63,5%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 97 Patienten (75,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel 1,14 [95%-KI: 0,94; 1,38] und 1,35 [95%-KI: 1,13; 1,61] für 8mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	329	274	83,3	SAS	2,21	1,52; 3,20	0,14	0,08; 0,20	1,20	1,10; 1,31
Perampanel, alle Dosierungen		666	541	81,2		1,92	1,41; 2,60	0,12	0,06; 0,18	1,17	1,08; 1,27
Placebo		329	228	69,3							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

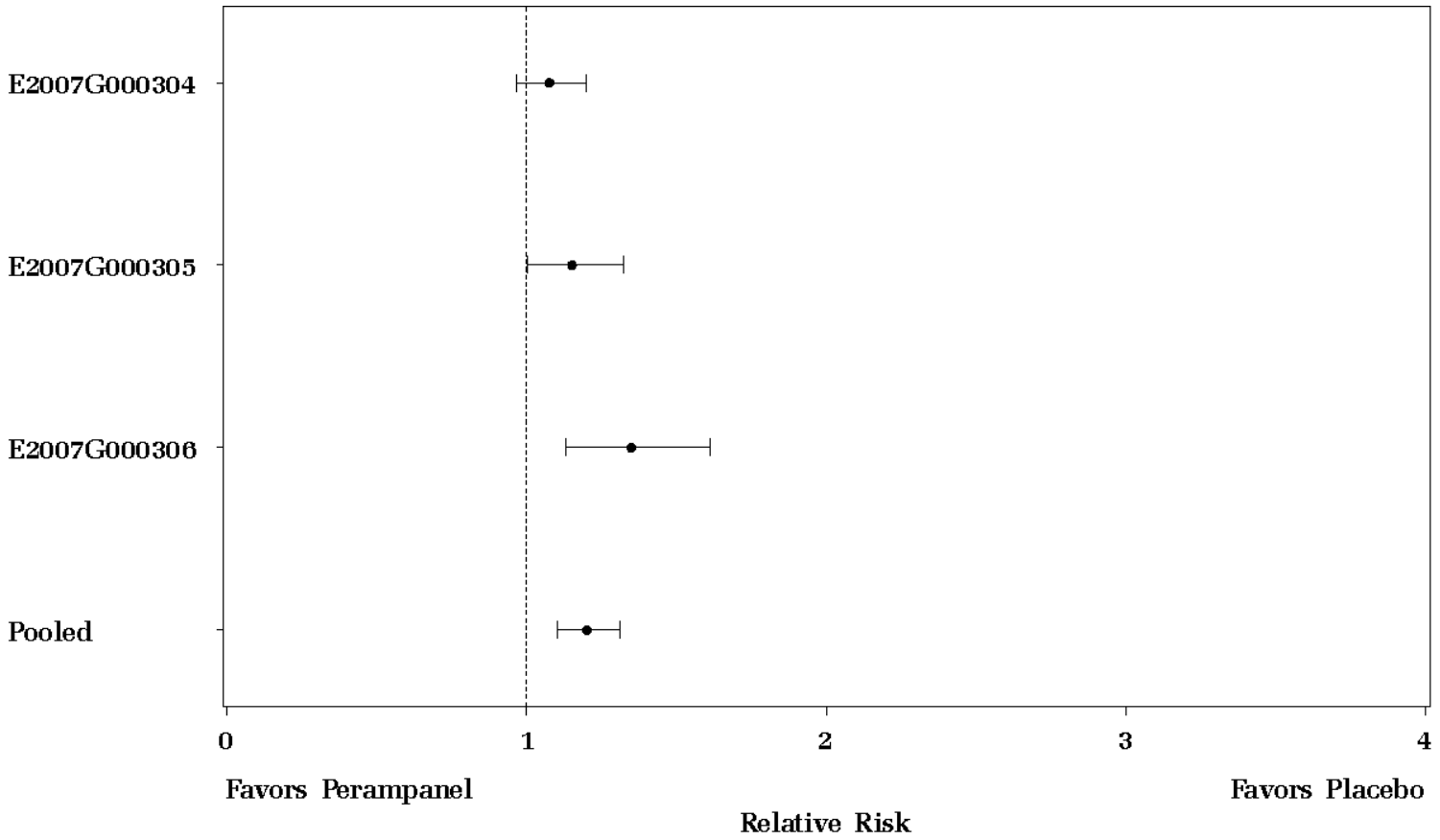

Abbildung 45: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

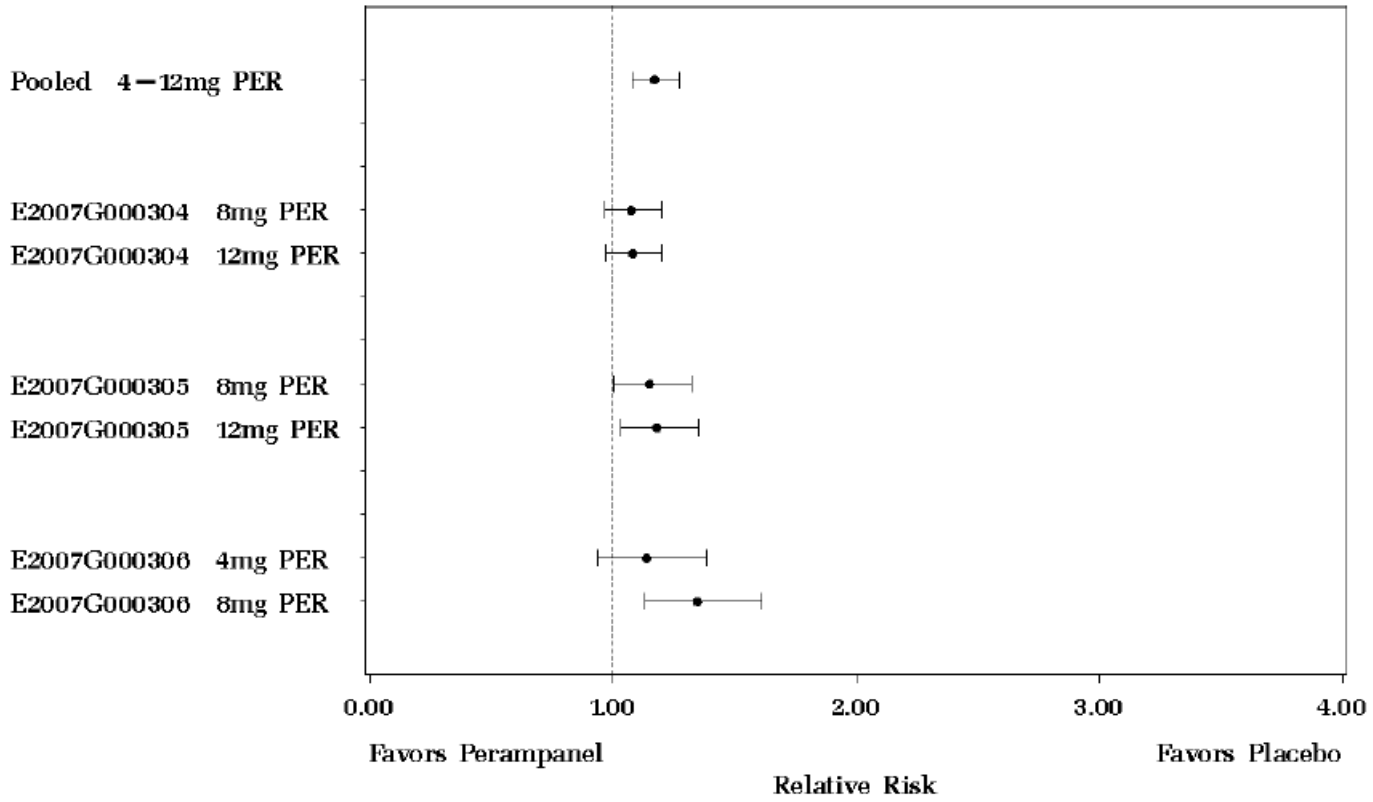

Abbildung 46: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: UEs traten in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 274 Patienten (83,3%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,20 [95%-KI: 1,10; 1,31]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: UEs traten in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 541 Patienten (81,2%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,17 [95%-KI: 1,08; 1,27]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	293	245	83,6	SAS	2,16	1,45; 3,23	0,13	0,07; 0,20	1,19	1,09; 1,30
Perampanel, alle Dosierungen		576	471	81,8		1,90	1,36; 2,65	0,12	0,05; 0,18	1,16	1,07; 1,27
Placebo		279	196	70,3							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: UEs traten in der Sensitivitätsanalyse bei 245 Patienten (83,6%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,19 [95%-KI: 1,09; 1,30]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: UEs traten in der Sensitivitätsanalyse bei 471 Patienten (81,8%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,16 [95%-KI: 1,07; 1,27]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten in der Placebo-Gruppe (8mg/Tag: RR=1,22; 95%-KI: 1,13; 1,32; alle Dosierungen: RR=1,21; 95%-KI: 1,12; 1,30). Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten in der Placebo-Gruppe (8mg/Tag: RR=1,20; 95%-KI: 1,10; 1,31; alle Dosierungen: RR=1,17; 95%-KI: 1,08; 1,27). Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

- Die Ergebnisse der Analyse der Gesamtanzahl aller UEs lassen sich hauptsächlich auf die UEs Schwindel und Somnolenz zurückführen, die gemäß „4.8 Nebenwirkungen“ der Fachinformation sehr häufige UEs von Perampanel sind. Analysen zeigen, dass sowohl das UE Somnolenz als auch das UE Schwindel zum Großteil in leichter oder mäßiger Ausprägung vorlagen (siehe Tabelle 20.5-4 in der ISS (Eisai Ltd. 2011)). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass mit Perampanel der Basistherapie von ein bis drei AEDs ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt wurde und sich somit das Risiko für das

Auftreten weiterer UEs oder für die Verstärkung der Ausprägung bereits vorher bestehender UEs, v.a. bei der Gabe von hohen Dosierungen erhöht. Außerdem macht dies deutlich, dass eine Zusatztherapie mit Perampanel wie auch mit anderen AEDs immer unter Beachtung der Verträglichkeit sowie mit dem Ziel der Anfallsreduktion (dose to response) patientenindividuell ermittelt wird, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

- Die Gesamtanzahl der UEs läßt darüberhinaus auch keinen Rückschluss auf den Schweregrad und die Beeinträchtigung durch die UEs zu. Deswegen wird der Gesamtanzahl der UEs auch eine geringere Bedeutung für die Nachweisführung zugemessen, als der Gesamtanzahl der SUEs, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung für den Patienten einhergehen.

- Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass keine statistischen Tests für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt wurden. Das liegt einerseits daran, dass die Sicherheitsendpunkte in den zugrunde liegenden pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Andererseits ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie insgesamt, die Problematik des multiplen Testens (family wise errror rate) zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck müsste eine Korrektur vorgenommen werden, die das Signifikanzniveau entsprechend absenkt. Ein solches Absenken des Alphaniveaus zieht immer eine Erhöhung des Typ-II Fehlers nach sich, welcher insbesondere bei UEs vermieden werden sollte. Daher werden für die Sicherheitsendpunkte keine p-Werte berichtet, und bei den RRs, ORs, RDs und 95%-KIs werden die konservativen, nicht entsprechend korrigierten RRs, ORs, RDs und 95%-KIs präsentiert.

4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

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

Tabelle 4-161: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis[a].
Studie 305	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis[a].
Studie 306	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis[a].

[a] medizinisch bedeutsam entspricht engl. „medically important" – ein Ereignis, das nicht unmittelbar den Tod, eine lebensbedrohliche Situation oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatte, aber Maßnahmen erforderlich macht, um einen solchen Ausgang zu verhindern.
Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
SUE: engl. Serious Adverse Event; SUEs: engl. Serious Adverse Events

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 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl.Intention-To-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine

Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	133	8	6,0	SAS	1,23	0,41; 3,64	0,01	-0,05; 0,07	1,21	0,43; 3,40
Perampanel 12mg/Tag		134	9	6,7		1,38	0,48; 4,00	0,02	-0,04; 0,07	1,35	0,50; 3,69
Placebo		121	6	5,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	129	10	7,8	SAS	1,55	0,57; 4,20	0,03	-0,03; 0,09	1,51	0,59; 3,84
Perampanel 12mg/Tag		121	12	9,9		2,03	0,77; 5,33	0,05	-0,02; 0,11	1,93	0,78; 4,74
Placebo		136	7	5,1							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	172	6	3,5	SAS	0,71	0,25; 2,03	-0,01	-0,06; 0,03	0,72	0,26; 1,97
Perampanel 8mg/Tag		169	6	3,6		0,72	0,25; 2,07	-0,01	-0,05; 0,03	0,73	0,27; 2,01
Placebo		185	9	4,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie 304

SUEs fanden sich bei sechs Patienten (5,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei acht (6,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei neun Patienten (6,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe. Das RR betrug 1,21 [95%-KI: 0,43; 3,40] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,35 [95%-KI: 0,50; 3,69] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück. In der Placebo-Gruppe kam es bei vier von sechs Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei sieben von acht Patienten und in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe bei neun von neun Patienten.

Studie 305

SUEs traten in der Placebo-Gruppe weniger häufig auf als in den mit Perampanel behandelten Gruppen, mit sieben betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe (5,1%), 10 betroffenen Patienten in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (7,8%) und 12 betroffenen Patienten in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (9,9%). Das RR betrug 1,51 [95%-KI: 0,59; 3,84] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,93 [95%-KI: 0,78; 4,74] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück. In der Placebo-Gruppe kam es bei sieben von sieben Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei neun von 10 Patienten und in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 11 von 12 Patienten.

Studie 306

SUEs traten in der Placebo-Gruppe bei neun Patienten (4,9%), in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei sechs Patienten (3,5%) und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei sechs Patienten (3,6%) auf. Das RR betrug 0,72 [95%-KI: 0,26; 1,97] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,73 [95%-KI: 0,27; 2,01] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück. In der Placebo-Gruppe kam es bei sieben von neun Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei vier von sechs Patienten und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei sechs von sechs Patienten. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	431	24	5,6	SAS	1,13	0,62; 2,04	0,01	-0,02; 0,04	1,12	0,64; 1,96
Perampanel, alle Dosierungen		858	51	5,9		1,21	0,72; 2,02	0,01	-0,02; 0,04	1,19	0,73; 1,94
Placebo		442	22	5,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

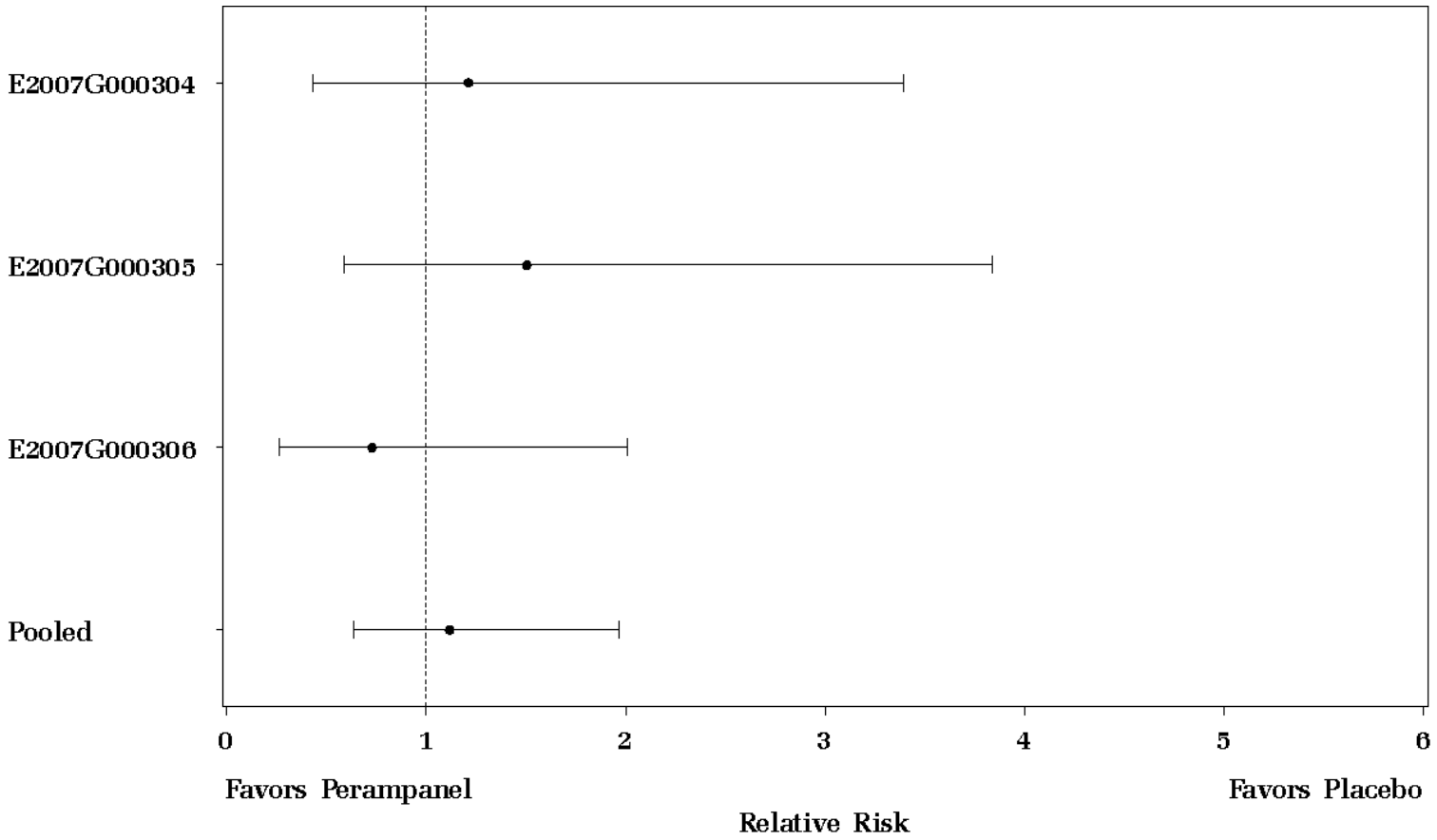

Abbildung 47: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

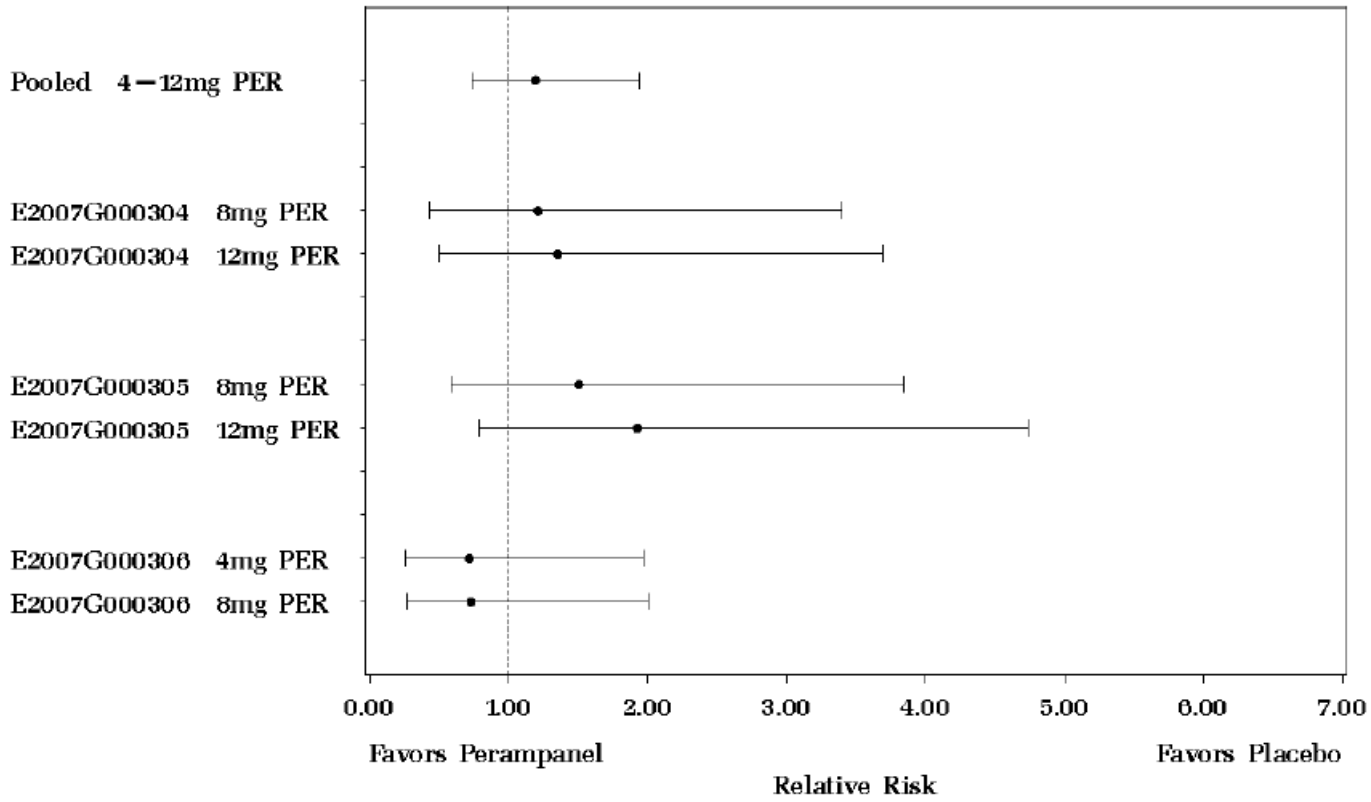

Abbildung 48: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 24 Patienten (5,6%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,12 [95%-KI: 0,64; 1,96]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe erholten sich 22 von 24 Patienten vollständig.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: SUEs traten bei 51 Patienten (5,9%) in der Perampanel Behandlungsgruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,19 [95%-KI: 0,73; 1,94]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in den Perampanel-Gruppen erholten sich 46 von 51 Patienten vollständig.

Die Häufigkeit des Auftretens von SUEs war insgesamt bei der Dosierung 8mg/Tag und bei der über alle Dosierungen hinweg gepoolter Perampanel Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Rate in der Placebo-Gruppe (5,6% bzw. 5,9%, Placebo 5,0%).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%-KI**	**RD**	**95%-KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	99	7	7,1	SAS	1,29	0,40; 4,23	0,02	-0,05; 0,08	1,27	0,42; 3,87
Perampanel 12mg/Tag		105	5	4,8		0,85	0,24; 3,04	-0,01	-0,07; 0,05	0,86	0,26; 2,87
Placebo		90	5	5,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	101	8	7,9	SAS	1,62	0,51; 5,13	0,03	-0,04; 0,10	1,57	0,53; 4,63
Perampanel 12mg/Tag		95	8	8,4		1,73	0,54; 5,49	0,03	-0,04; 0,10	1,68	0,57; 4,92
Placebo		99	5	5,1							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	137	5	3,6	SAS	0,55	0,18; 1,69	-0,03	-0,08; 0,02	0,57	0,20; 1,65
Perampanel 8mg/Tag		129	5	3,9		0,59	0,19; 1,80	-0,03	-0,08; 0,03	0,60	0,21; 1,75
Placebo		140	9	6,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien fanden sich SUEs bei fünf Patienten (5,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei sieben (7,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei fünf Patienten (4,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe. Das RR betrug 1,27 [95%-KI: 0,42; 3,87] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,86 [95%-KI: 0,26; 2,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten SUEs in der Placebo-Gruppe weniger häufig auf als in den mit Perampanel behandelten Gruppen, mit fünf betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe (5,1%), acht betroffenen Patienten in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (7,9%) und acht betroffenen Patienten in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (8,4%). Das RR betrug 1,57 [95%-KI: 0,53; 4,63] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,68 [95%-KI: 0,57; 4,92] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten SUEs in der Placebo-Gruppe bei neun Patienten (6,4%), in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei fünf Patienten (3,6%) und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei fünf Patienten (3,9%) auf. Das RR betrug 0,57 [95%-KI: 0,20; 1,65] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,60 [95%-KI: 0,21; 1,75] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	329	20	6,1	SAS	1,06	0,55; 2,02	0,00	-0,03; 0,04	1,05	0,57; 1,94
Perampanel, alle Dosierungen		666	38	5,7		0,99	0,56; 1,74	-0,00	-0,03; 0,03	0,99	0,58; 1,69
Placebo		329	19	5,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

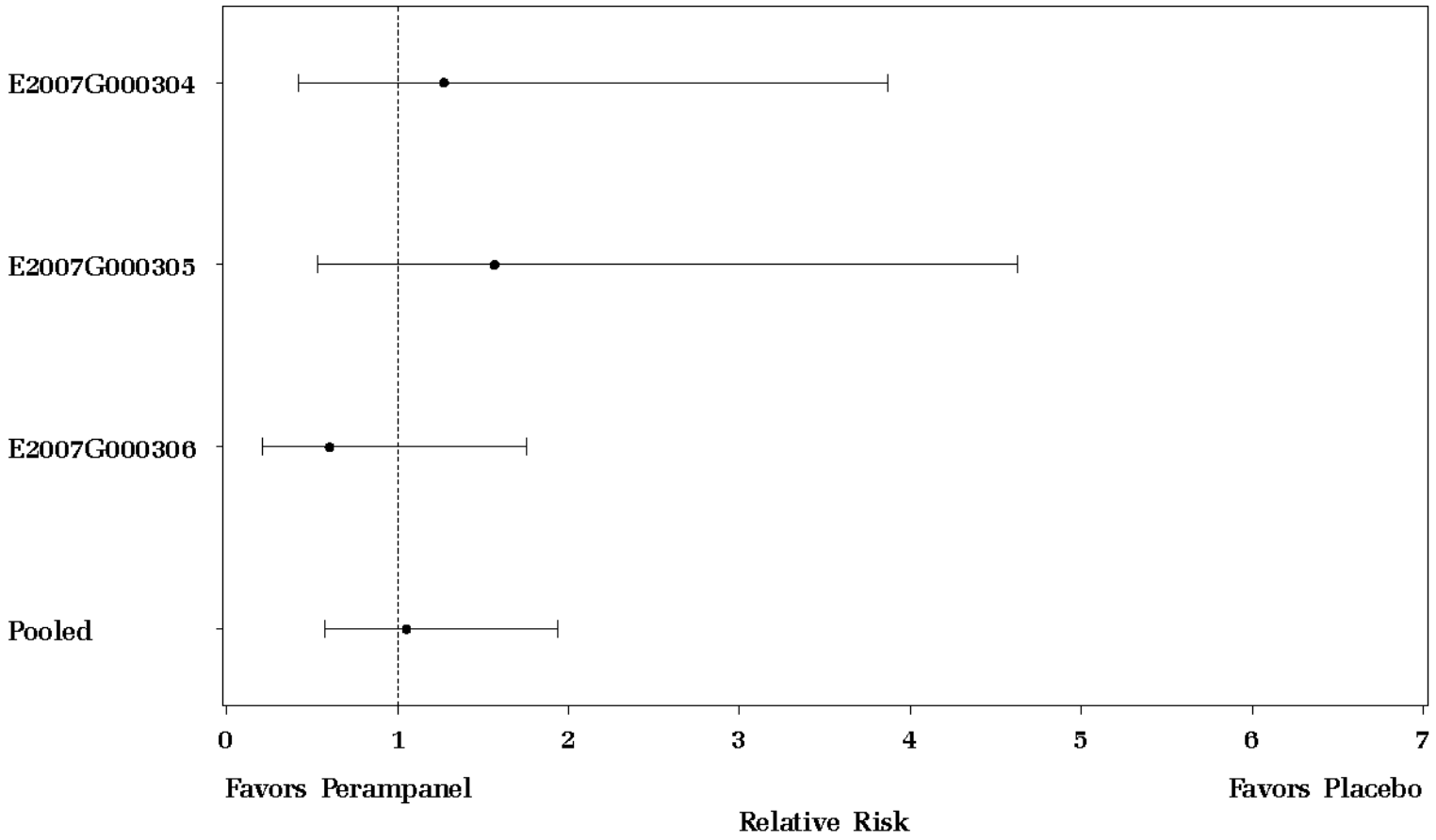

Abbildung 49: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

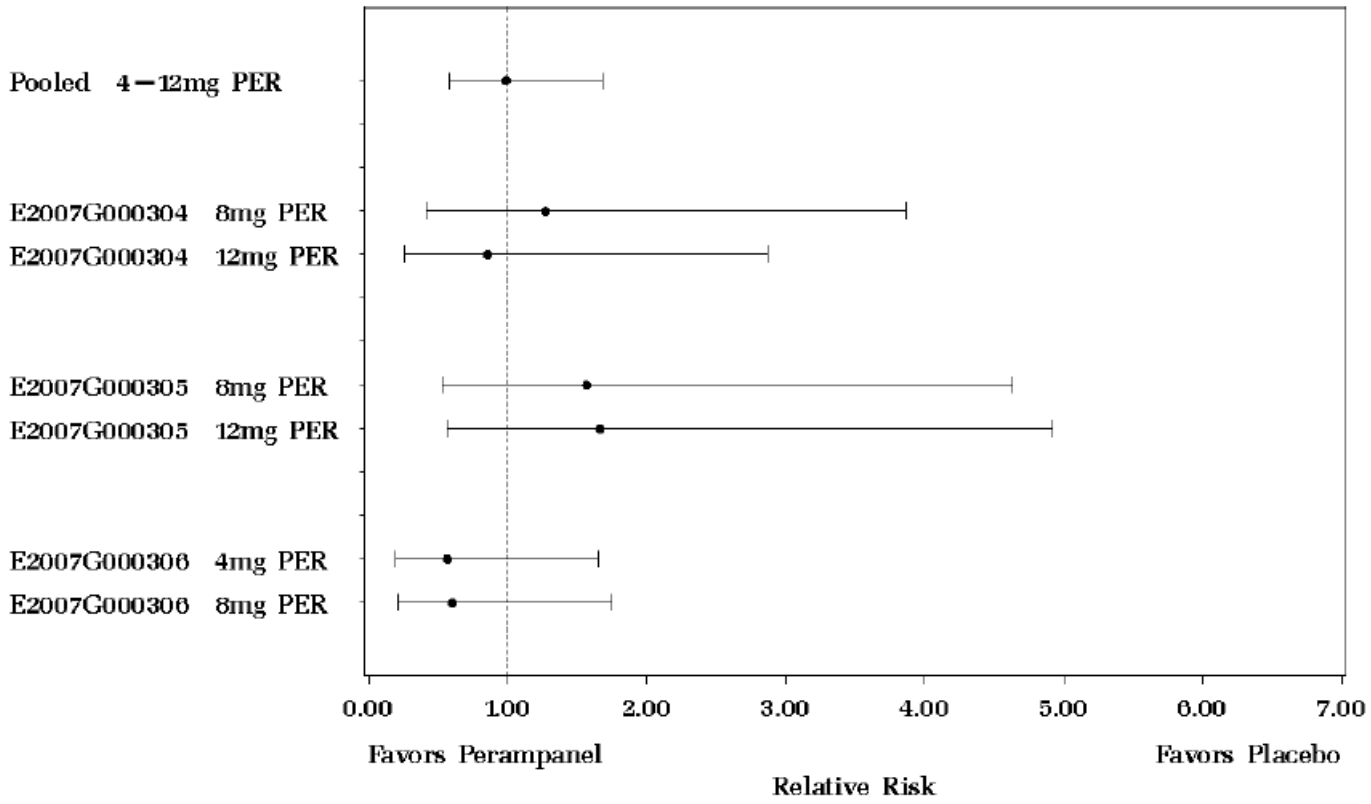

Abbildung 50: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten SUEs bei 20 Patienten (6,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,57; 1,94]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien traten SUEs bei 38 Patienten (5,7%) in der Perampanel-Gruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt 0,99 [95%-KI: 0,58; 1,69]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Häufigkeit des Auftretens von SUEs war insgesamt bei der Dosierung 8mg/Tag und bei der über alle Dosierungen hinweg gepoolter Perampanel Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Rate in der Placebo-Gruppe (6,1% bzw. 5,7%, Placebo 5,8%).

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose >120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	293	18	6,1	SAS	1,01	0,51; 2,00	0,00	-0,04; 0,04	1,01	0,53; 1,92
Perampanel, alle Dosierungen		576	34	5,9		0,97	0,53; 1,76	-0,00	-0,04; 0,03	0,97	0,55; 1,70
Placebo		279	17	6,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse traten SUEs bei 18 Patienten (6,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Placebo beträgt 1,01 [95%-KI: 0,53; 1,92]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse traten SUEs bei 34 Patienten (5,9%) in der Perampanel Behandlungsgruppe auf. Das RR zu Placebo beträgt 0,97 [95%-KI: 0,55; 1,70]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Häufigkeit des Auftretens von SUEs war insgesamt bei der Dosierung 8mg/Tag und bei der über alle Dosierungen hinweg gepoolter Perampanel Behandlungsgruppe vergleichbar mit der Rate in der Placebo-Gruppe (6,1% bzw. 5,9%, Placebo 6,1%).

Zusammenfassung der Ergebnisse für SUEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen
Studie 305	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen
Studie 306	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134; Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	133	9	6,8	SAS	1,03	0,39; 2,75	0,00	-0,06; 0,06	1,02	0,41; 2,57
Perampanel 12mg/Tag		134	26	19,4		3,40	1,48; 7,84	0,13	0,05; 0,21	2,93	1,38; 6,23
Placebo		121	8	6,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	129	12	9,3	SAS	2,22	0,81; 6,11	0,05	-0,01; 0,11	2,11	0,82; 5,45
Perampanel 12mg/Tag		121	23	19,0		5,09	1,99; 12,97	0,15	0,07; 0,22	4,31	1,82; 10,23
Placebo		136	6	4,4							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	172	5	2,9	SAS	0,76	0,24; 2,45	-0,01	-0,05; 0,03	0,77	0,25; 2,38
Perampanel 8mg/Tag		169	12	7,1		1,94	0,75; 5,06	0,03	-0,01; 0,08	1,88	0,76; 4,66
Placebo		185	7	3,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei acht Patienten (6,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei neun Patienten (6,8%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 26 Patienten (19,4%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 1,02 [95%-KI: 0,41; 2,57] und 2,93 [95%-KI: 1,38; 6,23] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei sechs Patienten (4,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 12 Patienten (9,3%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 23 Patienten (19,0%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 2,11 [95%-KI: 0,82; 5,45] und 4,31 [95%-KI: 1,82; 10,23] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei sieben Patienten (3,8%) aus der Placebo-Gruppe, bei fünf Patienten (2,9%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 12 Patienten (7,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 0,77 [95%-KI: 0,25; 2,38] und 1,88 [95%-KI: 0,76; 4,66] für 8mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	431	33	7,7	SAS	1,66	0,95; 2,92	0,03	-0,00; 0,06	1,61	0,95; 2,74
Perampanel, alle Dosierungen		858	87	10,1		2,26	1,38; 3,70	0,05	0,03; 0,08	2,13	1,34; 3,39
Placebo		442	21	4,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

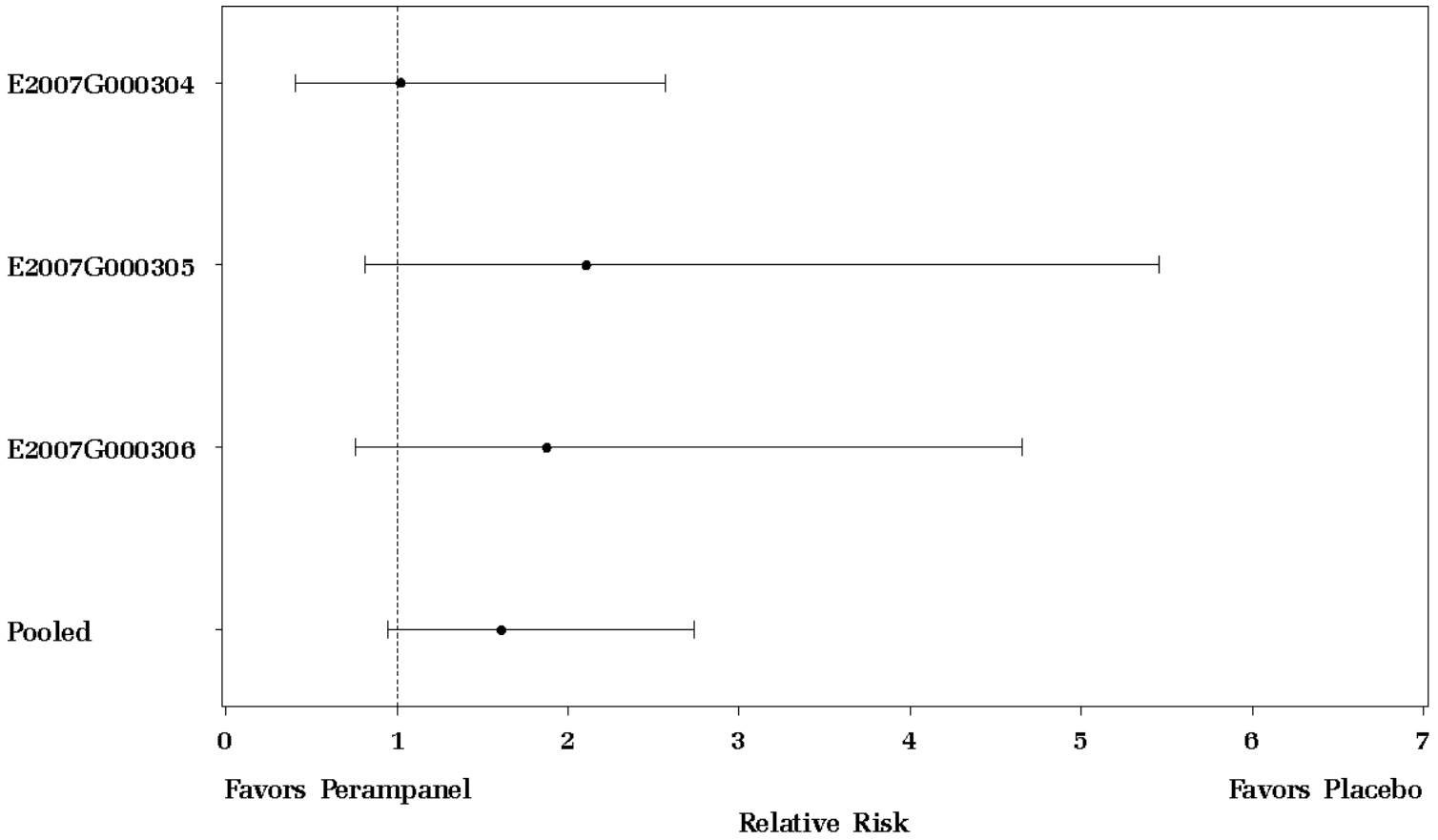

Abbildung 51: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

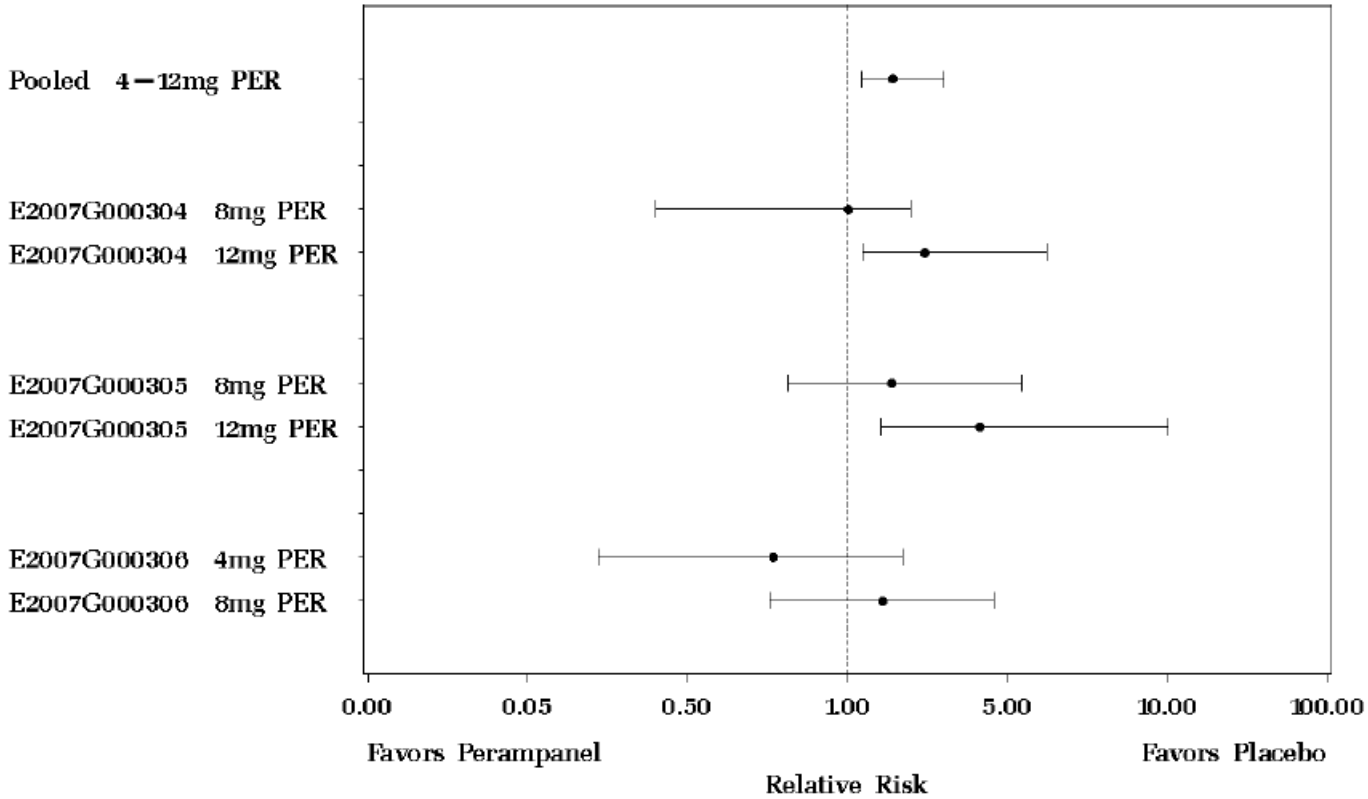

Abbildung 52: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 33 Patienten (7,7%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 1,61 [95%-KI: 0,95; 2,74]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 87 Patienten (10,1%), die mit Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Placebo beträgt 2,13 [95%-KI: 1,34; 3,39]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	99	8	8,1	SAS	1,04	0,36; 3,00	0,00	-0,07; 0,08	1,04	0,39; 2,75
Perampanel 12mg/Tag		105	20	19,0		2,79	1,12; 6,95	0,11	0,02; 0,21	2,45	1,09; 5,52
Placebo		90	7	7,8							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	101	9	8,9	SAS	2,32	0,69; 7,81	0,05	-0,02; 0,12	2,21	0,70; 6,93
Perampanel 12mg/Tag		95	20	21,1		6,33	2,08; 19,32	0,17	0,08; 0,26	5,21	1,85; 14,68
Placebo		99	4	4,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	137	3	2,2	SAS	0,50	0,12; 2,04	-0,02	-0,06; 0,02	0,51	0,13; 2,00
Perampanel 8mg/Tag		129	9	7,0		1,68	0,58; 4,84	0,03	-0,03; 0,08	1,63	0,60; 4,45
Placebo		140	6	4,3							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien waren UEs der Grund für den Abbruch der Studie bei sieben Patienten (7,8%) aus der Placebo-Gruppe, bei acht Patienten (8,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 20 Patienten (19,0%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 1,04 [95%-KI: 0,39; 2,75] und 2,45 [95%-KI: 1,09; 5,52] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien waren UEs der Grund für den Abbruch der Studie bei vier Patienten (4,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei neun Patienten (8,9%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 20 Patienten (21,1%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 2,21 [95%-KI: 0,70; 6,93] und 5,21 [95%-KI: 1,85; 14,68] für 12mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien waren UEs der Grund für den Abbruch der Studie bei sechs Patienten (4,3%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,2%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei neun Patienten (7,0%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,13; 2,00] und 1,63 [95%-KI: 0,60; 4,45] für 8mg/Tag Perampanel. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	329	26	7,9	SAS	1,57	0,84; 2,96	0,03	-0,01; 0,07	1,53	0,85; 2,76
Perampanel, alle Dosierungen		666	69	10,4		2,12	1,23; 3,67	0,05	0,02; 0,09	2,01	1,20; 3,35
Placebo		329	17	5,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

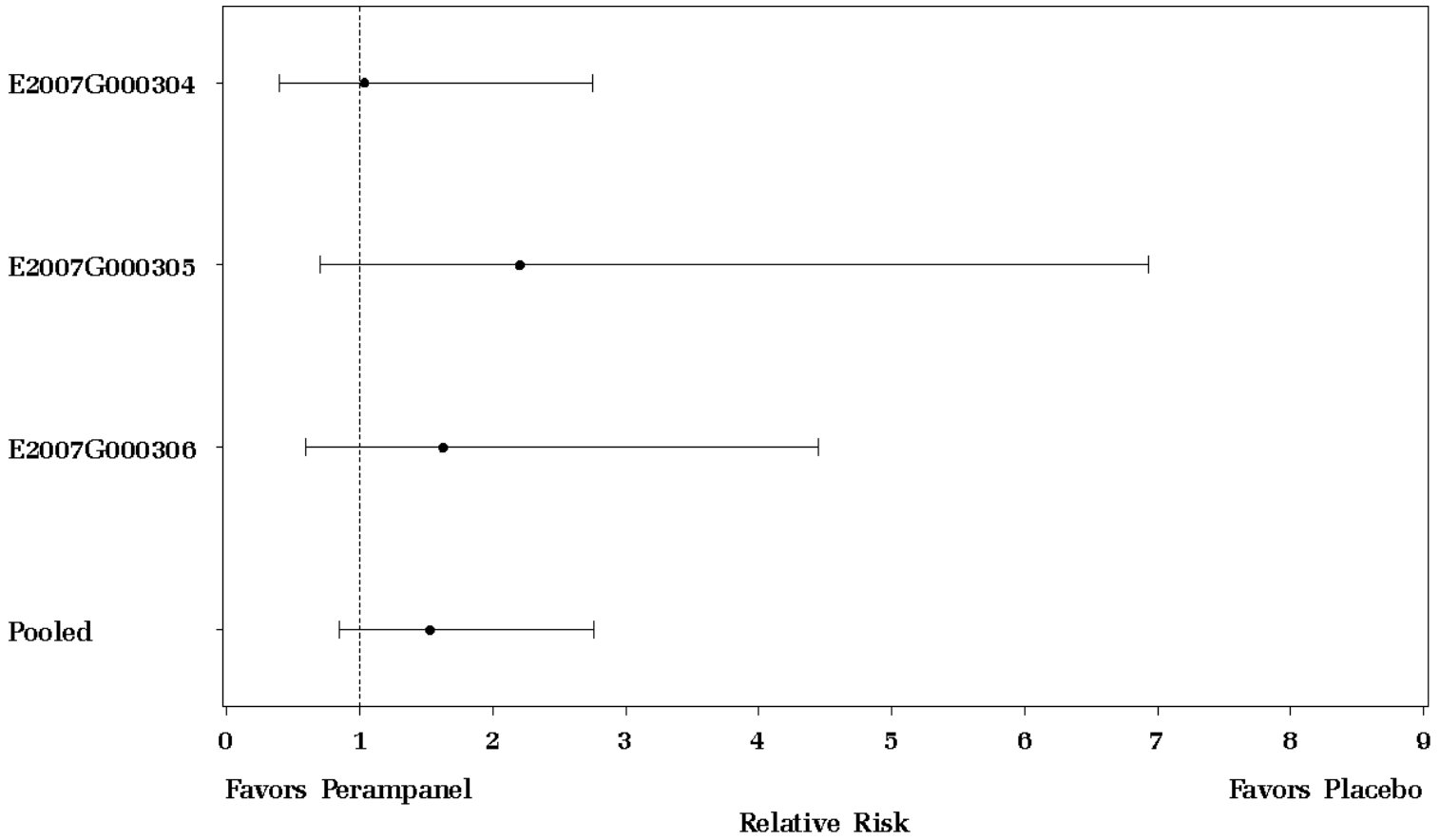

Abbildung 53: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

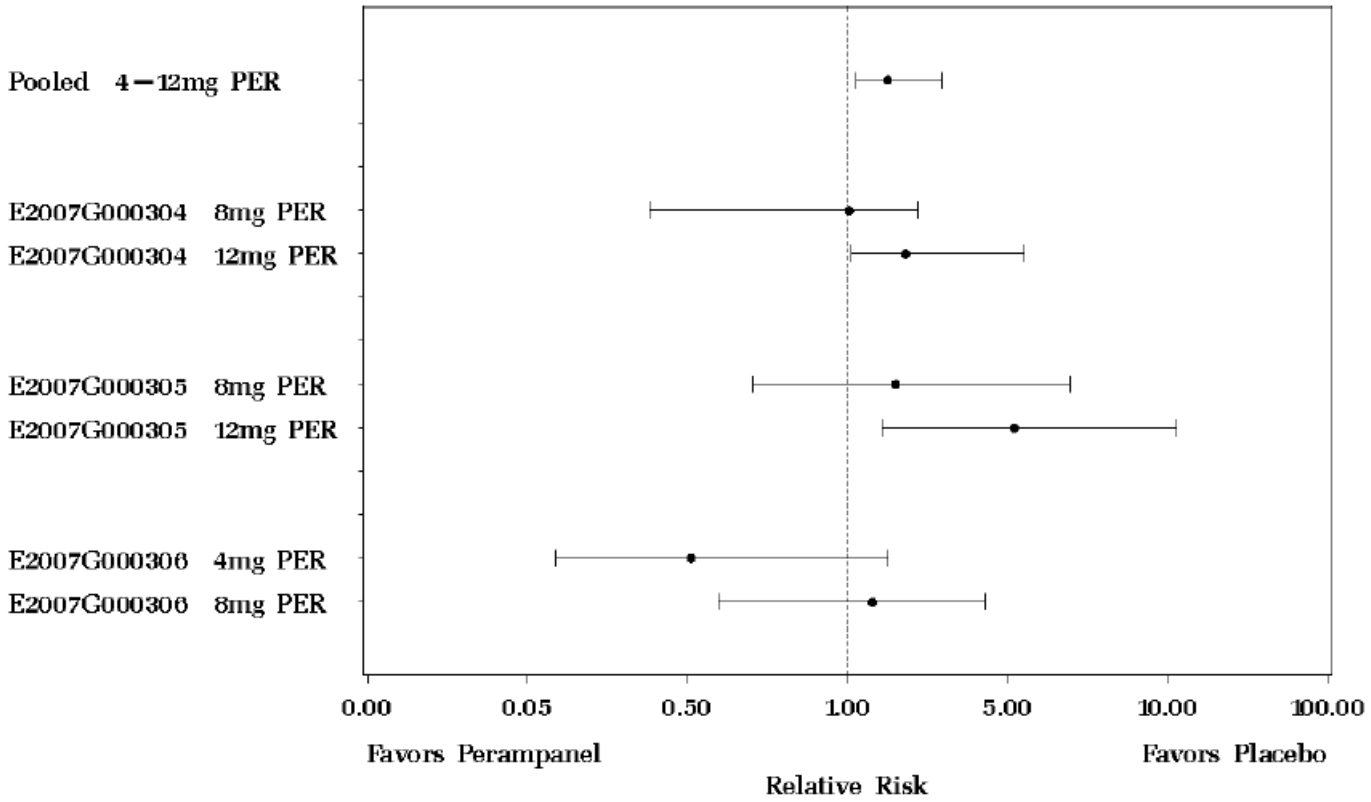

Abbildung 54: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien brachen aufgrund von UEs insgesamt 26 Patienten (7,9%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 1,53 [95%-KI: 0,85; 2,76]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien brachen aufgrund von UEs insgesamt 69 Patienten (10,4%), die mit Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Placebo beträgt 2,01 [95%-KI: 1,20; 3,35]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate),gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	293	26	8,9	SAS	1,84	0,94; 3,61	0,04	-0,00; 0,08	1,77	0,94; 3,32
Perampanel, alle Dosierungen		576	62	10,8		2,28	1,25; 4,15	0,06	0,02; 0,09	2,15	1,22; 3,76
Placebo		279	14	5,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse brachen aufgrund von UEs insgesamt 26 Patienten (8,9%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Placebo beträgt 1,77 [95%-KI: 0,94; 3,32]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse brachen aufgrund von UEs insgesamt 62 Patienten (10,8%), die mit Perampanel behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Placebo beträgt 2,15 [95%-KI: 1,22; 3,76]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs, die zu einem Studienabbruch führten:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten der über alle Dosierungen hinweg gepoolter Perampanel Behandlungsgruppe (RR=2,13; 95%-KI: 1,34; 3,39) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei der 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (RR=1,61; 95%-KI: 0,95; 2,74). Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten der über alle Dosierungen hinweg gepoolter Perampanel Behandlungsgruppe (RR=2,01; 95%-KI: 1,20; 3,35) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei der 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe (RR=1,53; 95%-KI: 0,85; 2,76). Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit denErgebnissen des RR konsistent.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

- Zusätzlich muss an der Stelle sowohl für die Betrachtung des Nutzens als auch für die Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angemerkt werden, dass der hohe Anteil an Studienabbrechern in der über alle Dosierungen hinweg gepoolten Perampanel Behandlungsgruppe, der zum großen Teil durch die Patienten unter Therapie mit 12mg/Tag Perampanel sind, nicht unerwartet ist. Die 12mg/Tag Dosierung stellt gemäß der gültigen Fachinformation das obere Ende der nachweislich wirksamen Perampanel Dosierungen dar. Die Behandlung der Epilepsie ist stark patientenindividuell und muss sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Der behandelnde Arzt muss die Dosis für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegebenen Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch werden Patienten möglicherweise andere Dosierungen zugeteilt als dies im klinischen Alltag der Fall wäre. Außerdem erfolgt die Dosistitration im klinischen Alltag patientenindividuell und wird nicht in einem strengen einwöchigen Verfahren durchgeführt. Auch bei anderen Wirkstoffen konnte gezeigt werden, dass durch die patientenindividuelle Dosistitration im klinischen Alltag eine im Vergleich zu den jeweiligen klinischen Studien deutlich geringere Rate an UE-bedingten Studienabbrüchen auftrat (Perucca et al. 2000).

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – RCT

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

Tabelle 4-175: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	133	50	37,6	SAS	5,47	2,74; 10,93	0,28	0,18; 0,37	3,79	2,12; 6,77
Perampanel 12mg/Tag		134	51	38,1		5,58	2,80; 11,13	0,28	0,18; 0,38	3,84	2,15; 6,85
Placebo		121	12	9,9							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	129	42	32,6	SAS	6,08	2,90; 12,77	0,25	0,16; 0,34	4,43	2,32; 8,45
Perampanel 12mg/Tag		121	58	47,9		11,60	5,56; 24,22	0,41	0,31; 0,51	6,52	3,49; 12,18
Placebo		136	10	7,4							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	172	28	16,3	SAS	1,80	0,96; 3,40	0,07	-0,00; 0,14	1,67	0,96; 2,91
Perampanel 8mg/Tag		169	45	26,6		3,37	1,86; 6,10	0,17	0,09; 0,25	2,74	1,65; 4,54
Placebo		185	18	9,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

Das UE Schwindel trat bei 12 Patienten (9,9%) aus der Placebo-Gruppe, bei 50 Patienten (37,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 51 Patienten (38,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,79 [95%-KI: 2,12; 6,77] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,84 [95%-KI: 2,15; 6,85] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Schwindel trat bei 10 Patienten (7,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 42 Patienten (32,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 58 Patienten (47,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,43 [95%-KI: 2,32; 8,45] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 6,52 [95%-KI: 3,49; 12,18] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Schwindel trat bei 18 Patienten (9,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei 28 Patienten (16,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 45 Patienten (26,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,67 [95%-KI: 0,96; 2,91] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,74 [95%-KI: 1,65; 4,54] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	431	137	31,8	SAS	4,68	3,19; 6,87	0,23	0,18; 0,28	3,51	2,53; 4,87
Perampanel, alle Dosierungen		858	274	31,9		4,72	3,31; 6,73	0,23	0,19; 0,27	3,53	2,58; 4,82
Placebo		442	40	9,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

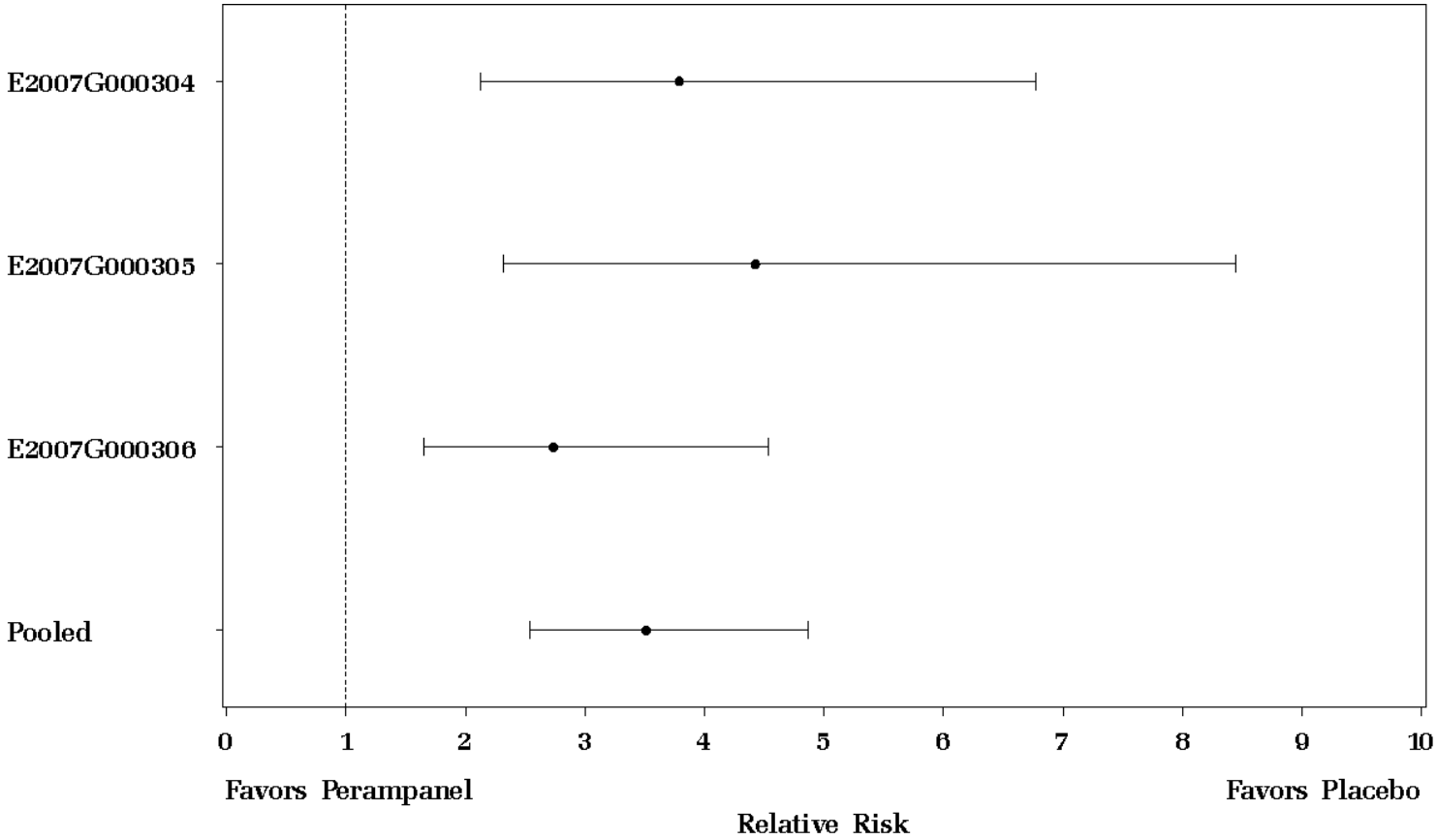

Abbildung 55: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

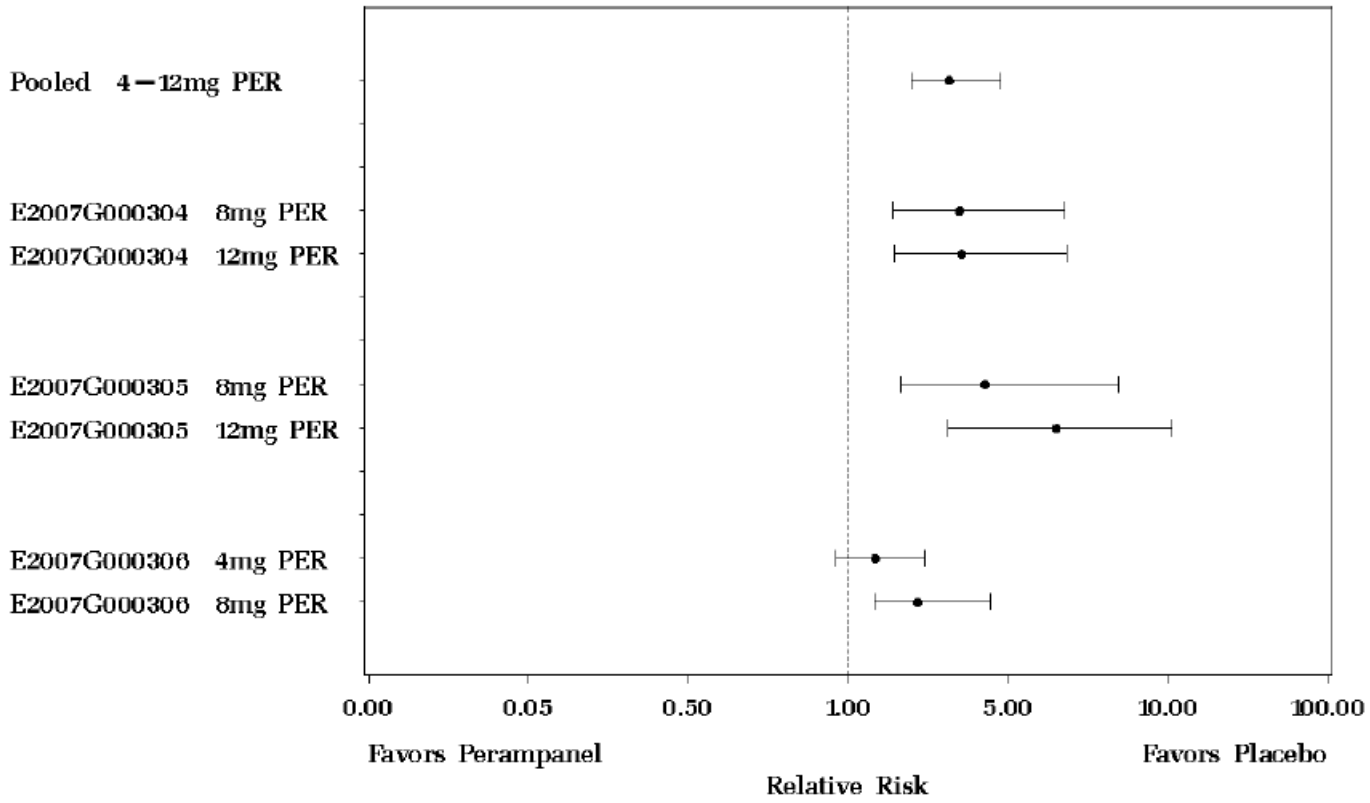

Abbildung 56: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 137 Patienten (31,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,51 [95%-KI: 2,53; 4,87]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 274 Patienten (31,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	99	36	36,4	SAS	4,57	2,11; 9,92	0,25	0,14; 0,37	3,27	1,73; 6,21
Perampanel 12mg/Tag		105	39	37,1		4,73	2,19; 10,18	0,26	0,15; 0,37	3,34	1,77; 6,31
Placebo		90	10	11,1							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	101	29	28,7	SAS	5,29	2,19; 12,78	0,22	0,11; 0,32	4,06	1,87; 8,84
Perampanel 12mg/Tag		95	47	49,5		12,87	5,41; 30,64	0,42	0,31; 0,54	7,00	3,33; 14,70
Placebo		99	7	7,1							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	137	23	16,8	SAS	1,82	0,89; 3,70	0,07	-0,01; 0,15	1,68	0,90; 3,12
Perampanel 8mg/Tag		129	35	27,1		3,35	1,71; 6,58	0,17	0,08; 0,26	2,71	1,53; 4,81
Placebo		140	14	10,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Schwindel bei 10 Patienten (11,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei 36 Patienten (36,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 39 Patienten (37,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,27 [95%-KI: 1,73; 6,21] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,34 [95%-KI: 1,77; 6,31] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Schwindel bei sieben Patienten (7,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei 29 Patienten (28,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 47 Patienten (49,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,06 [95%-KI: 1,87; 8,84] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 7,00 [95%-KI: 3,33; 14,70] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Schwindel bei 14 Patienten (10,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei 23 Patienten (16,8%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 35 Patienten (27,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,68 [95%-KI: 0,90; 3,12] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,71 [95%-KI: 1,53; 4,81] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	329	100	30,4	SAS	4,20	2,71; 6,51	0,21	0,15; 0,27	3,23	2,22; 4,68
Perampanel, alle Dosierungen		666	209	31,4		4,40	2,93; 6,59	0,22	0,17; 0,27	3,33	2,34; 4,74
Placebo		329	31	9,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

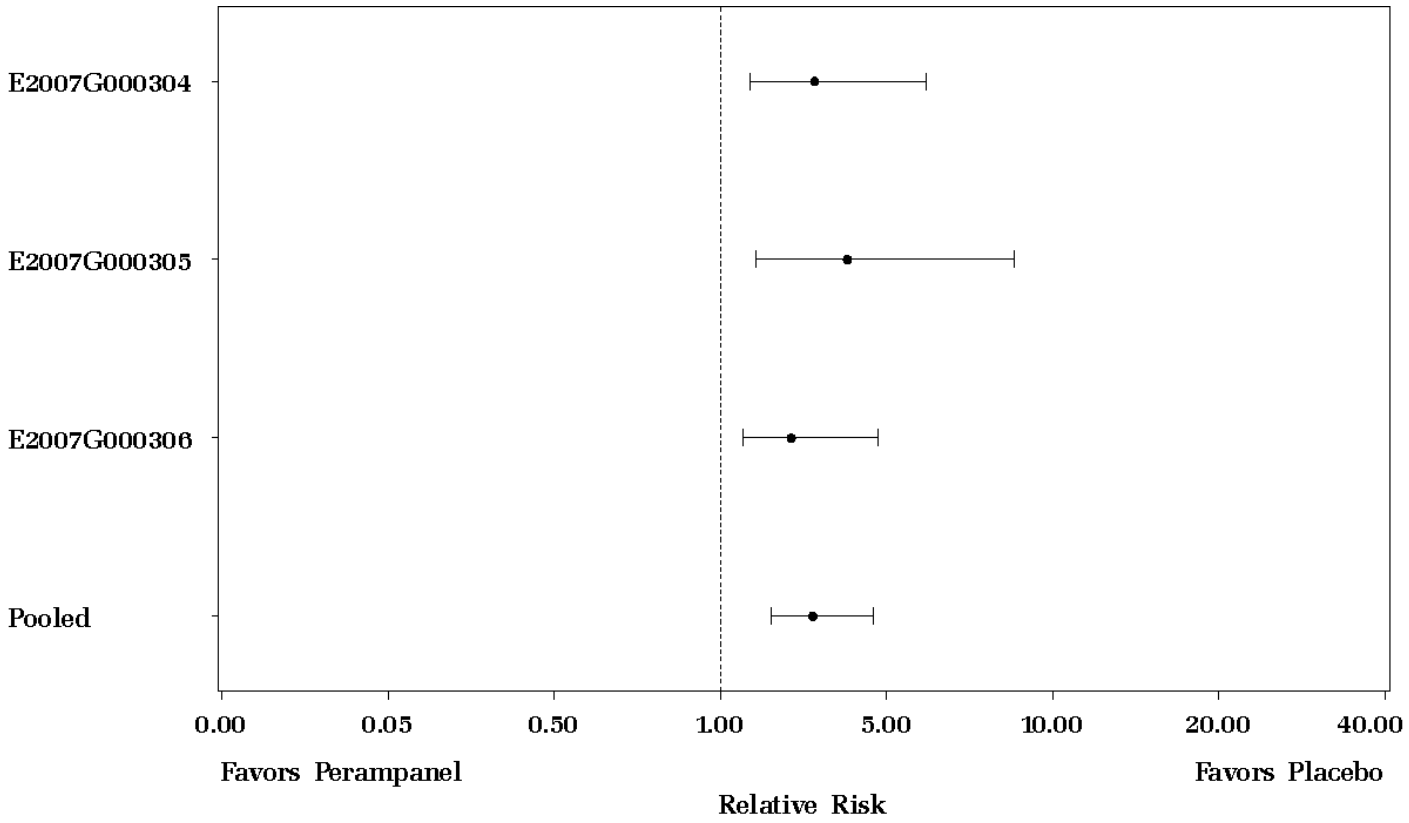

Abbildung 57: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

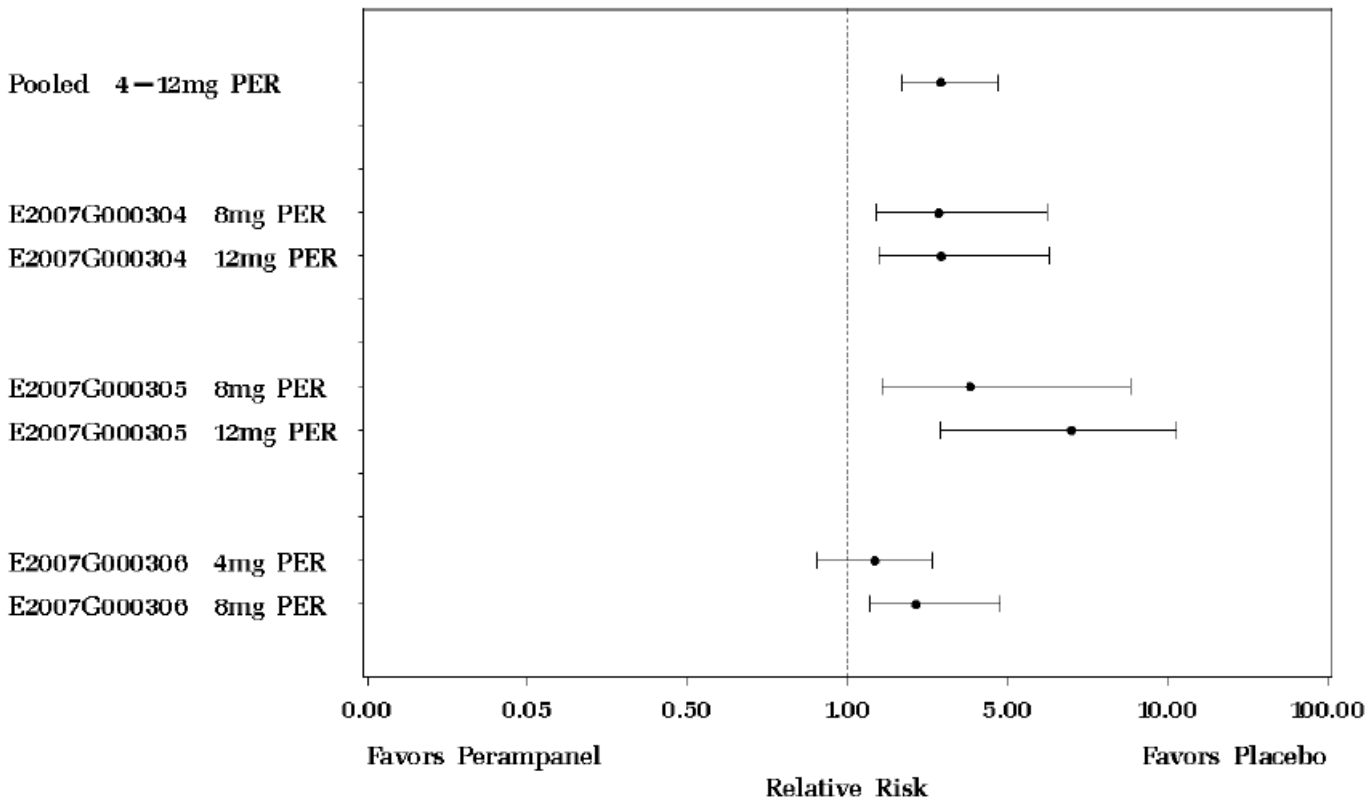

Abbildung 58: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Schwindel bei 100 Patienten (30,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,23 [95%-KI: 2,22; 4,68]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Schwindel bei 209 Patienten (31,4%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,33 [95%-KI: 2,34; 4,74]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Tabelle 4-181: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Leichtes UE Schwindel %**	**Moderate UE Schwindel %**	**Schweres UE Schwindel %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
4mg/Tag Perampanel	137	23 (16,8)	18 (13,1)	4 (2,9)	1 (<1)
8mg/Tag Perampanel	329	100 (30,4)	64 (19,5)	22 (6,7)	14 (4,3)
12mg/Tag Perampanel	200	86 (43,0)	45 (22,5)	34 (17,0)	7 (3,5)
Placebo	329	31 (9,4)	21 (6,4)	9 (2,7)	1 (<1)
Perampanel alle Dosierungen	666	209 (31,4)	127 (19,1)	60 (9,0)	22 (3,3)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Schwindel kann man erkennen, dass die überwiegende Mehrheit der Fälle mit dem UE Schwindel als leicht oder moderat klassifiziert wurden. Insgesamt gab es bei allen Perampanel Dosierungen unter 666 Patienten 22 Fälle mit dem UE Schwindel, die als schwer eingestuft wurden.

Tabelle 4-182: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Studienabbruch %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
4mg/Tag Perampanel	137	23 (16,8)	0
8mg/Tag Perampanel	329	100 (30,4)	9 (2,7)
12mg/Tag Perampanel	200	86 (43,0)	8 (4,0)
Placebo	329	31 (9,4)	3 (<1)
Perampanel alle Dosierungen	666	209 (31,4)	17 (2,6)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil des UE Schwindel, der zu einem Studienabbruch führte, liegt ebenfalls sehr niedrig. Aus der Placebo-Gruppe haben 3 Patienten (0,9%) aufgrund des UE Schwindel die Studie abgebrochen, bei 4mg/Tag Perampanel kein Patient, bei 8mg/Tag Perampanel 9 Patienten (2,7%) und bei 12mg/Tag Perampanel 8 Patienten (4,0%).

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	293	86	29,4	SAS	4,62	2,82; 7,59	0,21	0,15; 0,27	3,56	2,32; 5,47
Perampanel, alle Dosierungen		576	179	31,1		5,02	3,16; 7,96	0,23	0,18; 0,28	3,77	2,50; 5,68
Placebo		279	23	8,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Schwindel bei 86 Patienten (29,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,56 [95%-KI: 2,32; 5,47]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Schwindel bei 179 Patienten (31,1%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,77 [95%-KI: 2,50; 5,68]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Schwindel

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Schwindel unter Perampanel bei bis zu 31,9% (n=274) in über alle Dosierungen gepoolter Behandlungsgruppe und bei 9,0% (n=40) in der Placebo-Gruppe auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Schwindel bei 31,8% (n=137) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 3,51 [95%-KI: 2,53; 4,87]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Schwindel unter Perampanel bei bis zu 31,4% (n=209) in über alle Dosierungen gepoolter Behandlungsgruppe und bei 9,4% (n=31) in der Placebo-Gruppe auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Schwindel bei 30,4% (n=100) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 3,33 [95%-KI: 2,34; 4,74] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 3,23 [95%-KI: 2,22; 4,68]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Schwindel zeigte sich außerdem, dass das UE Schwindel bei 90% der Fälle leicht (61%) oder moderat (29%) ausgeprägt war. Von den insgesamt 209 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Schwindel unter Perampanel brachen 17 Teilnehmer die Studie aufgrund dieses UEs ab, dies entspricht 2,6% aller Patienten, die Perampanel in einer wirksamen Dosierung bekamen.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – RCT

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

Tabelle 4-184: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	133	24	18,0	SAS	1,44	0,73; 2,87	0,05	-0,04; 0,14	1,36	0,76; 2,44
Perampanel 12mg/Tag		134	23	17,2		1,36	0,68; 2,72	0,04	-0,05; 0,13	1,30	0,72; 2,34
Placebo		121	16	13,2							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	129	16	12,4	SAS	4,67	1,52; 14,38	0,09	0,03; 0,16	4,22	1,45; 12,28
Perampanel 12mg/Tag		121	22	18,2		7,33	2,45; 21,96	0,15	0,08; 0,23	6,18	2,19; 17,43
Placebo		136	4	2,9							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	172	16	9,3	SAS	1,48	0,68; 3,22	0,03	-0,03; 0,08	1,43	0,70; 2,94
Perampanel 8mg/Tag		169	27	16,0		2,74	1,34; 5,61	0,09	0,03; 0,16	2,46	1,29; 4,70
Placebo		185	12	6,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

Das UE Somnolenz trat bei 16 Patienten (13,2%) aus der Placebo-Gruppe, bei 24 Patienten (18,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 23 Patienten (17,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,36 [95%-KI: 0,76; 2,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,30 [95%-KI: 0,72; 2,34] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Somnolenz trat bei vier Patienten (2,9%) aus der Placebo-Gruppe, bei 16 Patienten (12,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 22 Patienten (18,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,22 [95%-KI: 1,45; 12,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 6,18 [95%-KI: 2,19; 17,43] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Somnolenz trat bei 12 Patienten (6,5%) aus der Placebo-Gruppe, bei 16 Patienten (9,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 27 Patienten (16,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,43 [95%-KI: 0,70; 2,94] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,46 [95%-KI: 1,29; 4,70] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	431	67	15,5	SAS	2,36	1,51; 3,68	0,08	0,04; 0,12	2,15	1,44; 3,20
Perampanel, alle Dosierungen		858	128	14,9		2,25	1,50; 3,37	0,08	0,04; 0,11	2,06	1,42; 2,98
Placebo		442	32	7,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

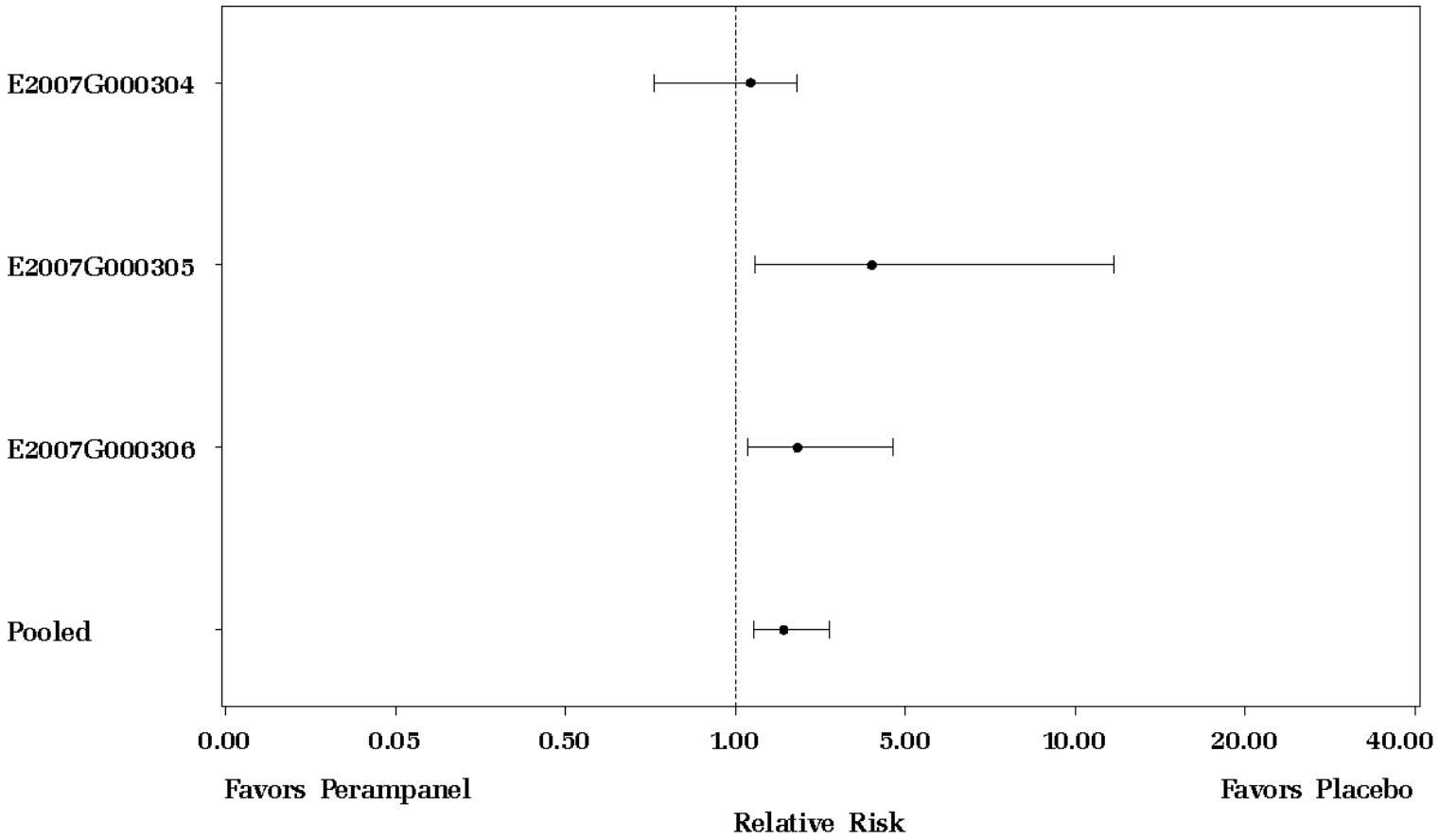

Abbildung 59: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

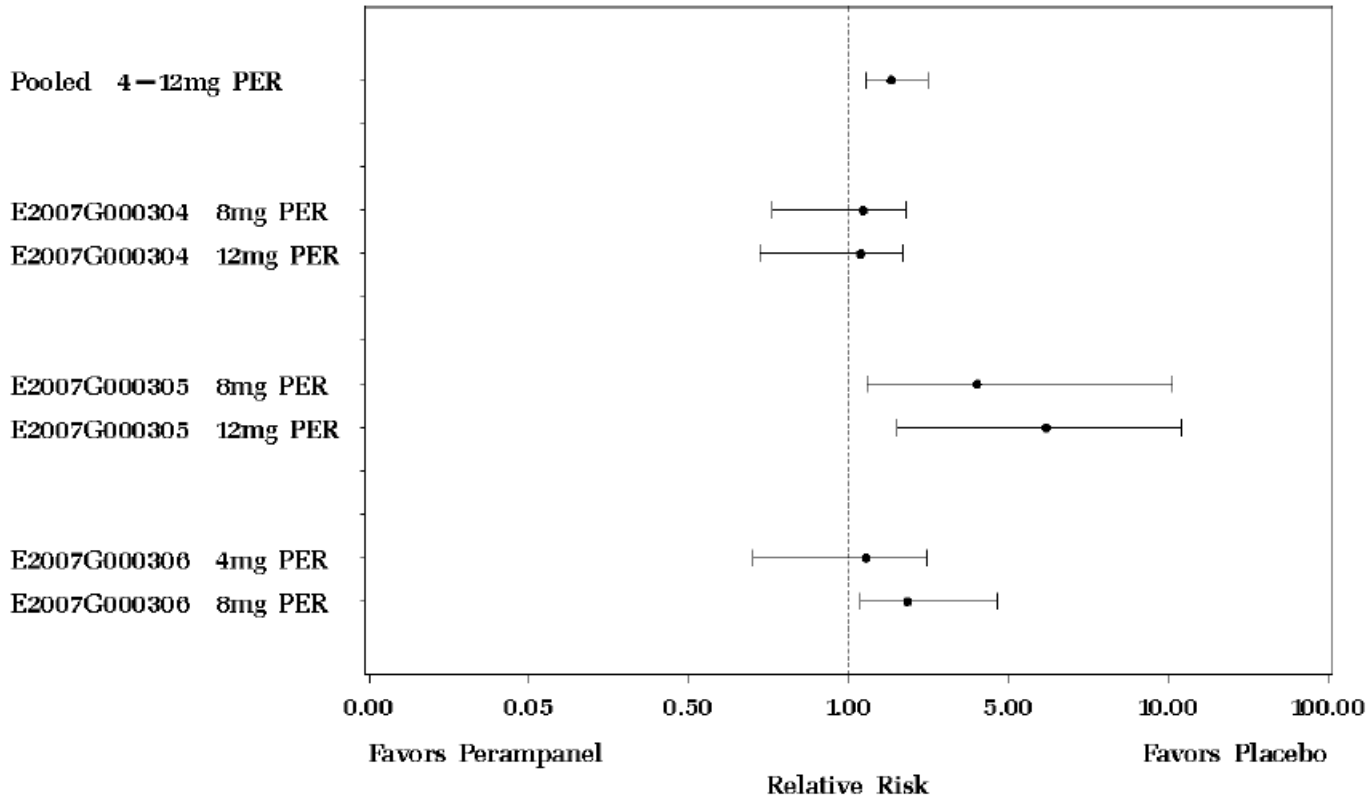

Abbildung 60: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 67 Patienten (15,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 2,15 [95%-KI: 1,44; 3,20]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 128 Patienten (14,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	99	17	17,2	SAS	1,23	0,56; 2,70	0,03	-0,08; 0,13	1,19	0,61; 2,31
Perampanel 12mg/Tag		105	17	16,2		1,14	0,52; 2,51	0,02	-0,08; 0,12	1,12	0,58; 2,18
Placebo		90	13	14,4							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	101	10	9,9	SAS	3,52	0,94; 13,19	0,07	0,00; 0,14	3,27	0,93; 11,52
Perampanel 12mg/Tag		95	19	20,0		8,00	2,28; 28,04	0,17	0,08; 0,26	6,60	2,02; 21,58
Placebo		99	3	3,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	137	15	10,9	SAS	1,60	0,69; 3,69	0,04	-0,03; 0,11	1,53	0,71; 3,29
Perampanel 8mg/Tag		129	23	17,8		2,82	1,29; 6,19	0,11	0,03; 0,19	2,50	1,24; 5,04
Placebo		140	10	7,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Somnolenz bei 13 Patienten (14,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 17 Patienten (17,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 17 Patienten (16,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,19 [95%-KI: 0,61; 2,31] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,12 [95%-KI: 0,58; 2,18] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Somnolenz bei drei Patienten (3,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei 10 Patienten (9,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 19 Patienten (20,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,27 [95%-KI: 0,93; 11,52] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 6,60 [95%-KI: 2,02; 21,58] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo und der RD in 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo, die 0,07 [95%-KI: 0,00; 0,14] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über null.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Somnolenz bei 10 Patienten (7,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei 15 Patienten (10,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 23 Patienten (17,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,53 [95%-KI: 0,71; 3,29] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,50 [95%-KI: 1,24; 5,04] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	329	50	15,2	SAS	2,09	1,27; 3,45	0,07	0,02; 0,12	1,92	1,23; 3,01
Perampanel, alle Dosierungen		666	101	15,2		2,08	1,32; 3,28	0,07	0,03; 0,11	1,92	1,27; 2,89
Placebo		329	26	7,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

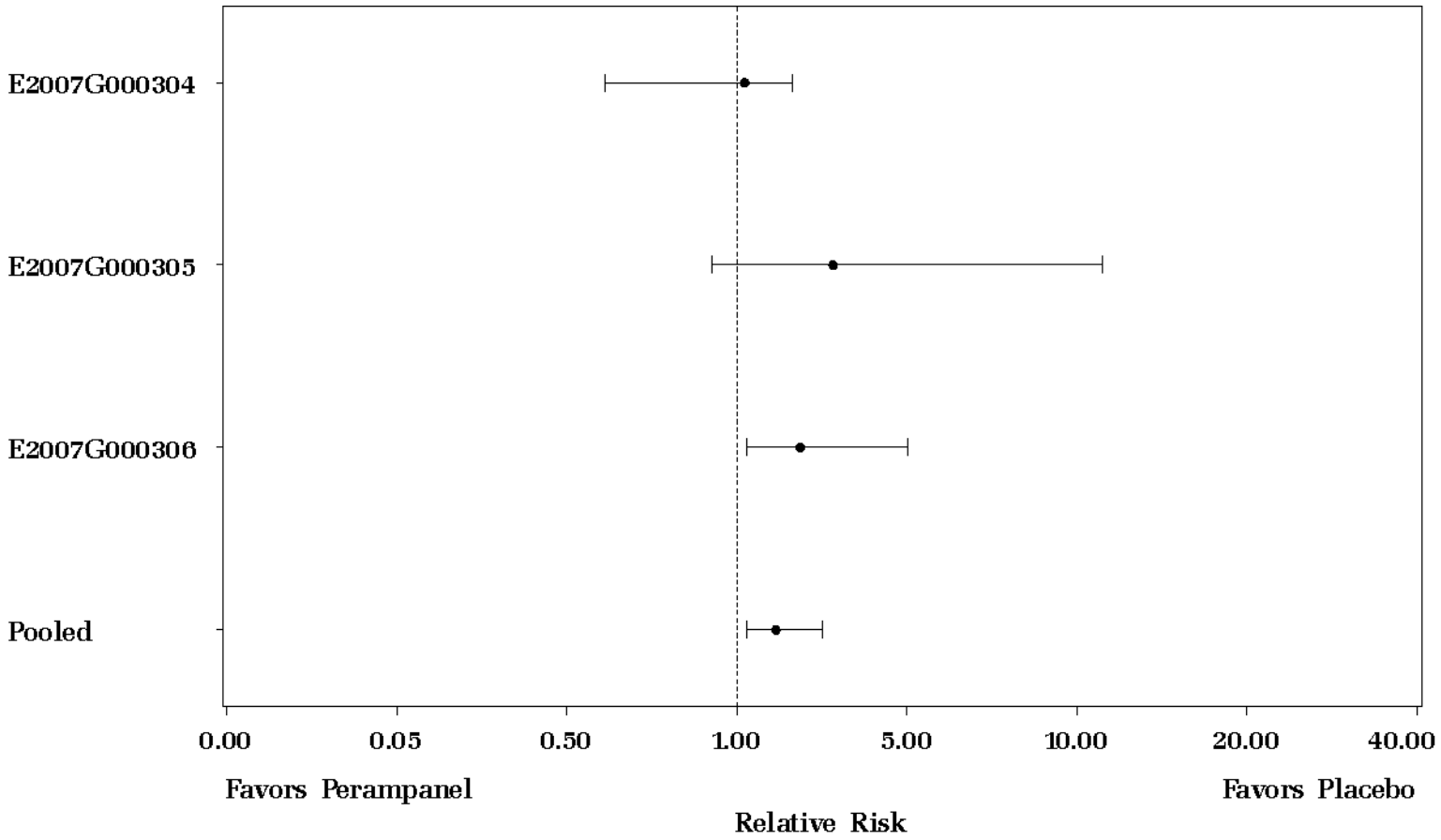

Abbildung 61: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

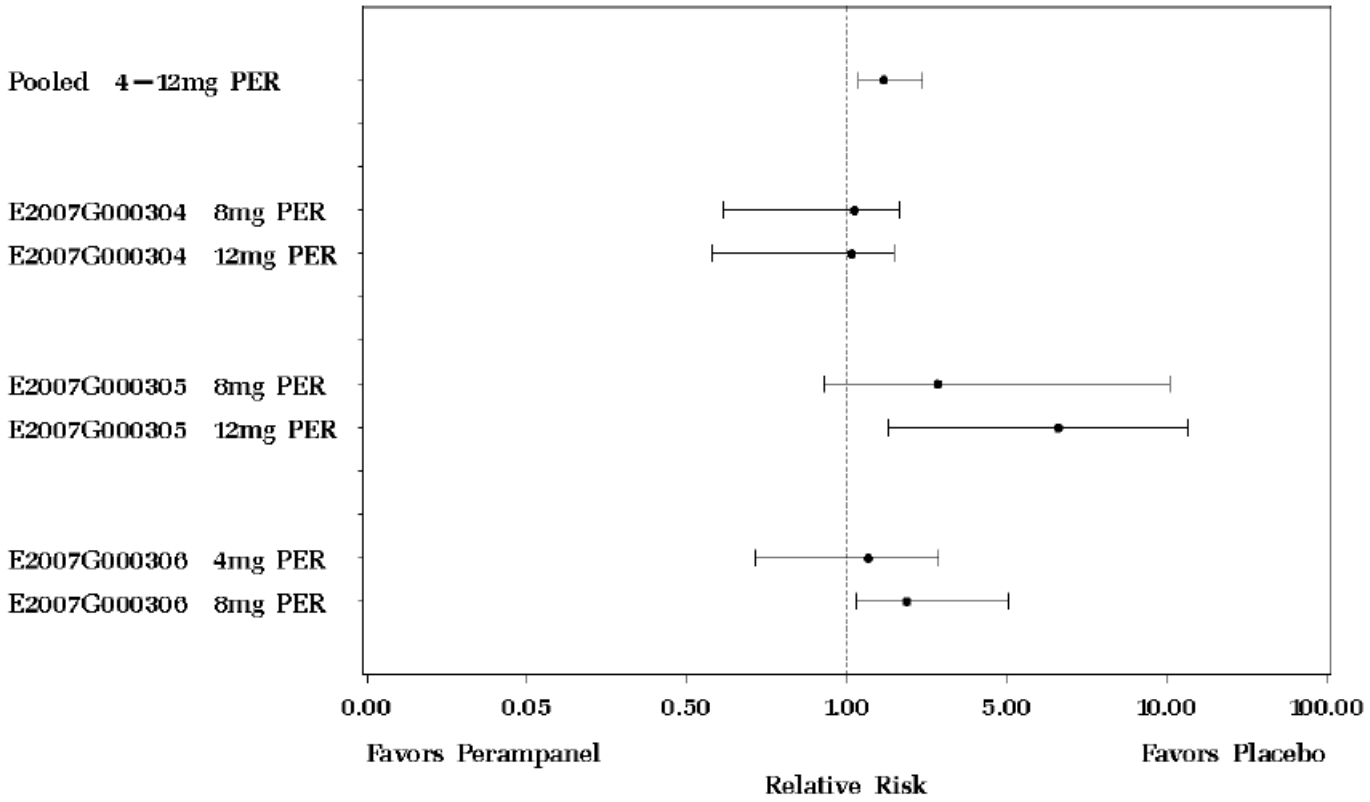

Abbildung 62: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Somnolenz bei 50 Patienten (15,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,92 [95%-KI: 1,23; 3,01]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Somnolenz bei 101 Patienten (15,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,92 [95%-KI: 1,27; 2,89]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Tabelle 4-190: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Leichtes UE Somnolenz %**	**Moderate UE Somnolenz %**	**Schweres UE Somnolenz %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
4mg/Tag Perampanel	137	15 (10,9)	14 (10,2)	1 (<1)	0
8mg/Tag Perampanel	329	50 (15,2)	35 (10,6)	12 (3,6)	3 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	36 (18,0)	23 (11,5)	11 (5,5)	2 (1.0)
Placebo	329	26 (7,9)	24 (7,3)	2 (<1)	0
Perampanel alle Dosierungen	666	101 (15,2)	72 (10,8)	24 (3,6)	5 (<1)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Somnolenz kann man erkennen, dass die überwiegende Mehrheit der Fälle mit dem UE Somnolenz als leicht oder moderat klassifiziert wurden. Insgesamt gab es bei allen Perampanel Dosierungen unter 666 Patienten 5 Fälle mit dem UE Somnolenz, die als schwer eingestuft wurden.

Tabelle 4-191: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Studienabbruch %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
4mg/Tag Perampanel	137	15 (10,9)	0
8mg/Tag Perampanel	329	50 (15,2)	2 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	36 (18,0)	6 (3,0)
Placebo	329	26 (7,9)	1 (<1)
Perampanel alle Dosierungen	666	101 (15,2)	8 (1,2)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil des UE Somnolnenz, der zu einem Studienabbruch führte, liegt ebenfalls sehr niedrig. Aus der Placebo-Gruppe hat 1 Patient (0,3%) aufgrund des UE Somnolenz die Studie abgebrochen, bei 4mg/Tag Perampanel kein Patient, bei 8mg/Tag Perampanel 2 Patienten (0,6%) und bei 12mg/Tag Perampanel 6 Patienten (3,0%).

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	293	45	15,4	SAS	2,35	1,35; 4,09	0,08	0,03; 0,13	2,14	1,30; 3,53
Perampanel, alle Dosierungen		576	88	15,3		2,34	1,40; 3,88	0,08	0,04; 0,12	2,13	1,34; 3,39
Placebo		279	20	7,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Somnolenz bei 45 Patienten (15,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 2,14 [95%-KI: 1,30; 3,53]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Somnolenz bei 88 Patienten (15,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,13 [95%-KI: 1,34; 3,39]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Somnolenz

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Somnolenz unter Perampanel bei bis zu 15,5% (n=67; 8mg/Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 7,2% (n=32) auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Somnolenz bei 14,9% (n=128) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 2,15 [95%-KI: 1,44; 3,20] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Somnolenz unter Perampanel bei 15,2% der Patienten sowohl in der gepoolten Dosierung 8mg/Tag (n=50) als auch in der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel Behandlungsgruppe (n=101) auftrat. In der Placebo-Gruppe trat das UE Somnolenz bei 7,9% (n=26) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,92 [95%-KI: 1,23; 3,01] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 1,92 [95%-KI: 1,27; 2,89] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Somnolenz zeigte sich außerdem, dass das UE Somnolenz bei 95% der Fälle leicht (71%) oder moderat (24%) ausgeprägt war. Von den insgesamt 101 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Somnolenz unter Perampanel brachen 8 Teilnehmer die Studie aufgrund dieses UEs ab, dies entspricht 1,2% aller Patienten, die Perampanel in einer wirksamen Dosierung bekamen.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse: Ataxie– RCT

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Ziel-kriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	133	8	6,0	SAS			0,06	0,02; 0,10		
Perampanel 12mg/Tag		134	16	11,9				0,12	0,06; 0,17		
Placebo		121	0	0,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	129	4	3,1	SAS			0,03	0,00; 0,06		
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1				0,04	0,01; 0,08		
Placebo		136	0	0,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	172	1	0,6	SAS			0,01	-0,01; 0,02		
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2				0,01	-0,00; 0,03		
Placebo		185	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignis

Studie 304

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei acht Patienten (6,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 16 Patienten (11,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei vier Patienten (3,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR OR und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	431	14	3,2	SAS			0,03	0,02; 0,05		
Perampanel, alle Dosierungen		858	36	4,2				0,04	0,03; 0,06		
Placebo		442	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 14 Patienten (3,2 %) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 36 Patienten (4,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	99	8	8,1	SAS			0,08	0,03; 0,13		
Perampanel 12mg/Tag		105	14	13,3				0,13	0,07; 0,20		
Placebo		90	0	0,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	101	2	2,0	SAS			0,02	-0,01; 0,05		
Perampanel 12mg/Tag		95	4	4,2				0,04	0,00; 0,08		
Placebo		99	0	0,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	137	1	0,7	SAS			0,01	-0,01; 0,02		
Perampanel 8mg/Tag		129	2	1,6				0,02	-0,01; 0,04		
Placebo		140	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereigniss

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Ataxie bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei acht Patienten (8,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 14 Patienten (13,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Ataxie bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (2,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (4,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Ataxie bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR OR und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	329	12	3,6	SAS			0,04	0,02; 0,06		
Perampanel, alle Dosierungen		666	31	4,7				0,05	0,03; 0,06		
Placebo		329	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Ataxie bei 12 Patienten (3,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Ataxie bei 31 Patienten (4,7%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Tabelle 4-199: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Leichtes UE Ataxie %**	**Moderate UE Ataxie %**	**Schweres UE Ataxie %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
4mg/Tag Perampanel	137	1 (0.7)	1 (<1)	0	0
8mg/Tag Perampanel	329	12 (3.6)	3 (<1)	8 (2.4)	1 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	18 (9.0)	9 (4.5)	7 (3.5)	2 (1.0)
Placebo	329	0.0 (0.0)	0	0	0
Perampanel alle Dosierungen	666	31 (4.7)	13 (2.0)	15 (2.3)	3 (<1)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Ataxie kann man erkennen, dass das UE Ataxie nur vereinzelt auftrat und in der Mehrheit der Fälle als leicht oder moderat klassifiziert wurde. Insgesamt gab es bei allen Perampanel Dosierungen unter 666 Patienten 3 Fälle mit dem UE Ataxie, die als schwer eingestuft wurden.

Tabelle 4-200: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N**[a]	**N mit UE**[b] **%**	**Studienabbruch %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
4mg/Tag Perampanel	137	1 (0,7)	0
8mg/Tag Perampanel	329	12 (3,6)	3 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	18 (9,0)	3 (1,5)
Placebo	329	0	0
Perampanel alle Dosierungen	666	31 (4,7)	6 (<1)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil des UE Ataxie, der zu einem Studienabbruch führte, liegt ebenfalls sehr niedrig. Aus der Placebo-Gruppe hat kein Patient aufgrund des UE Ataxie die Studie abgebrochen, bei 4mg/Tag Perampanel kein Patient, bei 8mg/Tag Perampanel 3 Patienten (0,9%) und bei 12mg/Tag Perampanel 3 Patienten (1,5%).

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate " auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate" in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	293	12	4,1	SAS			0,04	0,02; 0,06		
Perampanel, alle Dosierungen		576	26	4,5				0,05	0,03; 0,06		
Placebo		279	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Ataxie bei 12 Patienten (4,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Ataxie bei 26 Patienten (4,5%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR, OR und 95%-KI abgesehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Ataxie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Ataxie unter Perampanel bei bis zu 4,2% (n=36) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und bei 3,2% (n=14) Patienten der gepoolten Dosierung 8mg/Tag Perampanel auftrat. In der Placebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie.

- Das UE Ataxie trat in den drei pivotalen Zulassungsstudien nur unter Perampanel bei 3,2% bis 4,2% der Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen auf. Die Bewertung des Nutzens anhand von RR, OR, RD und 95%-KIs ist nicht zielführend, da in den gepoolten Placebo-Gruppen kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde.

- Die Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Ataxie unter Perampanel bei bis zu 4,7% (n=31) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und bei 3,6% (n=12) Patienten der gepoolten Dosierung 8mg/Tag Perampanel auftrat. In der Placebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie.

- Das UE Ataxie trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien in den drei pivotalen Zulassungsstudien nur unter Perampanel bei 3,6% bis 4,7% der Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen auf. Die Bewertung des Zusatznutzens anhand von RR, OR, RD und 95%-KIs ist nicht zielführend, da in den gepoolten Placebo-Gruppen kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde.

- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Ataxie zeigte sich außerdem, dass das UE Ataxie bei 90% der Fälle leicht (42%) oder moderat (48%) ausgeprägt war. Von den insgesamt 31 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Ataxie unter Perampanel brachen 6 Teilnehmer die Studie aufgrund dieses UEs ab, dies entspricht 0,9% aller Patienten, die Perampanel in einer wirksamen Dosierung bekamen.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-202: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse;

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

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

Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	133	9	6,8	SAS	1,03	0,38; 2,75	0,00	-0,06; 0,06	1,02	0,41; 2,57
Perampanel 12mg/Tag		134	8	6,0		0,90	0,33; 2,47	-0,01	-0,07; 0,05	0,90	0,35; 2,33
Placebo		121	8	6,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	129	11	8,5	SAS	2,44	0,82; 7,24	0,05	-0,01; 0,11	2,32	0,83; 6,49
Perampanel 12mg/Tag		121	12	9,9		2,88	0,99; 8,44	0,06	0,00; 0,12	2,70	0,98; 7,44
Placebo		136	5	3,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	172	5	2,9	SAS	0,76	0,24; 2,45	-0,01	-0,05; 0,03	0,77	0,25; 2,38
Perampanel 8mg/Tag		169	5	3,0		0,78	0,24; 2,49	-0,01	-0,05; 0,03	0,78	0,25; 2,42
Placebo		185	7	3,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Übelkeit trat bei acht Patienten (6,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei neun Patienten (6,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei acht Patienten (6,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,02 [95%-KI: 0,41; 2,57] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,90 [95%-KI: 0,35; 2,33] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Übelkeit trat bei fünf Patienten (3,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei 11 Patienten (8,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 12 Patienten (9,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,32 [95%-KI: 0,83; 6,49] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,70 [95%-KI: 0,98; 7,44] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR in beiden Perampanel-Gruppen versus Placebo und der RD in der 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für 12mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo, die 0,06 [95%-KI: 0,00; 0,12] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über Null.

Studie 306

Das UE Übelkeit trat bei sieben Patienten (3,8%) aus der Placebo-Gruppe, bei fünf Patienten (2,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,77 [95%-KI: 0,25; 2,38] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,78 [95%-KI: 0,25; 2,42] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	431	25	5,8	SAS	1,30	0,71; 2,38	0,01	-0,02; 0,04	1,28	0,72; 2,27
Perampanel, alle Dosierungen		858	50	5,8		1,31	0,77; 2,22	0,01	-0,01; 0,04	1,29	0,78; 2,14
Placebo		442	20	4,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

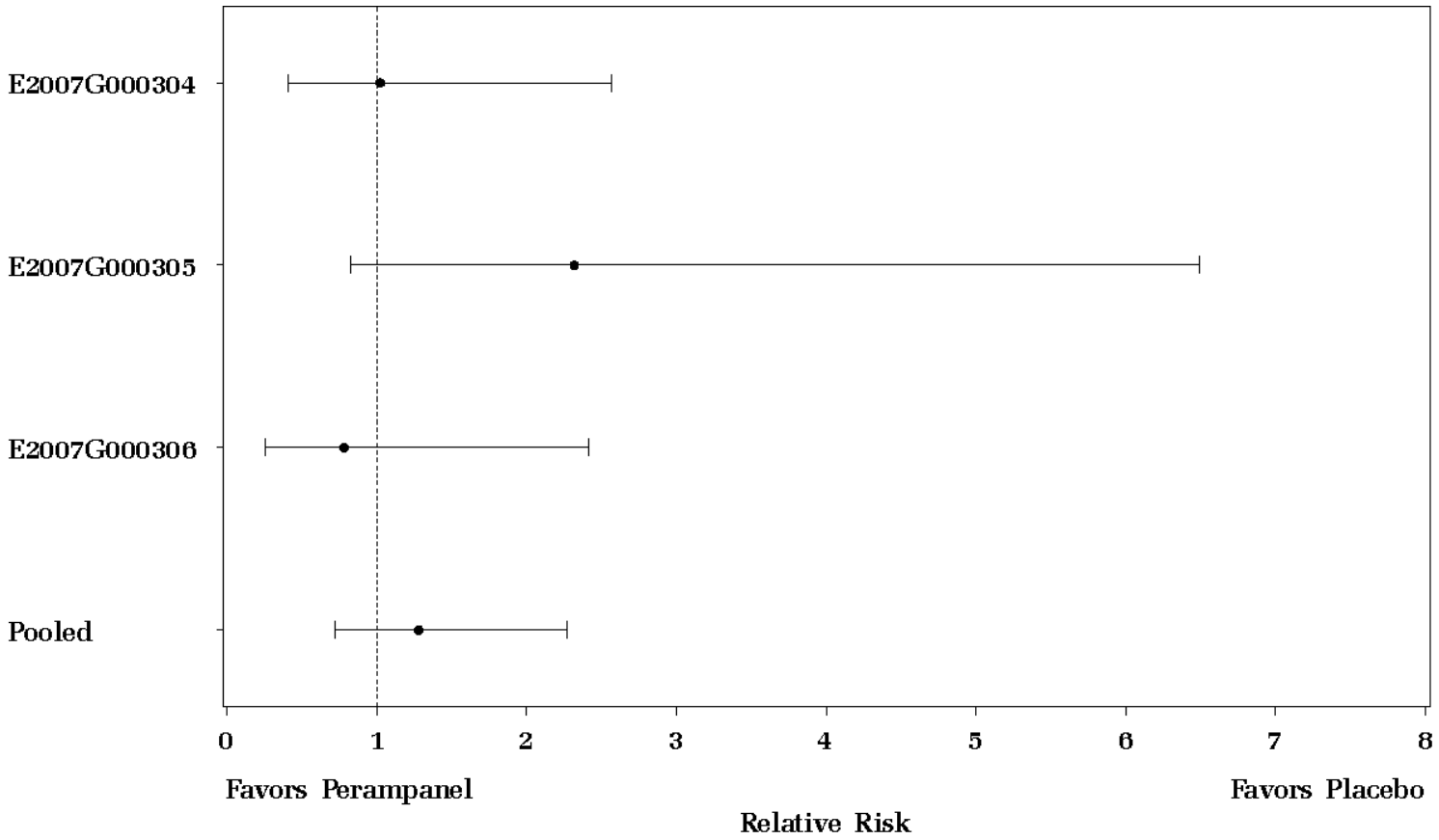

Abbildung 63: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

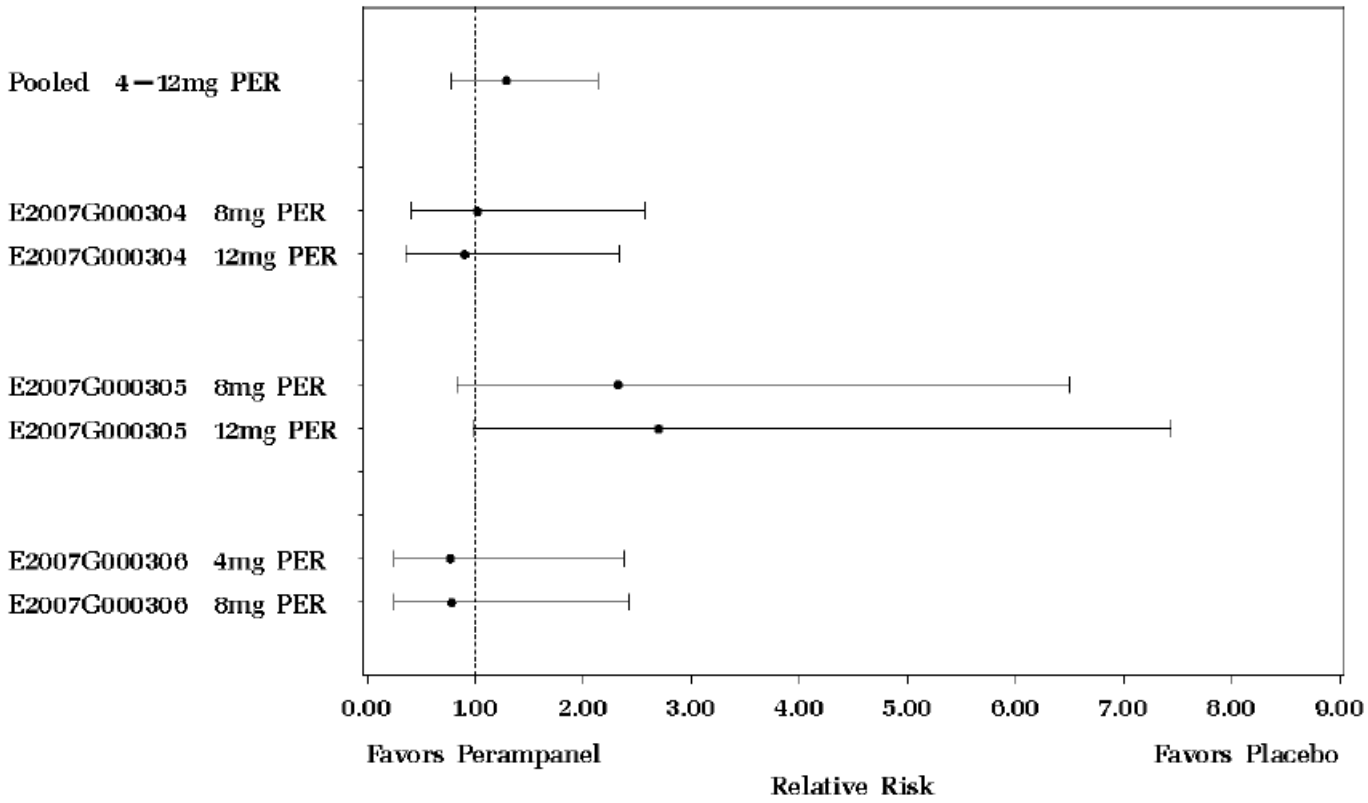

Abbildung 64: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 25 Patienten (5,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,28 [95%-KI: 0,72; 2,27]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 50 Patienten (5,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	99	8	8,0	SAS	1,49	0,47; 4,75	0,03	-0,05; 0,10	1,45	0,49; 4,28
Perampanel 12mg/Tag		105	7	6,7		1,21	0,37; 3,97	0,01	-0,06; 0,08	1,20	0,39; 3,65
Placebo		90	5	5,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	101	9	8,9	SAS	1,84	0,59; 5,70	0,04	-0,03; 0,11	1,76	0,61; 5,08
Perampanel 12mg/Tag		95	10	10,5		2,21	0,73; 6,73	0,05	-0,02; 0,13	2,08	0,74; 5,87
Placebo		99	5	5,1							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	137	3	2,2	SAS	0,60	0,14; 2,58	-0,01	-0,05; 0,03	0,61	0,15; 2,52
Perampanel 8mg/Tag		129	5	3,9		1,09	0,31; 3,85	0,00	-0,04; 0,05	1,09	0,32; 3,66
Placebo		140	5	3,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Übelkeit bei fünf Patienten (5,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei acht Patienten (8,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sieben Patienten (6,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,45 [95%-KI: 0,49; 4,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,20 [95%-KI: 0,39; 3,65] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Übelkeit bei fünf Patienten (5,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei neun Patienten (8,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 10 Patienten (10,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,76 [95%-KI: 0,61; 5,08] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,08 [95%-KI: 0,74; 5,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Übelkeit bei fünf Patienten (3,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (3,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,61 [95%-KI: 0,15; 2,52] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,32; 3,66] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	329	22	6,7	SAS	1,50	0,76; 2,95	0,02	-0,01; 0,06	1,47	0,77; 2,78
Perampanel, alle Dosierungen		666	42	6,3		1,41	0,77; 2,58	0,02	-0,01; 0,05	1,38	0,78; 2,46
Placebo		329	15	4,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

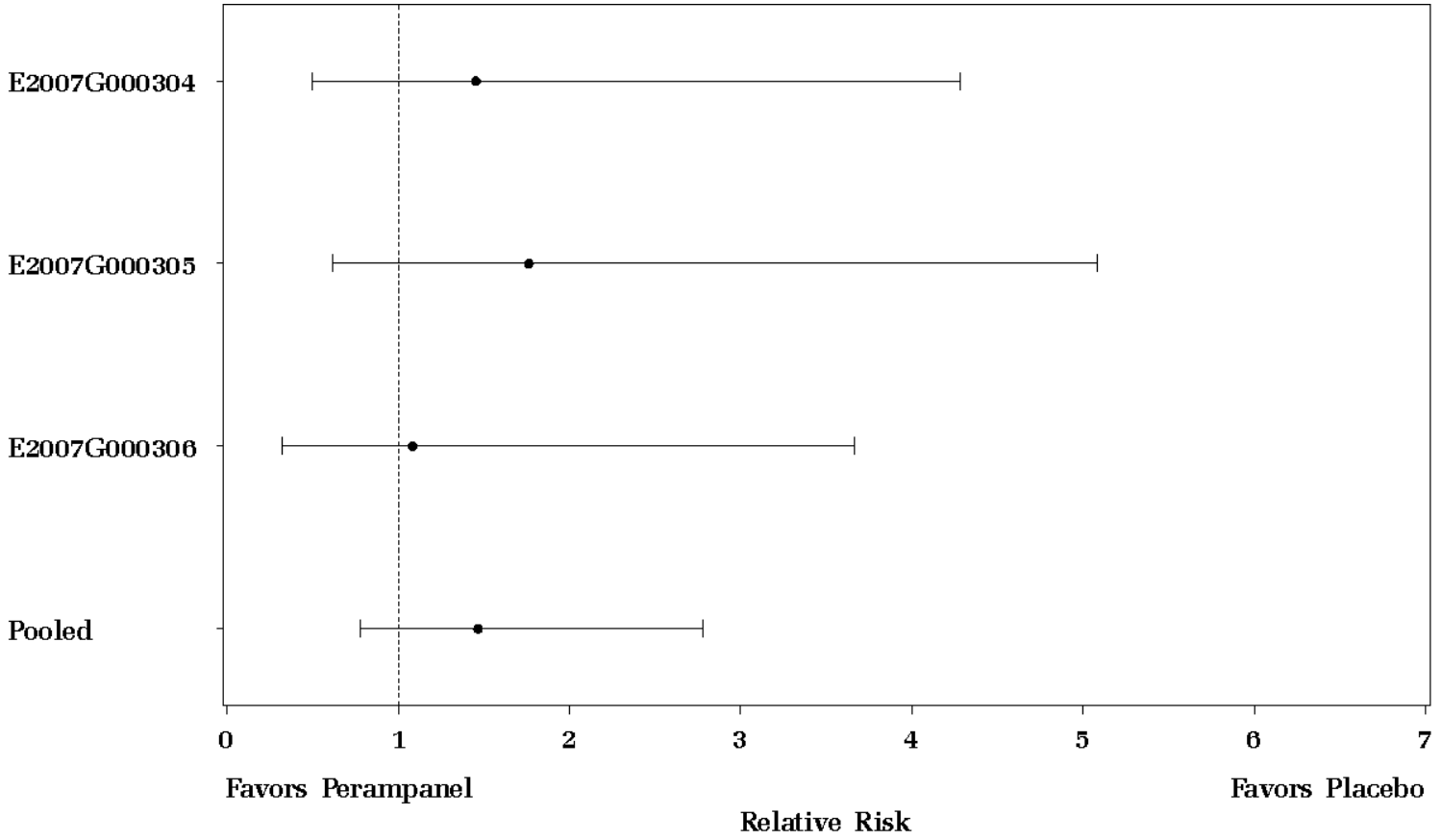

Abbildung 65: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

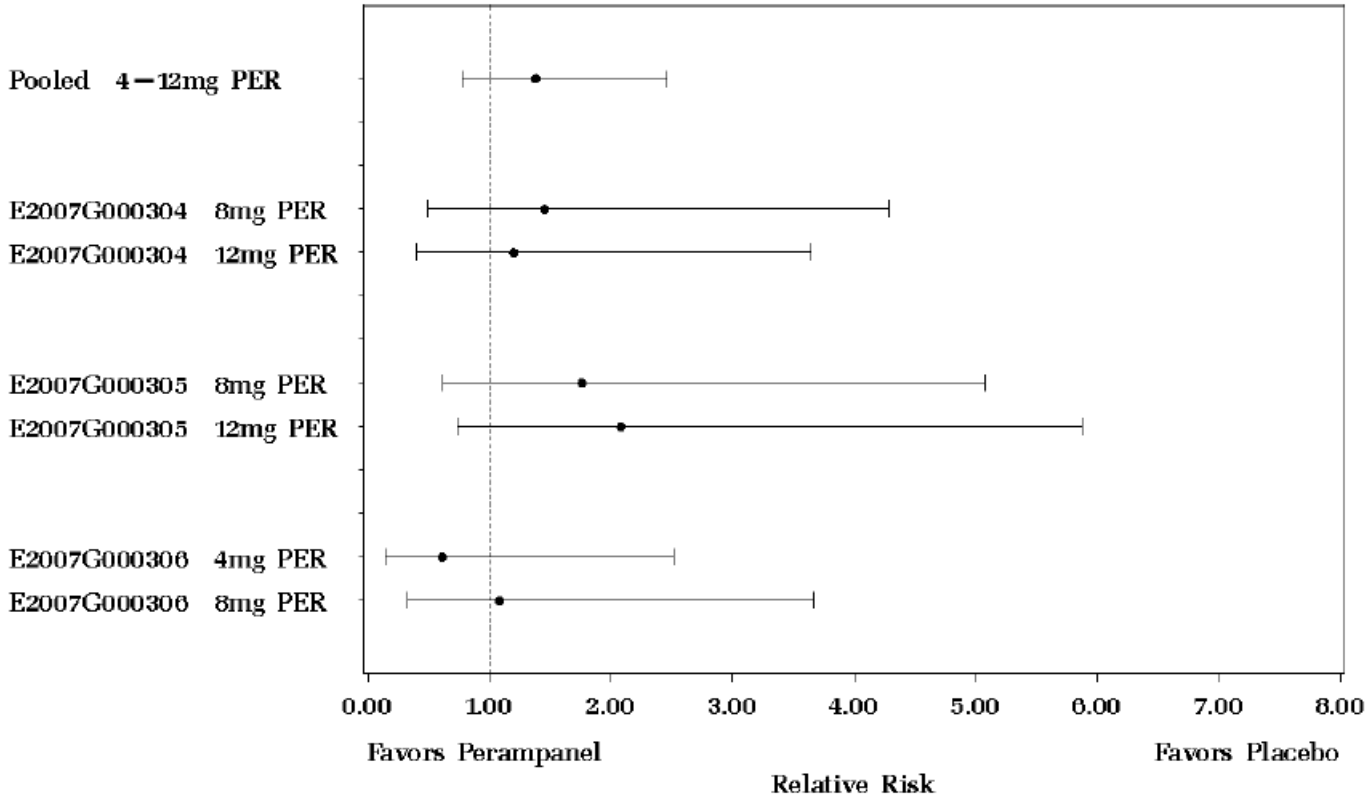

Abbildung 66: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Übelkeit bei 22 Patienten (6,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,47 [95%-KI: 0,77; 2,78]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Übelkeit bei 42 Patienten (6,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,38 [95%-KI: 0,78; 2,46]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	293	19	6,5	SAS	1,69	0,79; 3,62	0,03	-0,01; 0,06	1,64	0,80; 3,39
Perampanel, alle Dosierungen		576	36	6,3		1,62	0,81; 3,24	0,02	-0,01; 0,05	1,59	0,82; 3,07
Placebo		279	11	3,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Übelkeit bei 19 Patienten (6,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,64 [95%-KI: 0,80; 3,39]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Übelkeit bei 36 Patienten (6,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,59 [95%-KI: 0,82; 3,07]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Übelkeit

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Übelkeit unter Perampanel bei 5,8% der Patienten sowohl in der gepoolten Dosierung 8mg/Tag (n=25) als auch in der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel Behandlungsgruppe (n=50) auftrat. In der Placebo-Gruppe trat das UE Übelkeit bei 4,5% (n=20) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,28 [95%-KI: 0,72; 2,27]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Übelkeit unter Perampanel bei bis zu 6,7% (n=22; 8mg/Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 4,6% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Übelkeit bei 6,3% (n=42) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,47 [95%-KI: 0,77; 2,78] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 1,38 [95%-KI: 0,78; 2,46] für die gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen – RCT

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

Tabelle 4-209: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	133	4	3,0	SAS	0,72	0,19; 2,74	-0,01	-0,06; 0,03	0,73	0,20; 2,65
Perampanel 12mg/Tag		134	7	5,2		1,28	0,39; 4,14	0,01	-0,04; 0,06	1,26	0,41; 3,88
Placebo		121	5	4,1							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	129	6	4,7	SAS	1,28	0,38; 4,29	0,01	-0,04; 0,06	1,27	0,40; 4,04
Perampanel 12mg/Tag		121	4	3,3		0,90	0,23; 3,41	-0,00	-0,05; 0,04	0,90	0,25; 3,27
Placebo		136	5	3,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	172	3	1,7	SAS	0,64	0,15; 2,72	-0,01	-0,04; 0,02	0,65	0,16; 2,66
Perampanel 8mg/Tag		169	4	2,4		0,87	0,23; 3,31	-0,00	-0,04; 0,03	0,88	0,24; 3,21
Placebo		185	5	2,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Erbrechen trat bei fünf Patienten (4,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei vier Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sieben Patienten (5,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,73 [95%-KI: 0,20; 2,65] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,26 [95%-KI: 0,41; 3,88] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Erbrechen trat bei fünf Patienten (3,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei sechs Patienten (4,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (3,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,27 [95%-KI: 0,40; 4,04] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,90 [95%-KI: 0,25; 3,27] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Erbrechen trat bei fünf Patienten (2,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (2,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,65 [95%-KI: 0,16; 2,66] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,88 [95%-KI: 0,24; 3,21] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	431	14	3,2	SAS	0,96	0,46; 2,00	-0,00	-0,03; 0,02	0,96	0,47; 1,96
Perampanel, alle Dosierungen		858	28	3,3		0,96	0,51; 1,82	-0,00	-0,02; 0,02	0,96	0,52; 1,78
Placebo		442	15	3,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

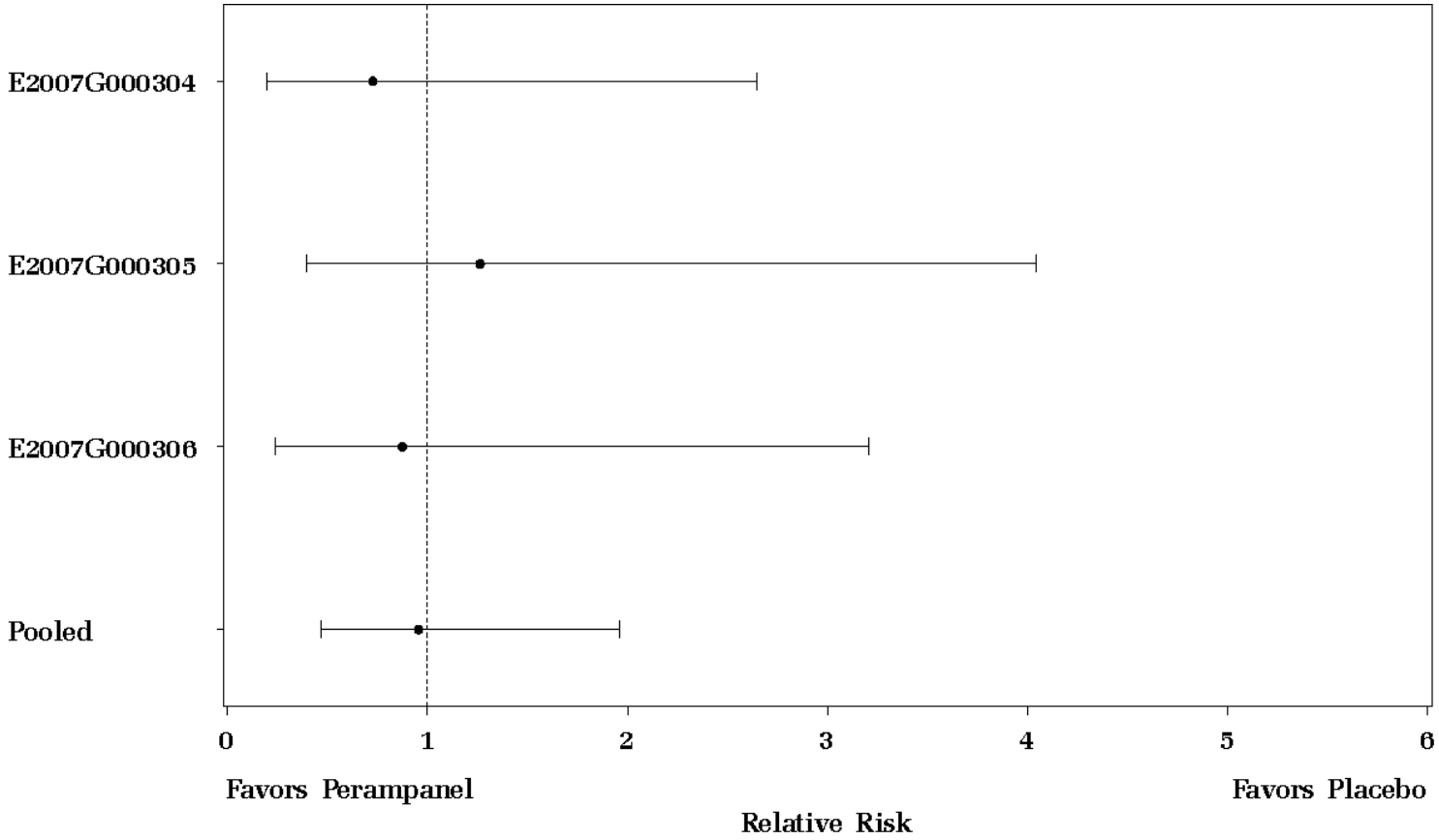

Abbildung 67: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

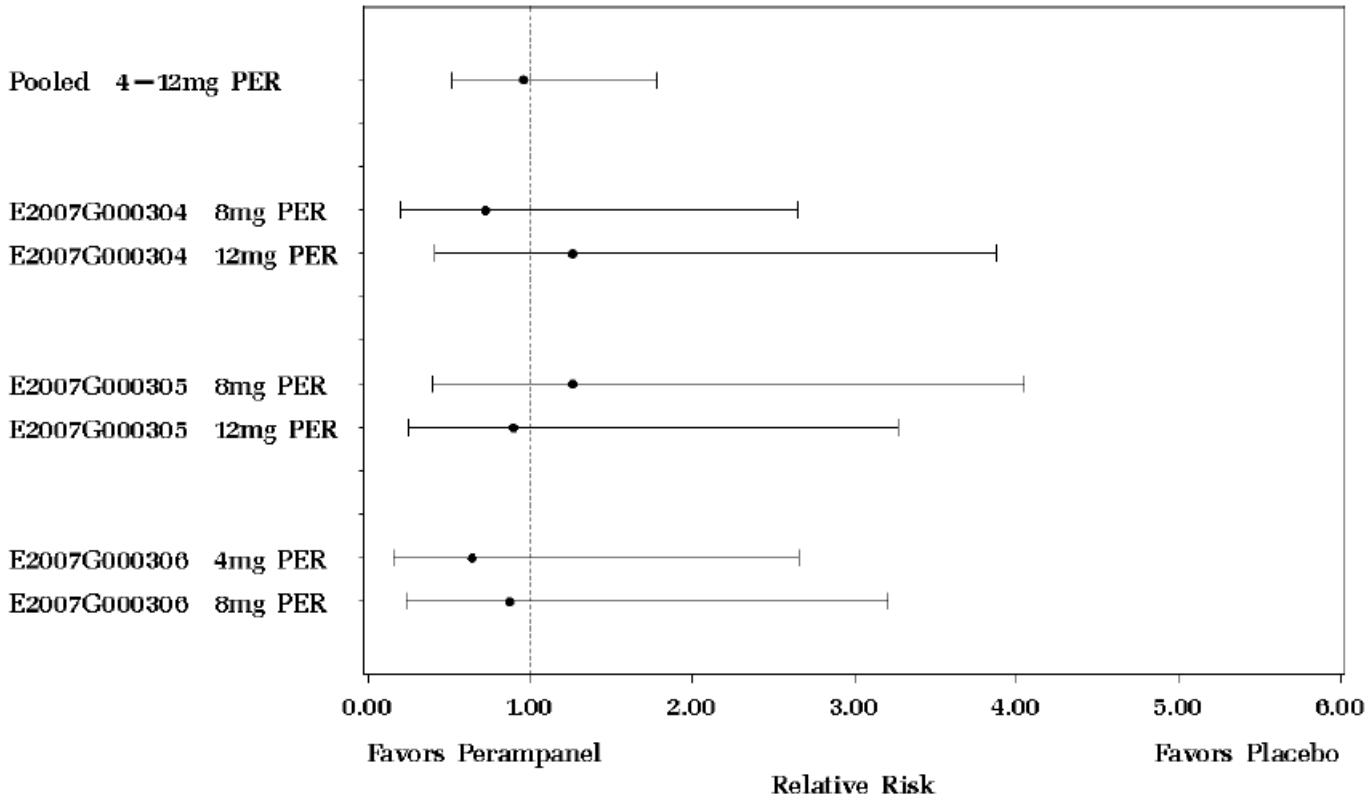

Abbildung 68: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 14 Patienten (3,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,47; 1,96]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 28 Patienten (3,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	99	3	3,0	SAS	0,91	0,18; 4,61	-0,00	-0,05; 0,05	0,91	0,19; 4,39
Perampanel 12mg/Tag		105	7	6,7		2,07	0,52; 8,26	0,03	-0,03 ; 0,09	2,00	0,53; 7,51
Placebo		90	3	3,3							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	101	6	5,9	SAS	1,19	0,35; 4,02	0,01	-0,05; 0,07	1,18	0,37; 3,73
Perampanel 12mg/Tag		95	3	3,2		0,61	0,14; 2,64	-0,02	-0,07; 0,04	0,63	0,15; 2,54
Placebo		99	5	5,1							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	137	2	1,5	SAS	0,50	0,09; 2,80	-0,01	-0,05; 0,02	0,51	0,10; 2,74
Perampanel 8mg/Tag		129	4	3,1		1,09	0,27; 4,44	0,00	-0,04; 0,04	1,09	0,28; 4,25
Placebo		140	4	2,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Erbrechen bei drei Patienten (3,3%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sieben Patienten (6,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,19; 4,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,00 [95%-KI: 0,53; 7,51] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Erbrechen bei fünf Patienten (5,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei sechs Patienten (5,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei drei Patienten (3,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,18 [95%-KI: 0,37; 3,73] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 0,63 [95%-KI: 0,15; 2,54] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Erbrechen bei vier Patienten (2,9%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (1,5%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (3,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,51 [95%-KI: 0,10; 2,74] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,28; 4,25] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	329	13	4,0	SAS	1,09	0,49; 2,42	0,00	-0,03; 0,03	1,08	0,50; 2,34
Perampanel, alle Dosierungen		666	25	3,8		1,03	0,51; 2,08	0,00	-0,02; 0,03	1,03	0,52; 2,02
Placebo		329	12	3,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

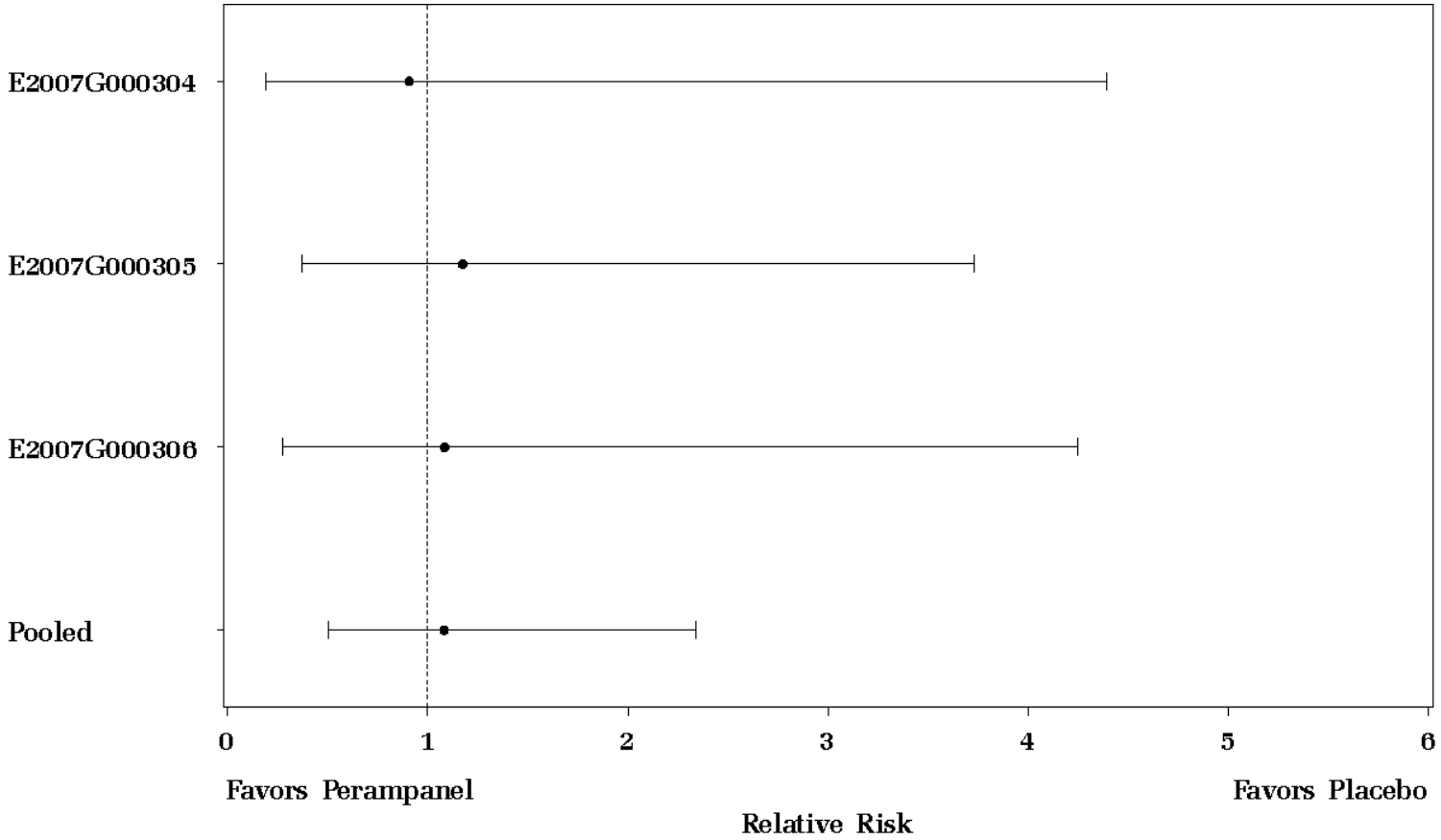

Abbildung 69: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

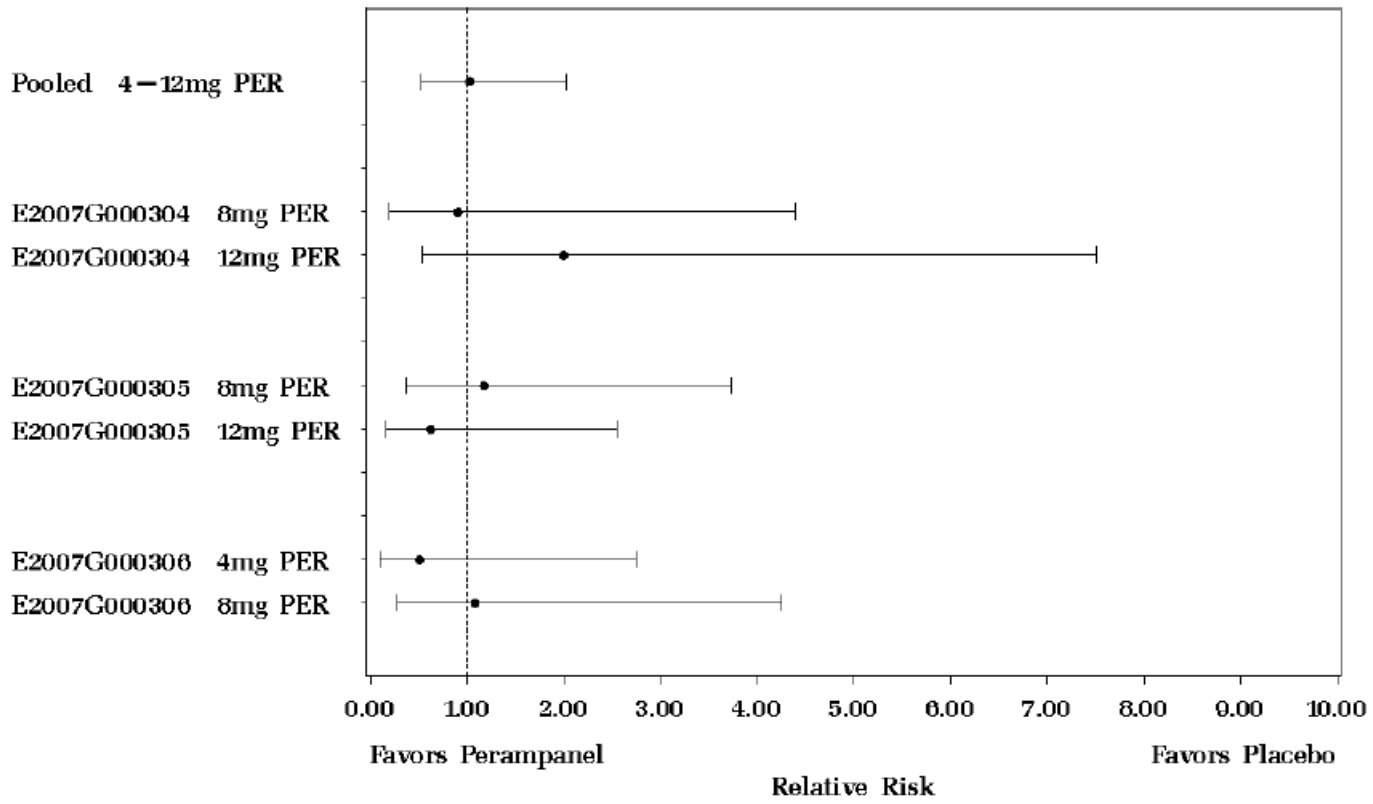

Abbildung 70: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Erbrechen bei 13 Patienten (4,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,08 [95%-KI: 0,50; 2,34]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Erbrechen bei 25 Patienten (3,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,03 [95%-KI: 0,52; 2,02]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	293	11	3,8	SAS	1,05	0,44; 2,51	0,00	-0,03; 0,03	1,05	0,45; 2,43
Perampanel, alle Dosierungen		576	21	3,6		1,02	0,47; 2,19	0,00	-0,03; 0,03	1,02	0,49; 2,13
Placebo		279	10	3,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Erbrechen bei 11 Patienten (3,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,45; 2,43]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Erbrechen bei 21 Patienten (3,6%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,02 [95%-KI: 0,49; 2,13]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Erbrechen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Erbrechen unter Perampanel bei bis zu 3,3% (n=28) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und bei 3,4% (n=15) der Patienten unter Placebo auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Erbrechen bei 3,2% (n=14) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,47; 1,96] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Erbrechen unter Perampanel bei bis zu 4,0% (n=13; 8mg/Tag Perampanel) und unter Placebo bei 3,6% (n=12) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Erbrechen bei 3,8% (n=25) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,08 [95%-KI: 0,50; 2,24] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 1,03 [95%-KI: 0,52; 2,02] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.16 Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen – RCT

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

Tabelle 4-216: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	133	20	15,0	SAS	1,16	0,57; 2,36	0,02	-0,07; 0,10	1,14	0,62; 2,09
Perampanel 12mg/Tag		134	18	13,4		1,02	0,49; 2,10	0,00	-0,08; 0,09	1,02	0,54; 1,90
Placebo		121	16	13,2							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	129	11	8,5	SAS	0,61	0,28; 1,35	-0,05	-0,12; 0,03	0,64	0,32; 1,31
Perampanel 12mg/Tag		121	16	13,2		1,00	0,48; 2,06	-0,00	-0,08; 0,08	1,00	0,53; 1,87
Placebo		136	18	13,2							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	172	19	11,0	SAS	1,31	0,65; 2,64	0,02	-0,04; 0,09	1,28	0,68; 2,40
Perampanel 8mg/Tag		169	18	10,7		1,26	0,62; 2,56	0,02	-0,04; 0,08	1,23	0,65; 2,34
Placebo		185	16	8,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Kopfschmerzen trat bei 16 Patienten (13,2%) aus der Placebo-Gruppe, bei 20 Patienten (15,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 18 Patienten (13,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,14 [95%-KI: 0,62; 2,09] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,02 [95%-KI: 0,54; 1,90] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Kopfschmerzen trat bei 18 Patienten (13,2%) aus der Placebo-Gruppe, bei 11 Patienten (8,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 16 Patienten (13,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,64 [95%-KI: 0,32; 1,31] für 8mg/TagPerampanel vs. Placebo und 1,00 [95%-KI: 0,53; 1,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Kopfschmerzen trat bei 16 Patienten (8,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei 19 Patienten (11,0%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 18 Patienten (10,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,28 [95%-KI: 0,68; 2,40] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,23 [95%-KI: 0,65; 2,34] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	431	49	11,4	SAS	1,01	0,66; 1,53	0,00	-0,04; 0,04	1,01	0,69; 1,46
Perampanel, alle Dosierungen		858	102	11,9		1,06	0,74; 1,52	0,01	-0,03; 0,04	1,05	0,76; 1,44
Placebo		442	50	11,3							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

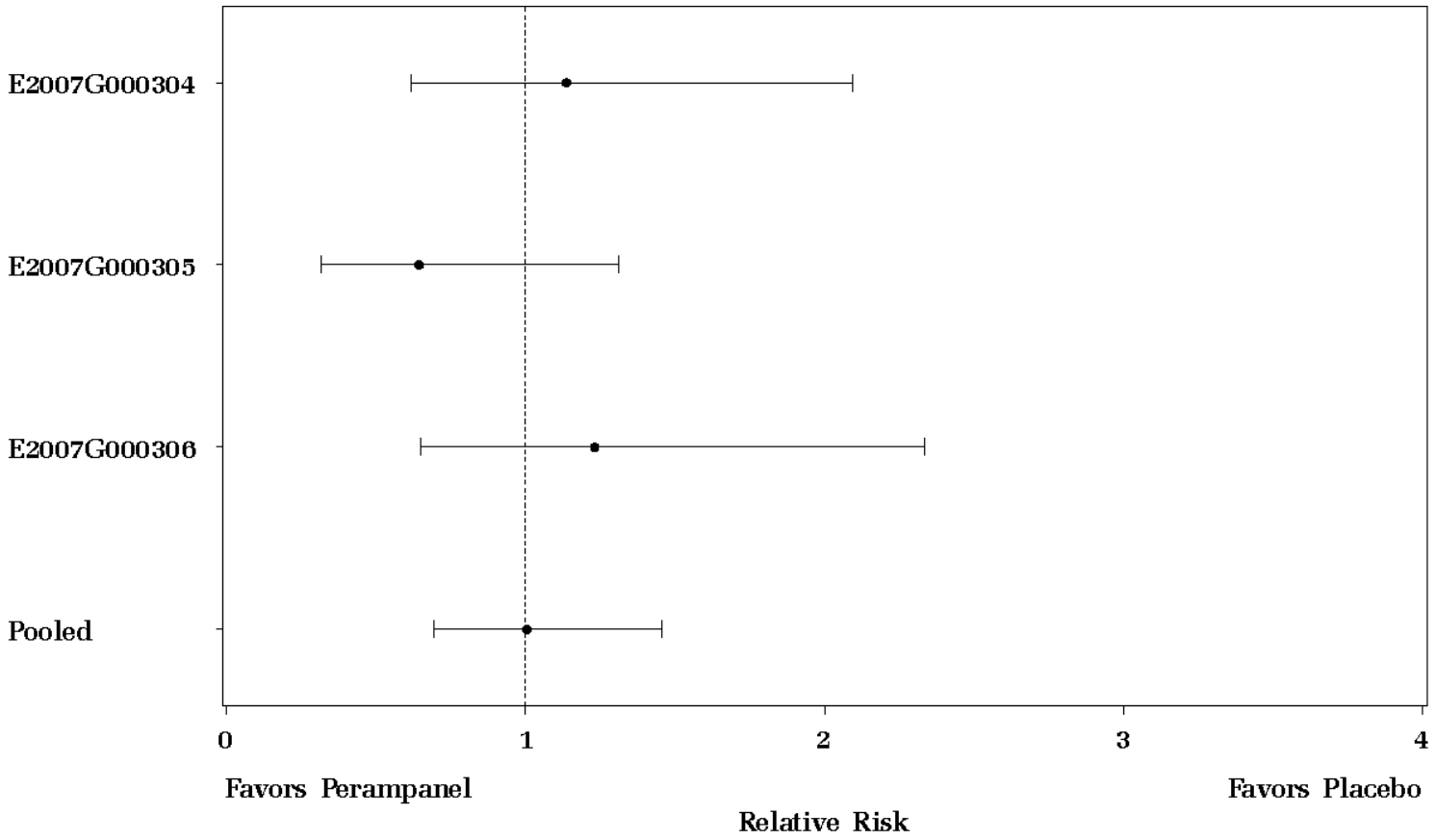

Abbildung 71: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

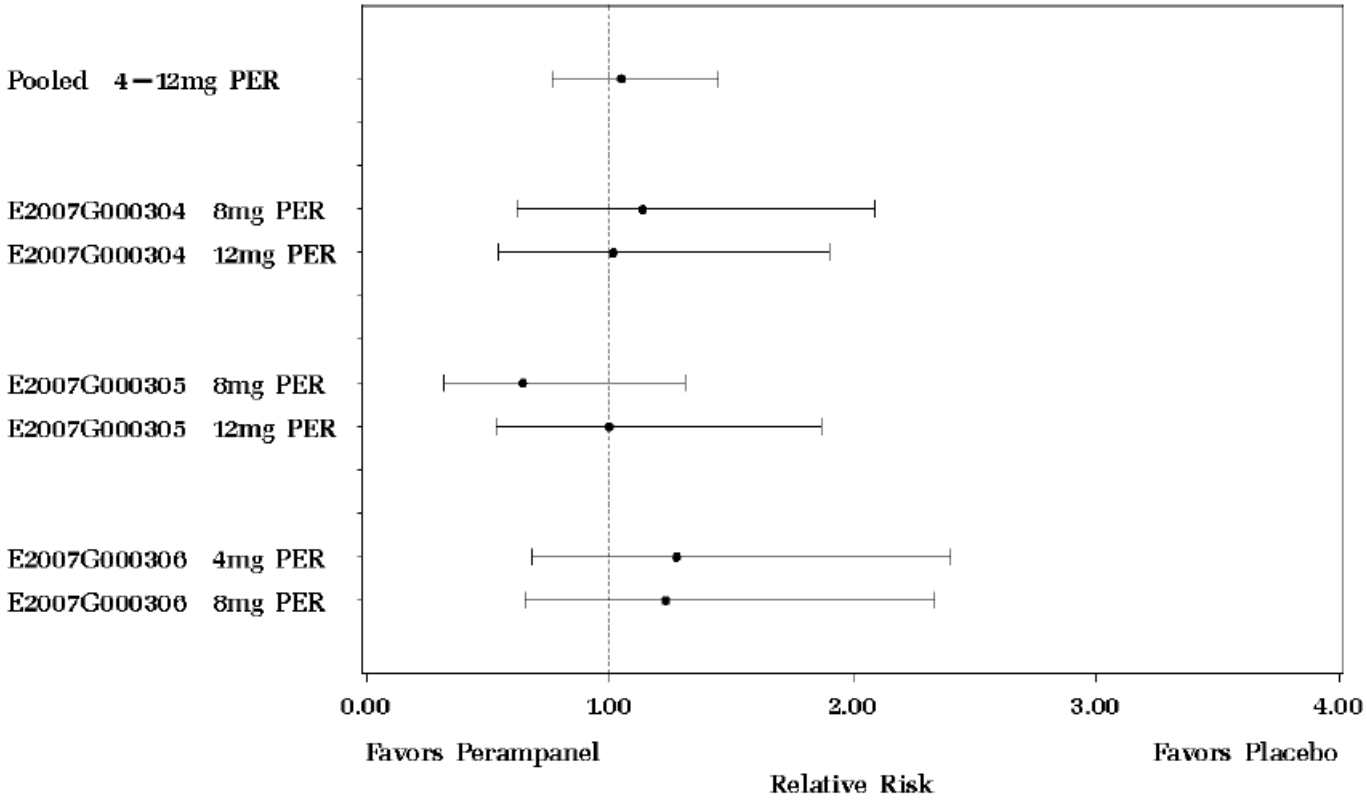

Abbildung 72: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 49 Patienten (11,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,01 [95%-KI: 0,69; 1,46]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 102 Patienten (11,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	99	13	13,1	SAS	1,09	0,46; 2,56	0,01	-0,09; 0,10	1,07	0,51; 2,28
Perampanel 12mg/Tag		105	14	13,3		1,10	0,47; 2,57	0,01	-0,08; 0,10	1,09	0,52; 2,28
Placebo		90	11	12,2							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	101	7	6,9	SAS	0,36	0,14; 0,91	-0,10	-0,19; -0,01	0,40	0,18; 0,93
Perampanel 12mg/Tag		95	13	13,7		0,76	0,35; 1,68	-0,03	-0,14; 0,07	0,80	0,41; 1,55
Placebo		99	17	17,2							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	137	19	13,9	SAS	2,34	1,02; 5,38	0,07	0,00; 0,15	2,16	1,01; 4,60
Perampanel 8mg/Tag		129	15	11,6		1,92	0,81; 4,54	0,05	-0,02; 0,12	1,81	0,82; 3,99
Placebo		140	9	6,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Kopfschmerzen bei 11 Patienten (12,2%) aus der Placebo-Gruppe, bei 13 Patienten (13,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 14 Patienten (13,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,07 [95%-KI: 0,51; 2,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,52; 228] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Kopfschmerzen bei 17 Patienten (17,2%) aus der Placebo-Gruppe, bei 7 Patienten (6,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 13 Patienten (13,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,40 [95%-KI: 0,18; 0,93] für 8mg/TagPerampanel vs. Placebo und 0,80 [95%-KI: 0,41; 1,55] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Kopfschmerzen bei 9 Patienten (6,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei 19 Patienten (13,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 15 Patienten (11,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,16 [95%-KI: 1,01; 4,60] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,81 [95%-KI: 0,82; 3,99] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	329	35	10,6	SAS	0,94	0,58; 1,53	-0,01	-0,05; 0,04	0,95	0,61; 1,46
Perampanel, alle Dosierungen		666	81	12,2		1,09	0,72; 1,65	0,01	-0,03; 0,05	1,08	0,75; 1,56
Placebo		329	37	11,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

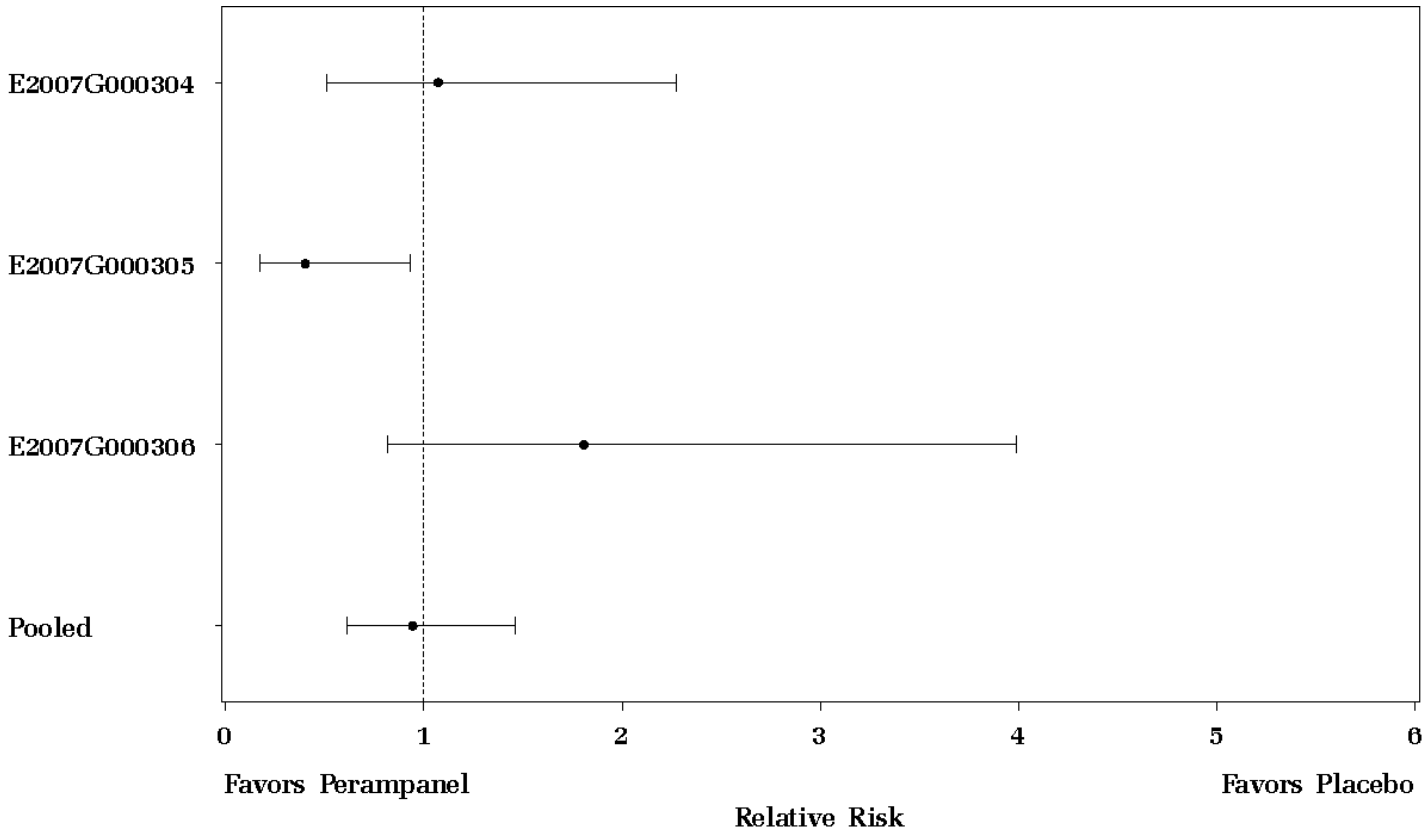

Abbildung 73: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

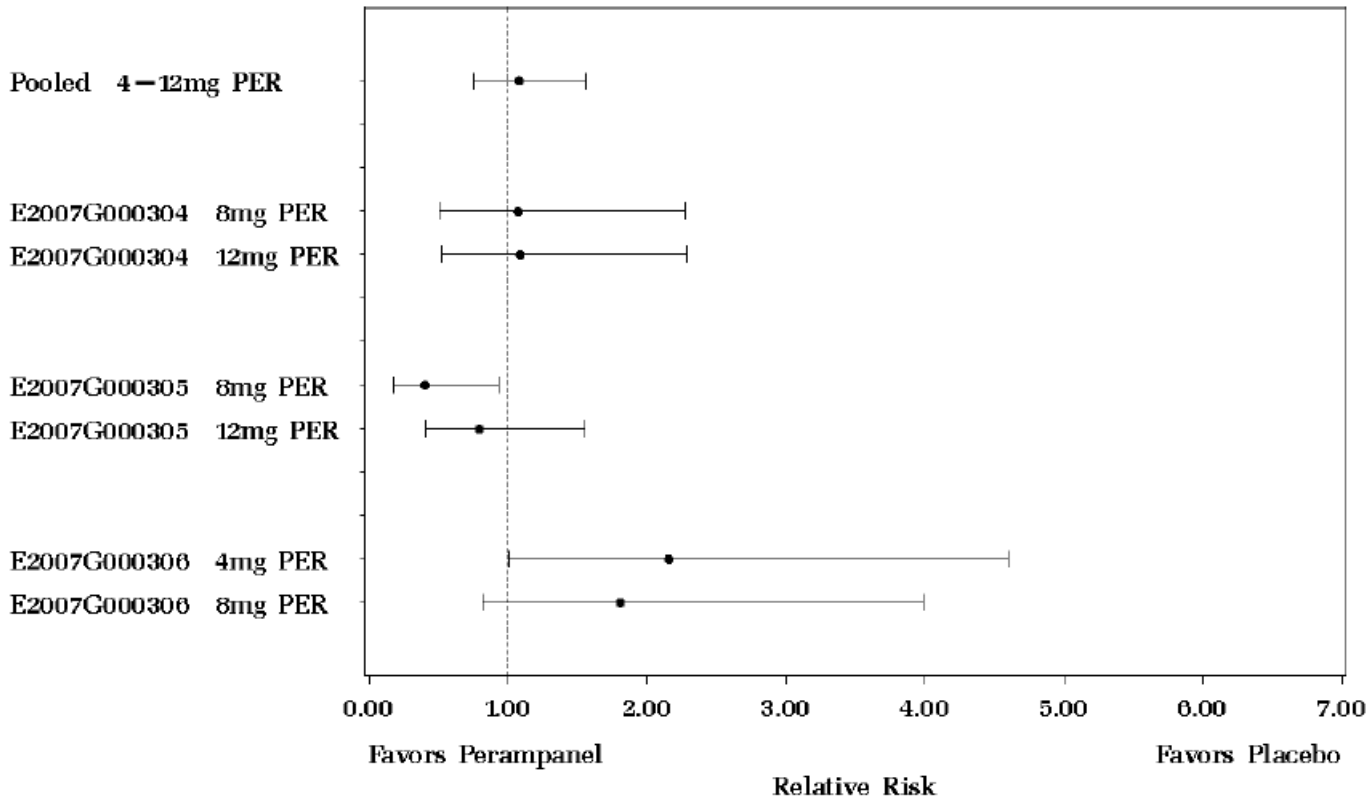

Abbildung 74: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Kopfschmerzen bei 35 Patienten (10,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,61; 1,46]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Kopfschmerzen bei 81 Patienten (12,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,08 [95%-KI: 0,75; 1,56]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	293	30	10,2	SAS	0,95	0,55; 1,62	-0,01	-0,06; 0,05	0,95	0,59; 1,54
Perampanel, alle Dosierungen		576	67	11,6		1,09	0,69; 1,72	0,01	-0,04; 0,05	1,08	0,72; 1,62
Placebo		279	30	10,8							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Kopfschmerzen bei 30 Patienten (10,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,59; 1,54]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Kopfschmerzen bei 67 Patienten (11,6%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,08 [95%-KI: 0,72; 1,62]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Kopfschmerzen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Kopfschmerzen unter Perampanel bei bis zu 11,9% (n=102) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 11,3% (n=50) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 11,4% (n=49) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,01 [95%-KI: 0,69; 1,46]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Kopfschmerzen unter Perampanel bei bis zu 12,2% (n=81) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 11,2% (n=37) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 10,6% (n=35) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,08 [95%-KI: 0,75; 1,56] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 0,95 [95%-KI: 0,61; 1,46]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.17 Unerwünschte Ereignisse: Diplopie – RCT

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

Tabelle 4-223: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-224: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	133	1	0,8	SAS	0,91	0,06; 14,69	-0,00	-0,02; 0,02	0,91	0,06; 14,39
Perampanel 12mg/Tag		134	3	2,2		2,75	0,28; 26,78	0,01	-0,02; 0,04	2,71	0,29; 25,70
Placebo		121	1	0,8							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	129	3	2,3	SAS	3,21	0,33; 31,30	0,02	-0,01; 0,05	3,16	0,33; 30,02
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1		5,82	0,67; 50,52	0,03	-0,00; 0,07	5,62	0,67; 47,43
Placebo		136	1	0,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	172	2	1,2	SAS	1,08	0,15; 7,73	0,00	-0,02; 0,02	1,08	0,15; 7,55
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2		1,10	0,15; 7,87	0,00	-0,02; 0,02	1,09	0,16; 7,69
Placebo		185	2	1,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Diplopie trat bei einem Patienten (0,8%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei drei Patienten (2,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,06; 14,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,71 [95%-KI: 0,29; 25,70] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Diplopie trat bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,16 [95%-KI: 0,33; 30,02] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 5,62 [95%-KI: 0,67; 47,43] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Diplopie trat bei zwei Patienten (1,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,15; 7,55] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,16; 7,69] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	431	6	1,4	SAS	1,55	0,43; 5,52	0,00	-0,01; 0,02	1,54	0,44; 5,41
Perampanel, alle Dosierungen		858	16	1,9		2,08	0,69; 6,26	0,01	-0,00 ; 0,02	2,06	0,69; 6,13
Placebo		442	4	0,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

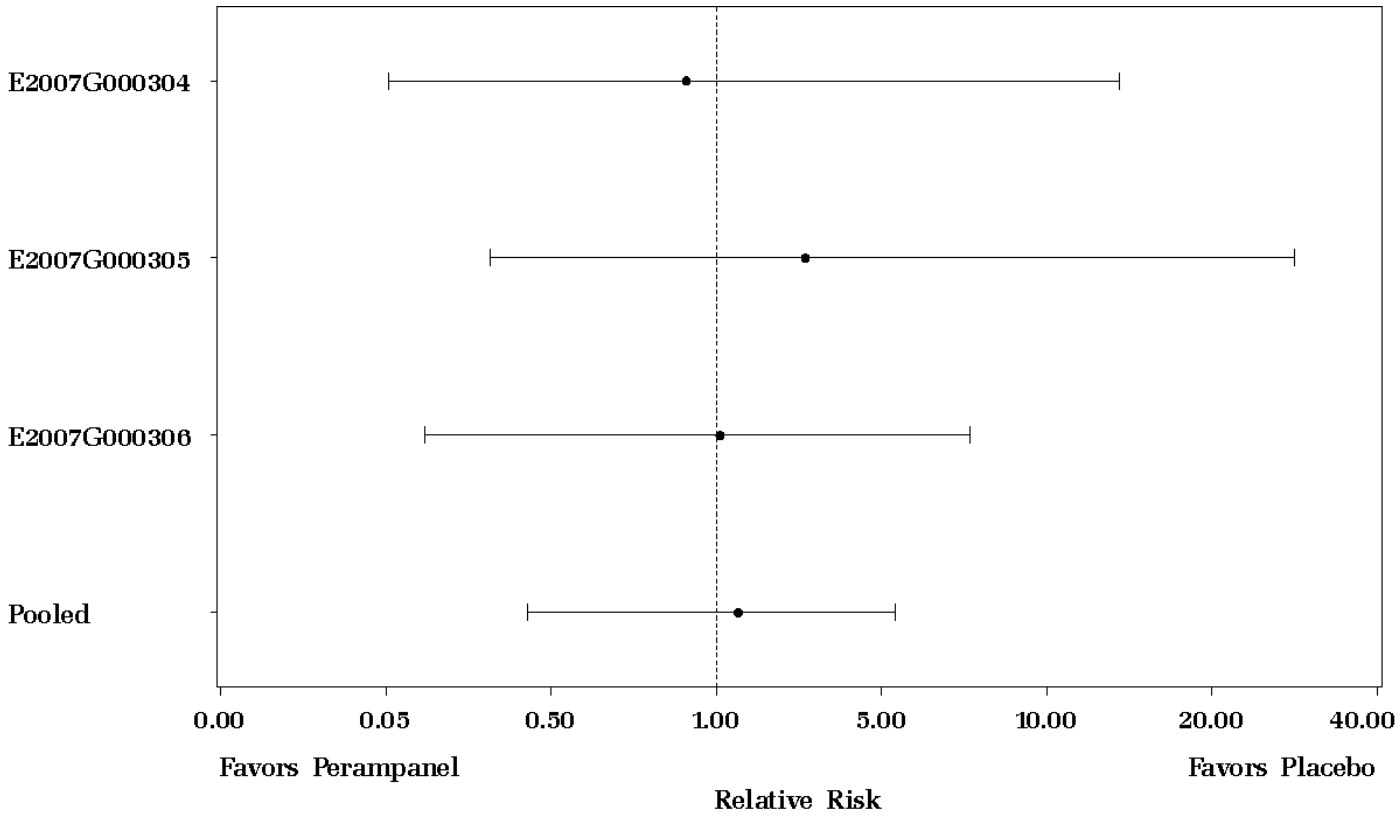

Abbildung 75: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

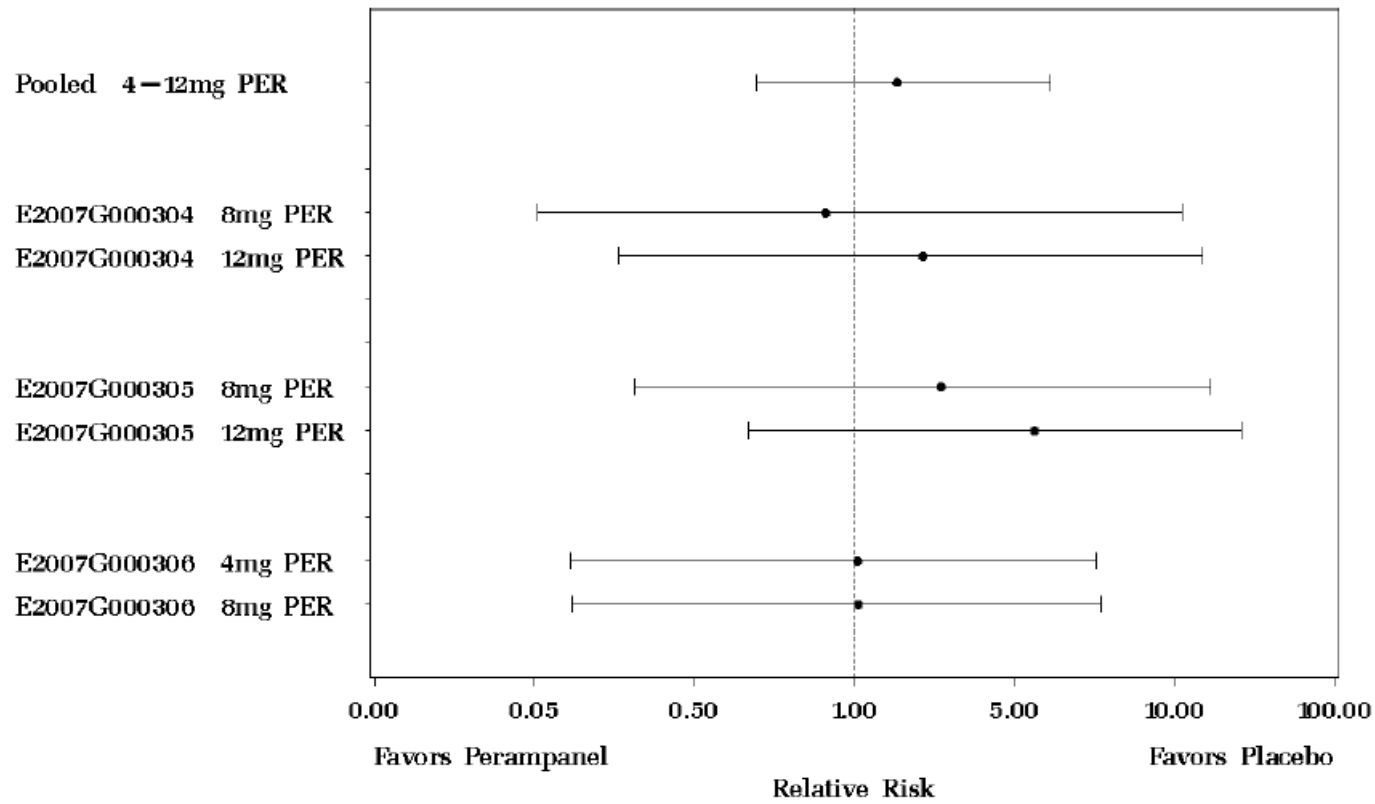

Abbildung 76: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei sechs Patienten (1,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,54 [95%-KI: 0,44; 5,41]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 16 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,13]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	99	0	0,0	SAS			-0,01	-0,03; 0,01		
Perampanel 12mg/Tag		105	3	2,9		2,62	0,27; 25,62	0,02	-0,02; 0,06	2,57	0,27; 24,29
Placebo		90	1	1,1							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	101	3	3,0	SAS	3,00	0,31; 29,34	0,02	-0,02; 0,06	2,94	0,31; 27,79
Perampanel 12mg/Tag		95	4	4,2		4,31	0,47; 39,26	0,03	-0,01; 0,08	4,17	0,47; 36,62
Placebo		99	1	1,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	137	1	0,7	SAS	0,51	0,05; 5,66	-0,01	-0,03; 0,02	0,51	0,05; 5,57
Perampanel 8mg/Tag		129	2	1,6		1,09	0,15; 7,83	0,00	-0,03; 0,03	1,09	0,16; 7,59
Placebo		140	2	1,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Diplopie bei einem Patienten (1,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei drei Patienten (2,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen. Das RR beträgt 2,57 [95%-KI: 0,27; 24,29] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in der 12mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Diplopie bei einem Patienten (1,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (4,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,94 [95%-KI: 0,31; 27,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 4,17 [95%-KI: 0,47; 36,62] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Diplopie bei zwei Patienten (1,4%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,51 [95%-KI: 0,05; 5,57] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,16; 7,59] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	329	5	1,5	SAS	1,25	0,33; 4,71	0,00	-0,01; 0,02	1,25	0,34; 4,61
Perampanel, alle Dosierungen		666	13	2,0		1,62	0,52; 5,00	0,01	-0,01; 0,02	1,61	0,53; 4,89
Placebo		329	4	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

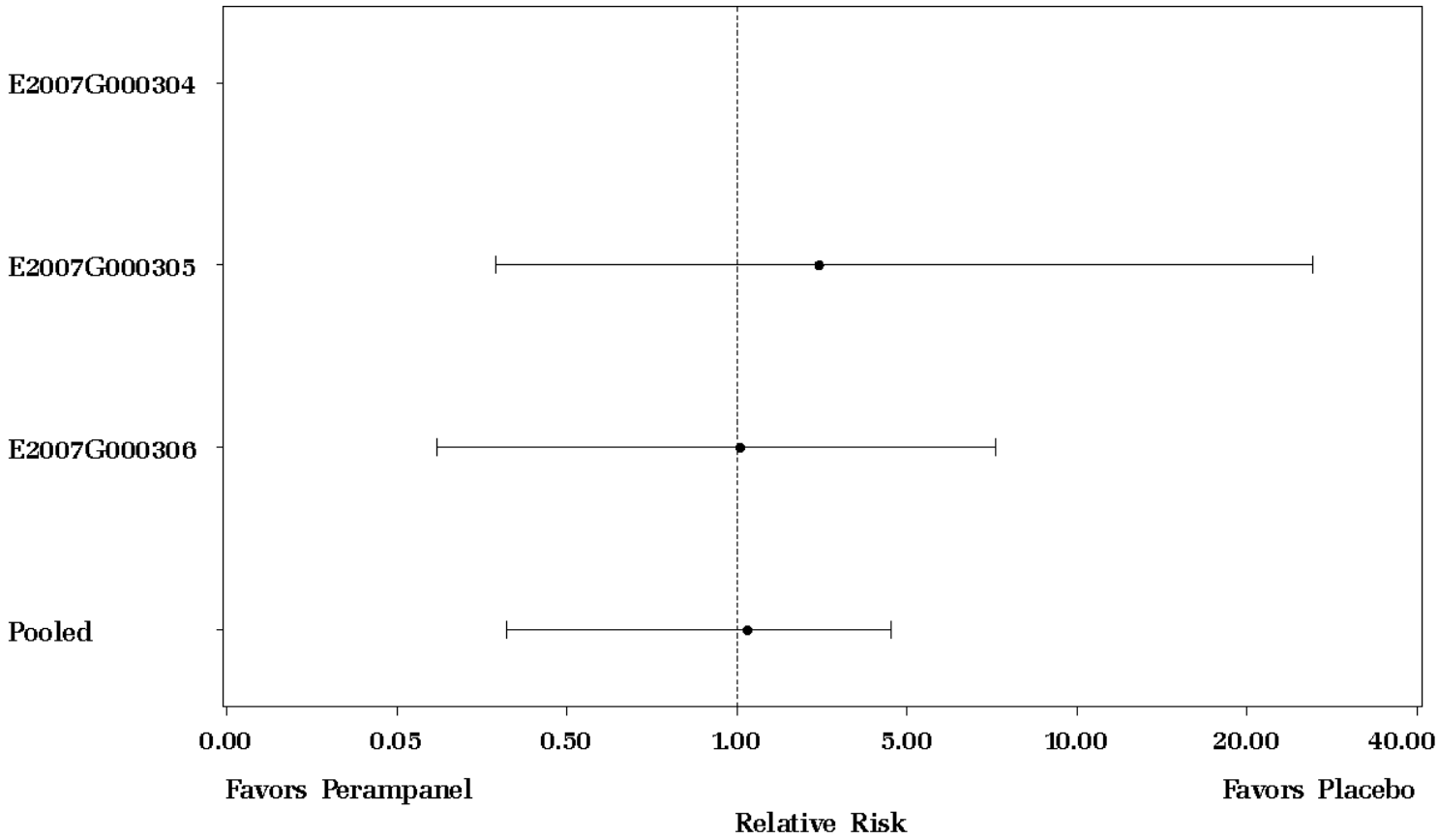

Abbildung 77: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

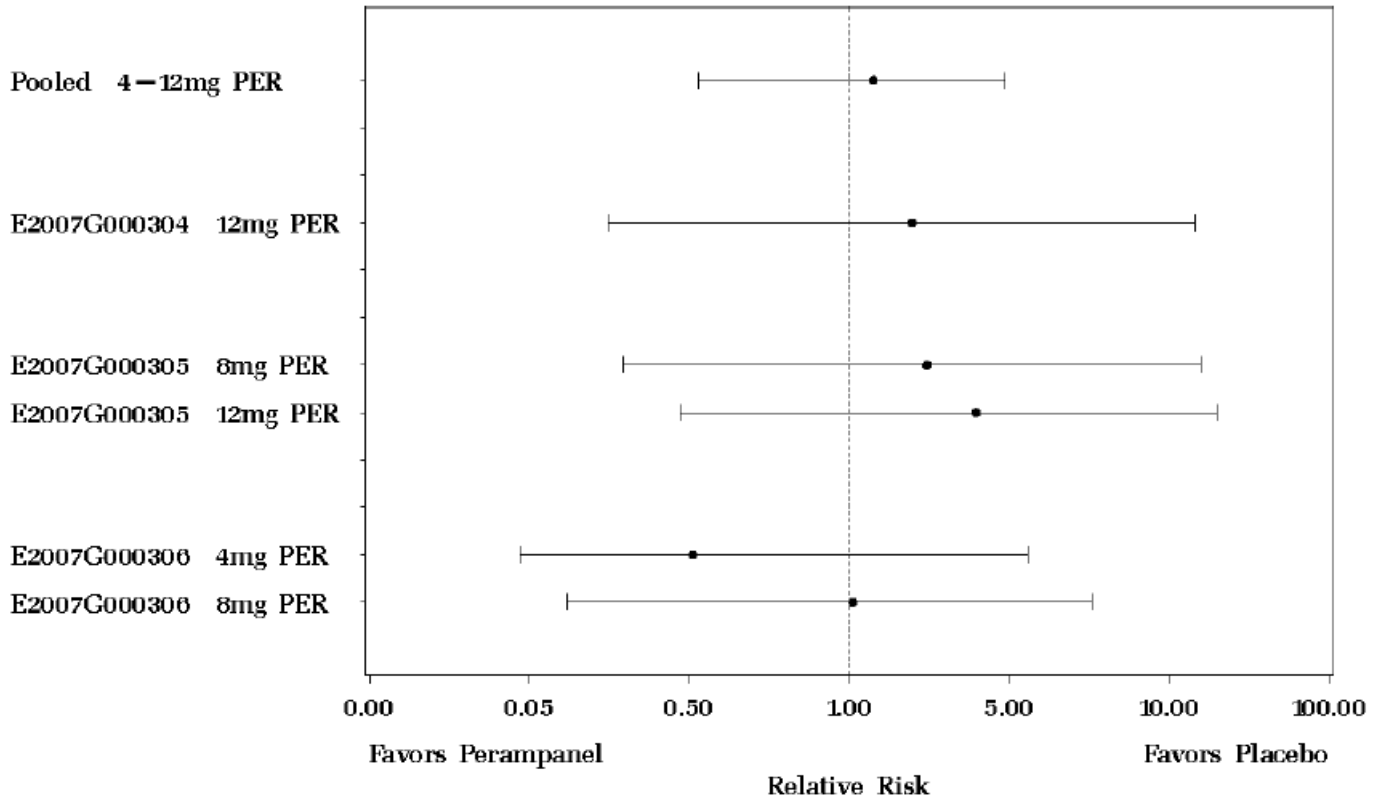

Abbildung 78: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Diplopie bei fünf Patienten (1,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,25 [95%-KI: 0,34; 4,61]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Diplopie bei 13 Patienten (2,0%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,61 [95%-KI: 0,53; 4,89]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	293	4	1,4	SAS	1,27	0,28; 5,74	0,00	-0,02; 0,02	1,27	0,29; 5,62
Perampanel, alle Dosierungen		576	11	1,9		1,79	0,50; 6,47	0,01	-0,01; 0,02	1,78	0,50; 6,32
Placebo		279	3	1,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Diplopie bei vier Patienten (1,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,27 [95%-KI: 0,29; 5,62]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Diplopie bei 11 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,50; 6,32]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Diplopie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Diplopie unter Perampanel bei bis zu 1,9% (n=16) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 0,9% (n=4) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,4% (n=6) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,13] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,54 [95%-KI: 0,44; 5,41]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Diplopie unter Perampanel bei bis zu 2,0% (n=13) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 1,2% (n=4) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,5% (n=5) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,61 [95%-KI: 0,53; 4,89] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,25 [95%-KI: 0,34; 4,61]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.18 Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – RCT

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

Tabelle 4-230: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	133	5	3,8	SAS	1,54	0,36; 6,57	0,01	-0,03; 0,06	1,52	0,37; 6,21
Perampanel 12mg/Tag		134	6	4,5		1,84	0,45; 7,54	0,02	-0,02; 0,06	1,81	0,46; 7,06
Placebo		121	3	2,5							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	129	3	2,3	SAS	1,60	0,26; 9,71	0,01	-0,02; 0,04	1,58	0,27; 9,31
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1		2,89	0,55; 15,17	0,03	-0,01; 0,07	2,81	0,56; 14,22
Placebo		136	2	1,5							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	172	2	1,2	SAS	2,16	0,19; 24,09	0,01	-0,01; 0,03	2,15	0,20; 23,51
Perampanel 8mg/Tag		169	4	2,4		4,46	0,49; 40,31	0,02	-0,01; 0,04	4,38	0,49; 38,79
Placebo		185	1	0,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Verschwommensehen trat bei drei Patienten (2,5%) aus der Placebo-Gruppe, bei fünf Patienten (3,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sechs Patienten (4,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,52 [95%-KI: 0,37; 6,21] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,81 [95%-KI: 0,46; 7,06] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Verschwommensehen trat bei zwei Patienten (1,5%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,58 [95%-KI: 0,27; 9,31] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,81 [95%-KI: 0,56; 14,22] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Verschwommensehen trat bei einem Patienten (0,5%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (2,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,15 [95%-KI: 0,20; 23,51] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 4,38 [95%-KI: 0,49; 38,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	431	12	2,8	SAS	2,08	0,77; 5,60	0,01	-0,00; 0,03	2,05	0,78; 5,42
Perampanel, alle Dosierungen		858	25	2,9		2,18	0,89; 5,36	0,02	-0,00; 0,03	2,15	0,89; 5,19
Placebo		442	6	1,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

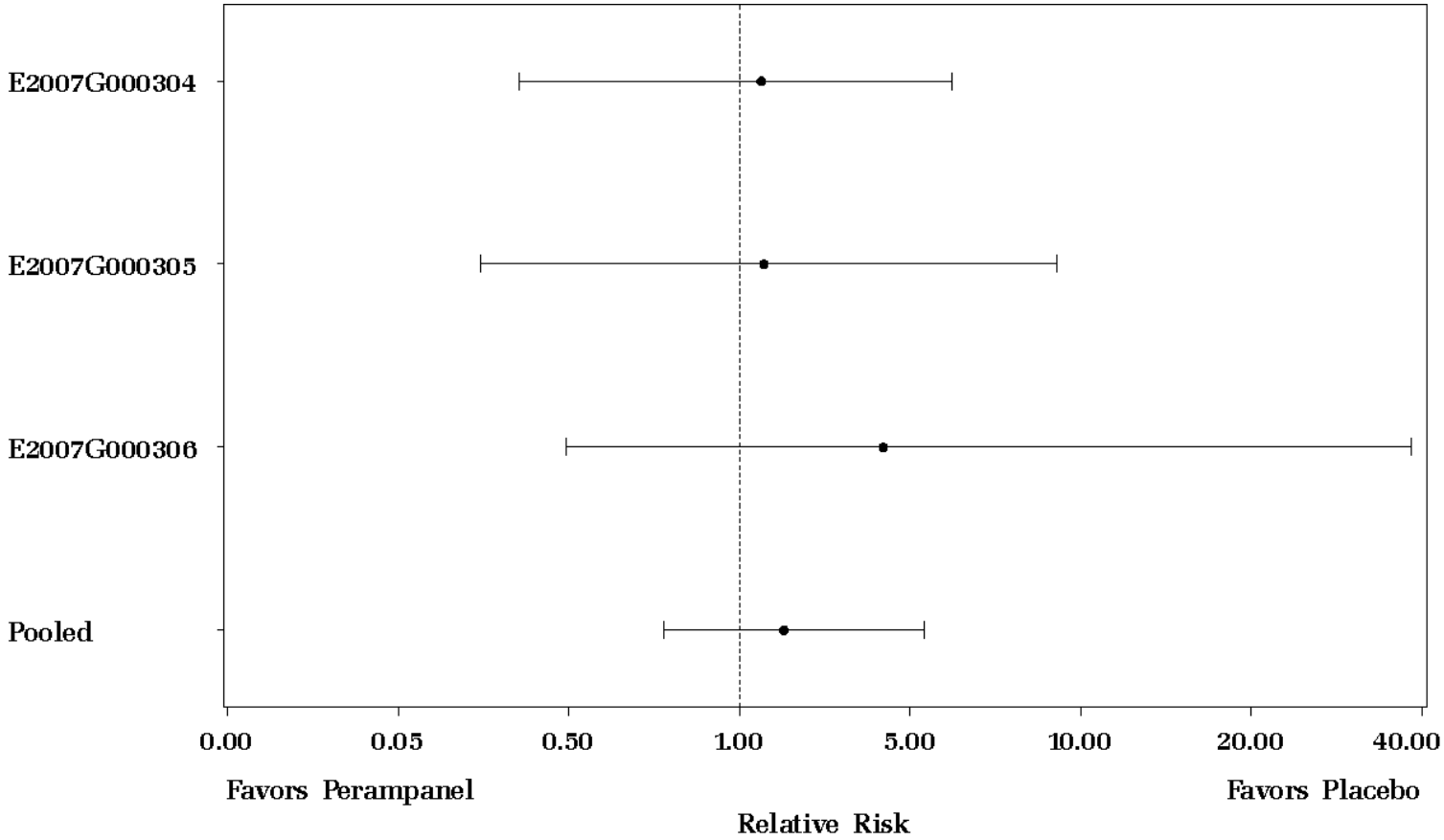

Abbildung 79: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

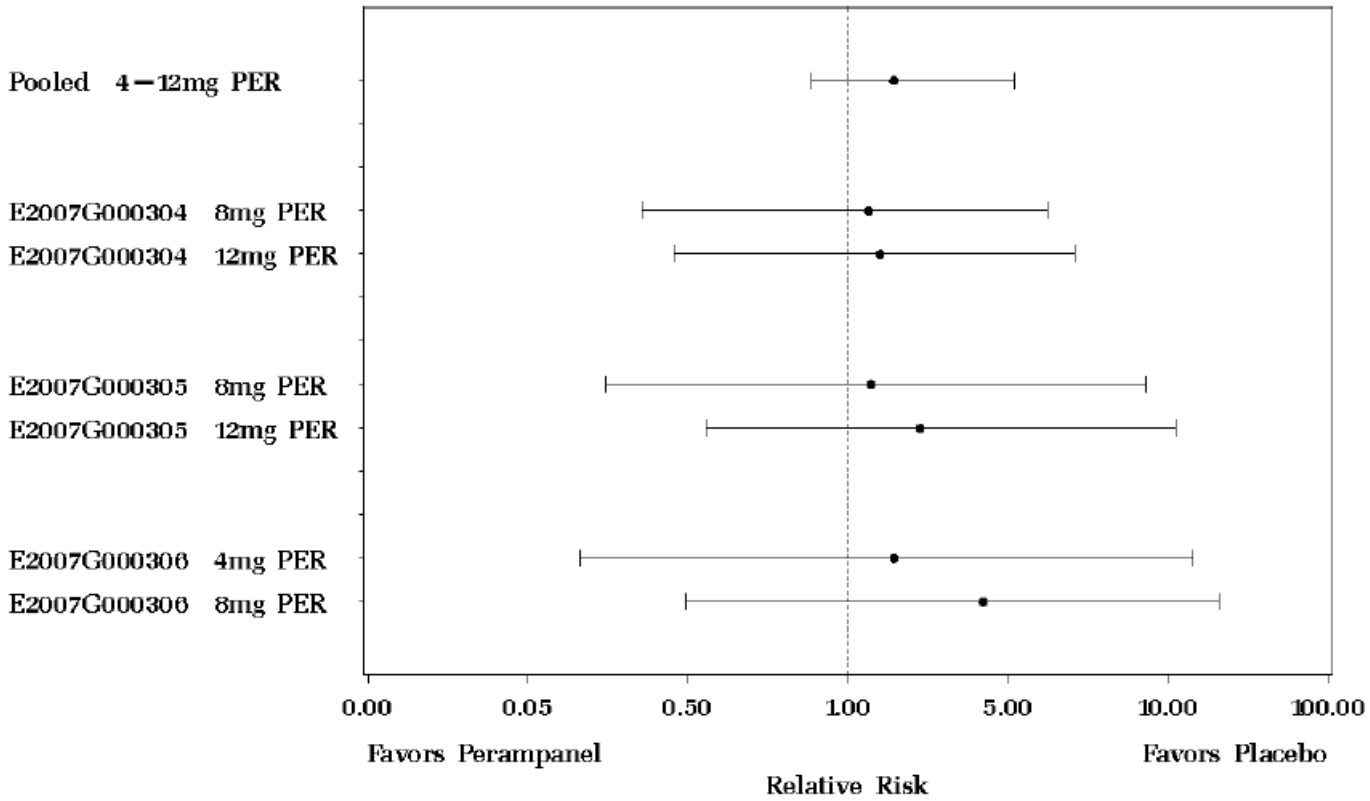

Abbildung 80: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 12 Patienten (2,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 2,05 [95%-KI: 0,78; 5,42]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 25 Patienten (2,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	99	4	4,0	SAS	3,75	0,41; 34,17	0,03	-0,02; 0,07	3,64	0,41; 31,93
Perampanel 12mg/Tag		105	4	3,8		3,52	0,39; 32,12	0,03	-0,02; 0,07	3,43	0,39; 30,12
Placebo		90	1	1,1							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	101	3	3,0	SAS	3,00	0,31; 29,34	0,02	-0,02; 0,06	2,94	0,31; 27,79
Perampanel 12mg/Tag		95	5	5,3		5,44	0,62; 47,49	0,04	-0,01; 0,09	5,21	0,62; 43,78
Placebo		99	1	1,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	137	2	1,5	SAS	2,06	0,18; 22,98	0,01	-0,02; 0,03	2,04	0,19; 22,28
Perampanel 8mg/Tag		129	4	3,1		4,45	0,49; 40,33	0,02	-0,01; 0,06	4,34	0,49; 38,33
Placebo		140	1	0,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Verschwommensehen bei einem Patienten (1,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei vier Patienten (4,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (3,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,64 [95%-KI: 0,41; 31,93] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,43 [95%-KI: 0,39; 30,12] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Verschwommensehen bei einem Patienten (1,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei fünf Patienten (5,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,94 [95%-KI: 0,31; 27,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 5,21 [95%-KI: 0,62; 43,78] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Verschwommensehen bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (1,5%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei vier Patienten (3,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,04 [95%-KI: 0,19; 22,28] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 4,34 [95%-KI: 0,49; 38,33] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-235: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	329	11	3,3	SAS	3,76	1,04; 13,60	0,02	0,00; 0,05	3,67	1,03; 13,02
Perampanel, alle Dosierungen		666	22	3,3		3,71	1,10; 12,49	0,02	0,01; 0,04	3,62	1,09; 12,02
Placebo		329	3	0,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

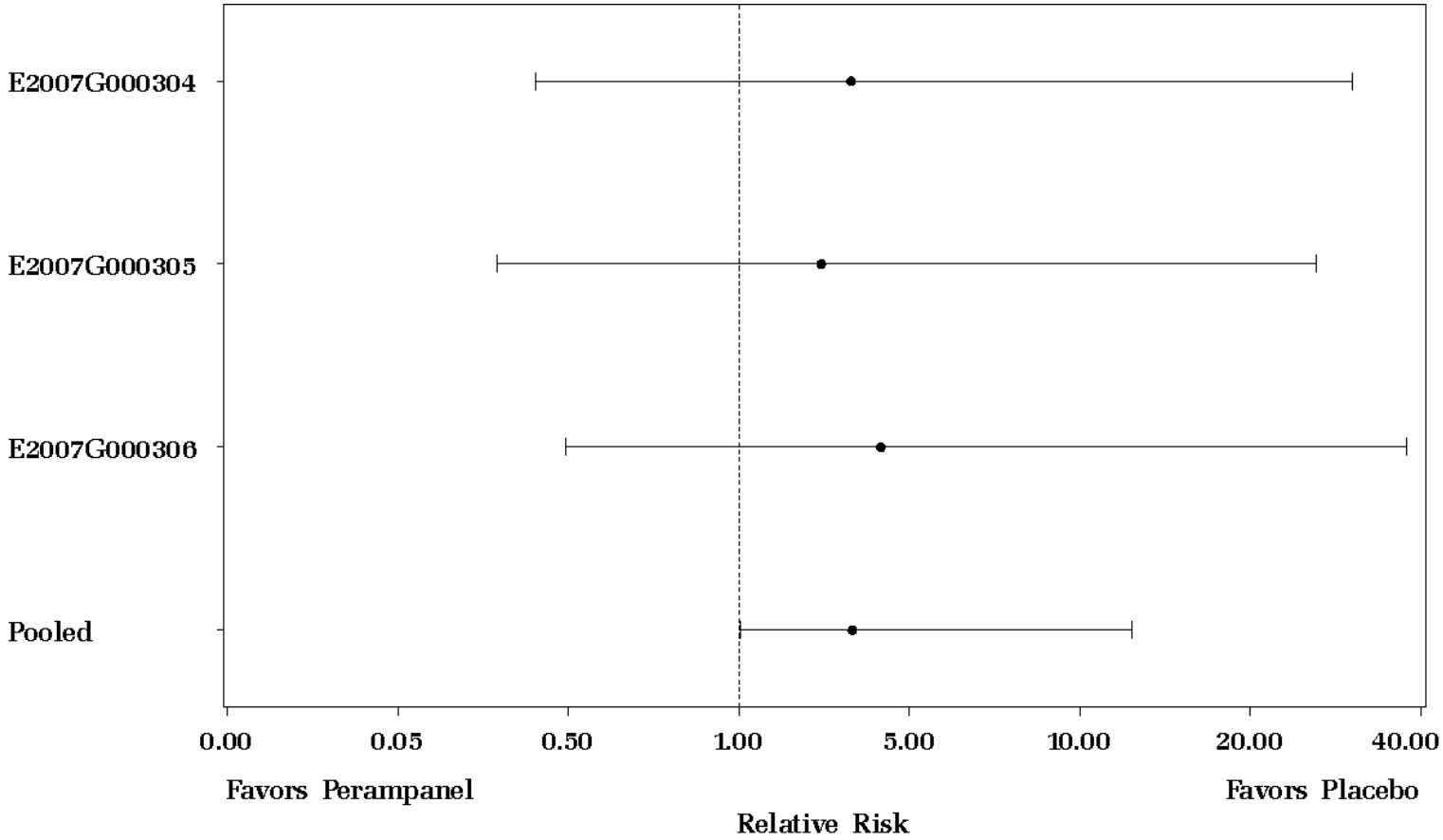

Abbildung 81: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

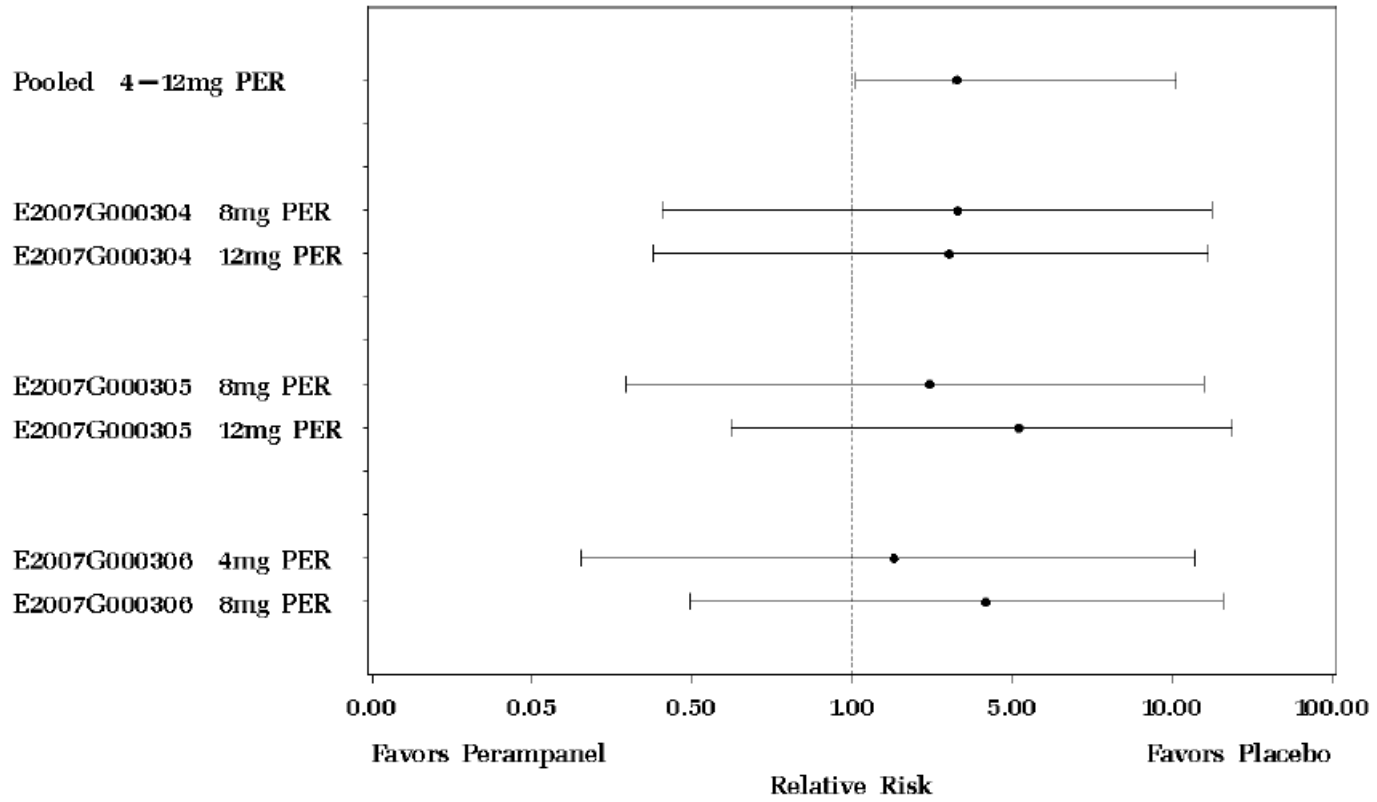

Abbildung 82: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Verschwommensehen bei 11 Patienten (3,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,67 [95%-KI: 1,03; 13,02]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Verschwommensehen bei 22 Patienten (3,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,62 [95%-KI: 1,09; 12,02]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Tabelle 4-236: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	N[a]	N mit UE[b] %	Leichtes UE Verschwommen-sehen %	Moderate UE Verschwommen-sehen %	Schweres UE Verschwommen-sehen %
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
4mg/Tag Perampanel	137	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0
8mg/Tag Perampanel	329	11 (3,3)	6 (1,8)	3 (<1)	2 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	9 (4,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)
Placebo	329	3 (0,9)	2 (<1)	1 (<1)	0
Perampanel alle Dosierungen	666	22 (3,3)	11 (1,7)	6 (<1)	5 (<1)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Verschwommensehen kann man erkennen, dass das UE Verschwommensehen nur vereinzelt auftrat und in der Mehrheit der Fälle als leicht oder moderat klassifiziert wurde. Insgesamt gab es bei allen Perampanel Dosierungen unter 666 Patienten 5 Fälle mit dem UE Verschwommensehen, die als schwer eingestuft wurden.

Tabelle 4-237: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

Studie	**N[a]**	**N mit UE[b] %**	**Studienabbruch %**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
4mg/Tag Perampanel	137	2 (1,5)	0
8mg/Tag Perampanel	329	11 (3,3)	1 (<1)
12mg/Tag Perampanel	200	9 (4,5)	3 (1,5)
Placebo	329	3 (0,9)	0
Perampanel alle Dosierungen	666	22 (3,3)	4 (<1)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014a)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil des UE Verschwommensehen, der zu einem Studienabbruch führte, liegt ebenfalls sehr niedrig. Aus der Placebo-Gruppe hat kein Patient aufgrund des UE Verschwommensehen die Studie abgebrochen, bei 4mg/Tag Perampanel kein Patient, bei 8mg/Tag Perampanel 1 Patient (0,3%) und bei 12mg/Tag Perampanel 3 Patienten (1,5%).

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommen-sehen	293	10	3,4	SAS	3,25	0,89; 11,94	0,02	-0,00; 0,05	3,17	0,88; 11,41
Perampanel, alle Dosierungen		576	19	3,3		3,14	0,92; 10,70	0,02	0,00; 0,04	3,07	0,92; 10,28
Placebo		279	3	1,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Verschwommensehen bei 10 Patienten (3,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,17 [95%-KI: 0,88; 11,41]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Verschwommensehen bei 19 Patienten (3,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,07 [95%-KI: 0,92; 10,28]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Verschwommensehen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Verschwommensehen unter Perampanel bei bis zu 2,9% (n=25) der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 1,4% (n=6) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Verschwommensehen bei 2,8% (n=12) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 2,05 [95%-KI: 0,78; 5,42]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Verschwommensehen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Verschwommensehen unter Perampanel bei 3,3% der Patienten sowohl in der gepoolten Dosierung 8mg/Tag (n=11) als auch in der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel Behandlungsgruppe (n=22) auftrat. In der Placebo-Gruppe trat das UE Verschwommensehen bei 0,9% (n=3) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 3,67 [95%-KI: 1,03; 13,02] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 3,62 [95%-KI: 1,09; 12,02] für die gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und

4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Verschwommensehen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Verschwommensehen zeigte sich außerdem, dass das UE Verschwommensehen bei 77% der Fälle leicht (50%) oder moderat (27%) ausgeprägt war. Von den insgesamt 22 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Verschwommensehen unter Perampanel brachen 4 Teilnehmer die Studie aufgrund dieses UEs ab, dies entspricht 0,6% aller Patienten, die Perampanel in einer wirksamen Dosierung bekamen.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sprechen für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Verschwommensehen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

4.3.1.3.1.19 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – RCT

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

Tabelle 4-239: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	133	13	9,8	SAS	1,53	0,61; 3,83	0,03	-0,04; 0,10	1,48	0,63; 3,44
Perampanel 12mg/Tag		134	17	12,7		2,05	0,85; 4,94	0,06	-0,01; 0,13	1,92	0,86; 4,29
Placebo		121	8	6,6							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	129	6	4,7	SAS	1,61	0,44; 5,84	0,02	-0,03; 0,06	1,58	0,46; 5,48
Perampanel 12mg/Tag		121	9	7,4		2,65	0,80; 8,84	0,04	-0,01; 0,10	2,53	0,80; 8,00
Placebo		136	4	2,9							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	172	3	1,7	SAS	1,08	0,21; 5,41	0,00	-0,03; 0,03	1,08	0,22; 5,26
Perampanel 8mg/Tag		169	3	1,8		1,10	0,22; 5,51	0,00	-0,03; 0,03	1,09	0,22; 5,35
Placebo		185	3	1,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Stürze trat bei acht Patienten (6,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei 13 Patienten (9,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 17 Patienten (12,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,48 [95%-KI: 0,63; 3,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,92 [95%-KI: 0,86; 4,29] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

Das UE Stürze trat bei vier Patienten (2,9%) aus der Placebo-Gruppe, bei sechs Patienten (4,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei neun Patienten (7,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,58 [95%-KI: 0,46; 5,48] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,53 [95%-KI: 0,80; 8,00] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Stürze trat bei drei Patienten (1,6%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei drei Patienten (1,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,22; 5,26] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,22; 5,35] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	431	22	5,1	SAS	1,53	0,78; 2,99	0,02	-0,01; 0,04	1,50	0,79; 2,86
Perampanel, alle Dosierungen		858	51	5,9		1,80	1,00; 3,24	0,03	0,00; 0,05	1,75	1,00; 3,08
Placebo		442	15	3,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

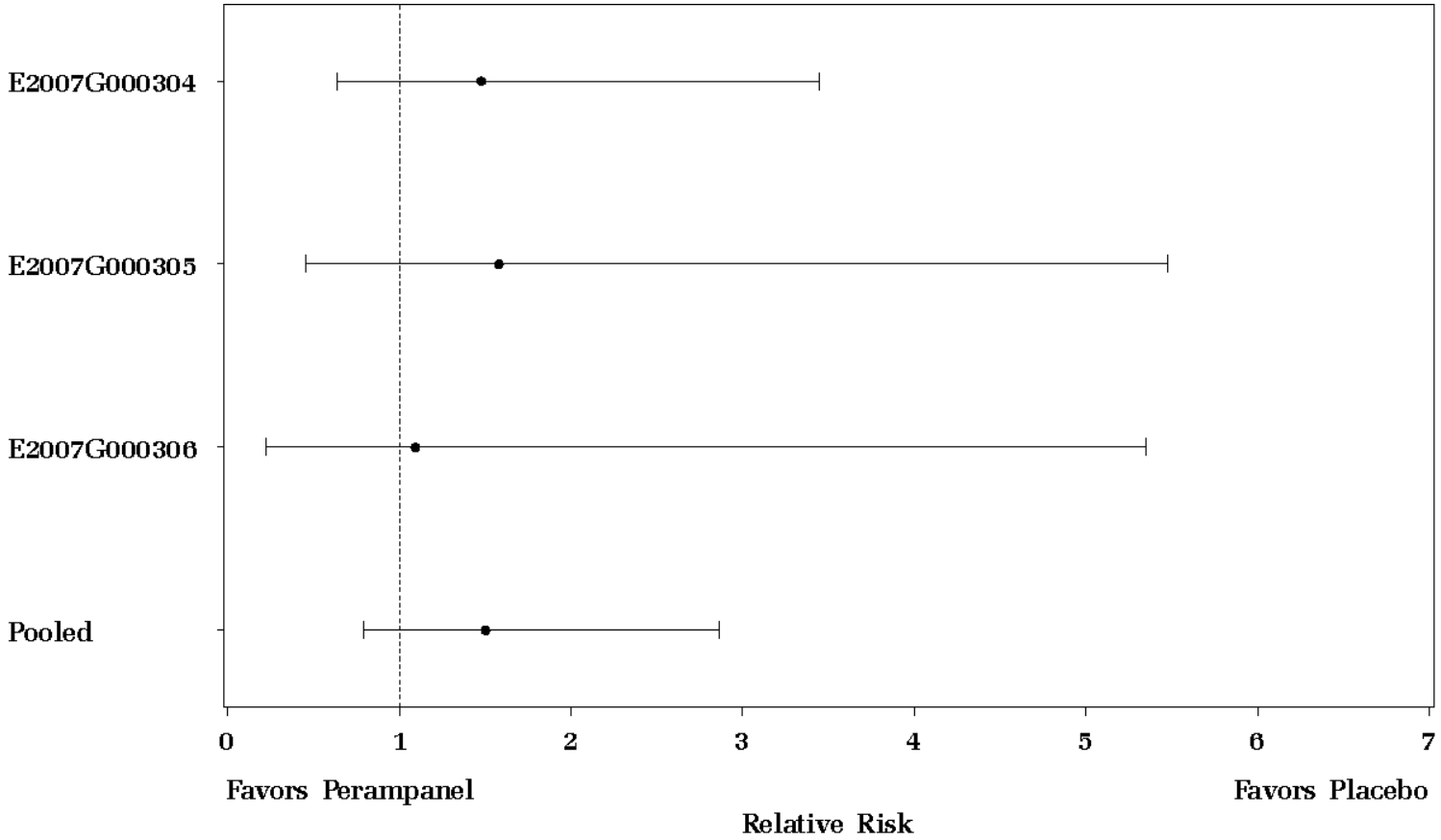

Abbildung 83: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

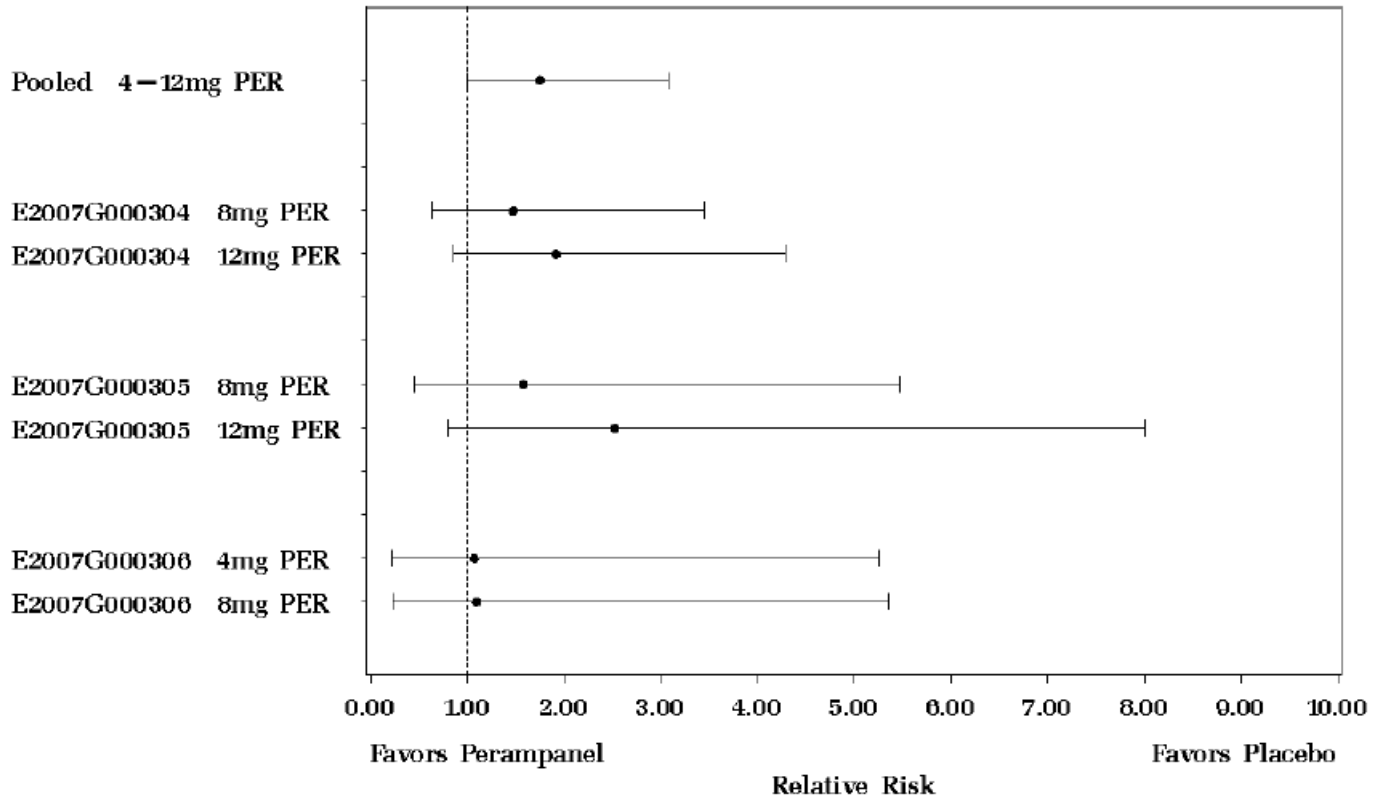

Abbildung 84: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 22 Patienten (5,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,50 [95%-KI: 0,79; 2,86]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Stürze trat bei 51 Patienten (5,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08]. Das Analyseergebnisse des OR für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo ist konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für Perampanel vs. Placebo, die 0,03 [95%-KI: 0,00; 0,05] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über Null.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-243: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	99	12	12,1	SAS	1,41	0,55; 3,63	0,03	-0,05; 0,12	1,36	0,58; 3,18
Perampanel 12mg/Tag		105	12	11,4		1,32	0,52; 3,39	0,03	-0,06; 0,11	1,29	0,55; 3,01
Placebo		90	8	8,9							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	101	4	4,0	SAS	2,00	0,36; 11,18	0,02	-0,03; 0,07	1,96	0,37; 10,46
Perampanel 12mg/Tag		95	8	8,4		4,46	0,92; 21,57	0,06	0,00; 0,13	4,17	0,91; 19,13
Placebo		99	2	2,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	137	3	2,2	SAS	1,02	0,20; 5,16	0,00	-0,03; 0,03	1,02	0,21; 4,98
Perampanel 8mg/Tag		129	3	2,3		1,09	0,22; 5,49	0,00	-0,03; 0,04	1,09	0,22; 5,28
Placebo		140	3	2,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Stürze bei acht Patienten (8,9%) aus der Placebo-Gruppe, bei 12 Patienten (12,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 12 Patienten (11,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,36 [95%-KI: 0,58; 3,18] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,29 [95%-KI: 0,55; 3,01] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Stürze bei zwei Patienten (2,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei vier Patienten (4,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei acht Patienten (8,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,96 [95%-KI: 0,37; 10,46] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 4,17 [95%-KI: 0,91; 19,3] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR in beiden Perampanel Behandlungsgruppen und der RD in 12mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo, die 0,03 [95%-KI: 0,00; 0,05] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über Null.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Stürze bei drei Patienten (2,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei drei Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,02 [95%-KI: 0,21; 4,98] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,09 [95%-KI: 0,22; 5,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	329	19	5,8	SAS	1,49	0,72; 3,07	0,02	-0,01; 0,05	1,46	0,73; 2,91
Perampanel, alle Dosierungen		666	42	6,3		1,64	0,87; 3,09	0,02	-0,00; 0,05	1,60	0,87; 2,93
Placebo		329	13	4,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

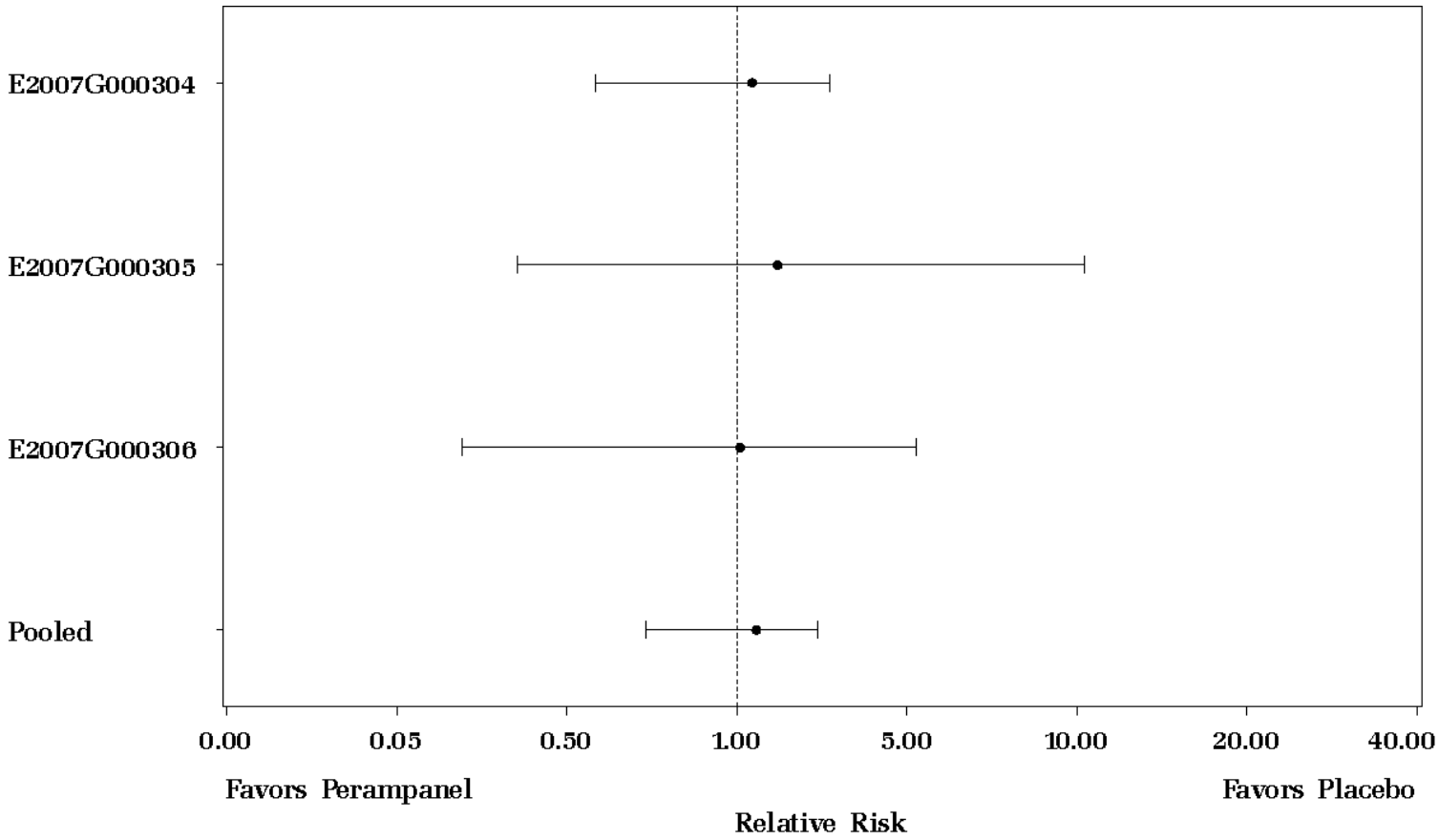

Abbildung 85: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

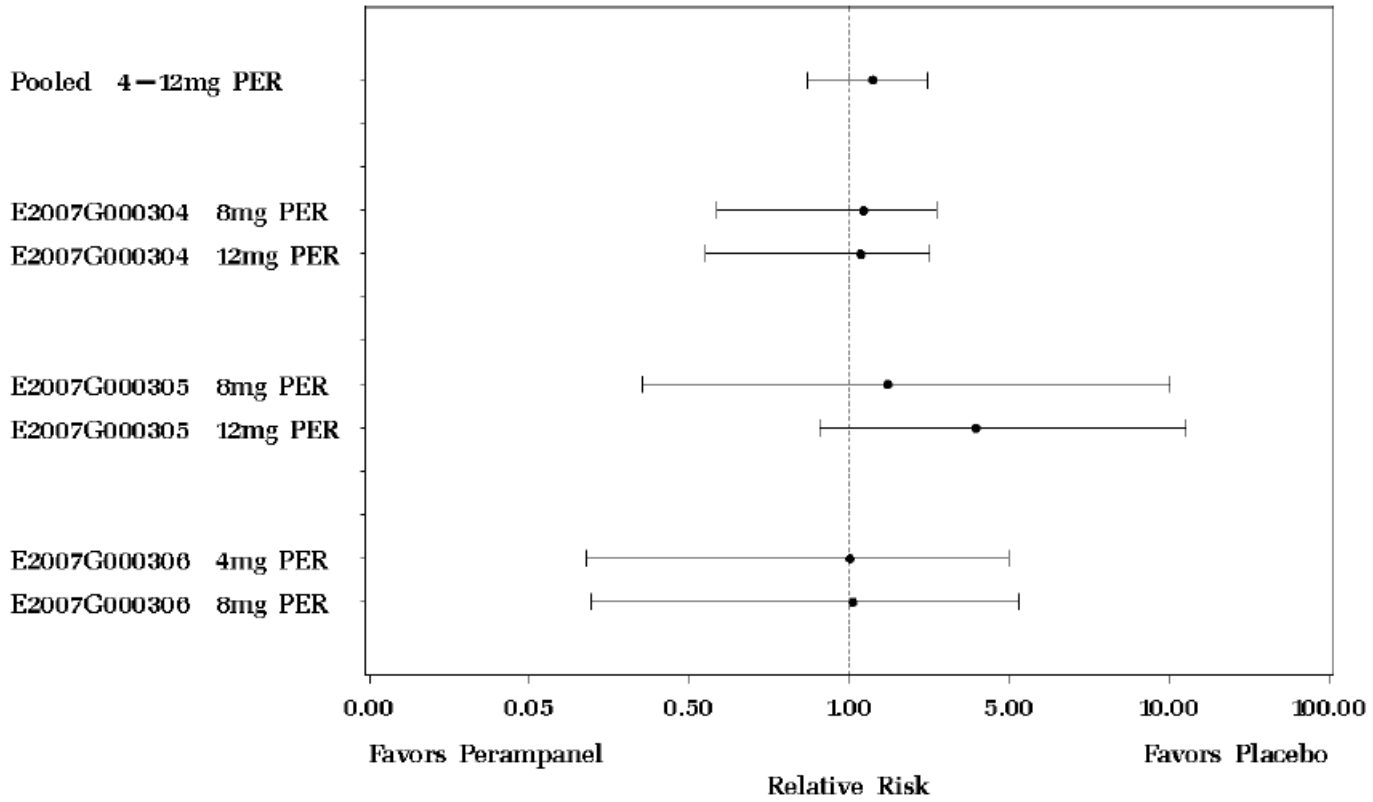

Abbildung 86: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Stürze bei 19 Patienten (5,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,46 [95%-KI: 0,73; 2,91]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Stürze bei 42 Patienten (6,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,60 [95%-KI: 0,87; 2,93]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-245: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	293	18	6,1	SAS	1,59	0,74; 3,44	0,02	-0,01; 0,06	1,56	0,75; 3,24
Perampanel, alle Dosierungen		576	39	6,8		1,77	0,89; 3,51	0,03	-0,00; 0,06	1,72	0,89; 3,30
Placebo		279	11	3,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Stürze bei 18 Patienten (6,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 1,56 [95%-KI: 0,75; 3,24]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Stürze bei 39 Patienten (6,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,72 [95%-KI: 0,89; 3,30]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Stürze

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Stürze unter Perampanel bei bis zu 5,9% (n=51) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 3,4% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Stürze bei 5,1% (n=22) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,50 [95%-KI: 0,79; 2,86]. Die Analyseergebnisse des OR in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo und der RD versus Placebo in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. Die untere Grenze des KI der RD in über alle Dosierungen gepoolter Perampanel Gruppe versus Placebo, die knapp über Null liegt, spricht für den Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse der RR und OR in beiden gepoolten Perampanel-Behandlungsgruppen und der RD in der gepoolten Gruppe 8mg/Tag Perampanel versus Placebo für eine gerade noch nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten aus der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse der RD in der über alle Dosierungen gepoolten Perampanel-Gruppe sprechen für einen knappen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Stürze unter Perampanel bei bis zu 6,3% (n=42) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 4,0% (n=13) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Stürze bei 5,8% (n=19)

der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 1,60 [95%-KI: 0,87; 2,93] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1,46 [95%-KI: 0,73; 2,91]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent

4.3.1.3.1.20 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT

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

Tabelle 4-246: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-247: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	133	1	0,8	SAS	0,91	0,06; 14,69	-0,00	-0,02; 0,02	0,91	0,06; 14,39
Perampanel 12mg/Tag		134	0	0,0				-0,01	-0,02; 0,01		
Placebo		121	1	0,8							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	129	0	0,0	SAS						
Perampanel 12mg/Tag		121	0	0,0							
Placebo		136	1	0,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	172	0	0,0	SAS						
Perampanel 8mg/Tag		169	0	0,0							
Placebo		185	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei einem Patienten (0,8%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,06; 14,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Da es keine Ereignisse in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe gab, wurde hier von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, aber bei keinem Patienten aus den beiden Perampanel-Gruppen auf. Von der Berechnung der RRs, ORs, RD und 95%-KIs wurde daher abgesehen.

Studie 306

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten in Studie 306 auf. Von der Berechnung der RRs, ORs, RD und 95%-KIs wurde daher abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-249: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	431	1	0,2	SAS	0,51	0,05; 5,66	-0,00	-0,01; 0,01	0,51	0,05; 5,63
Perampanel, alle Dosierungen		858	1	0,1		0,26	0,02; 2,84	-0,00	-0,01; 0,00	0,26	0,02; 2,83
Placebo		442	2	0,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

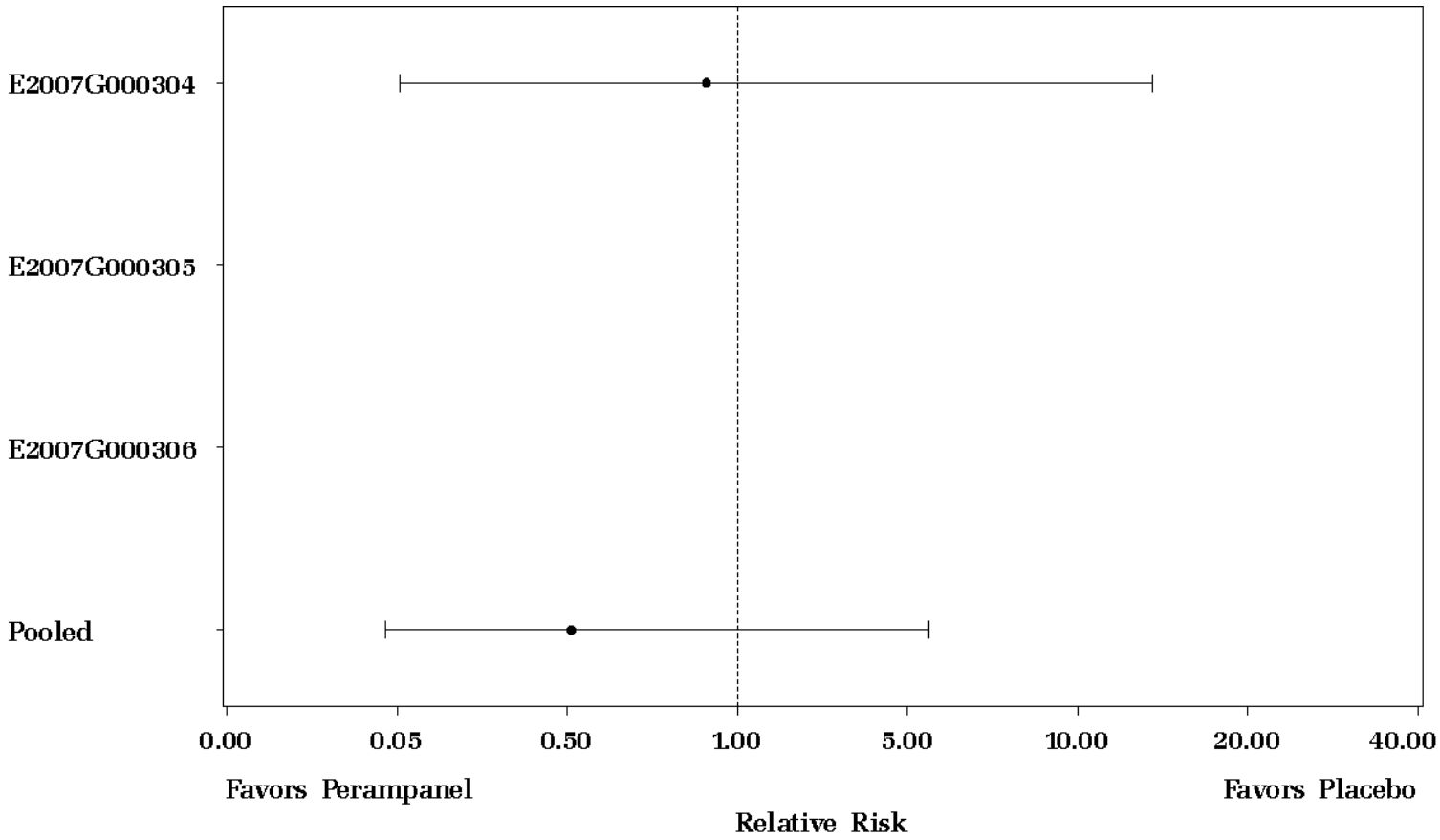

Abbildung 87: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

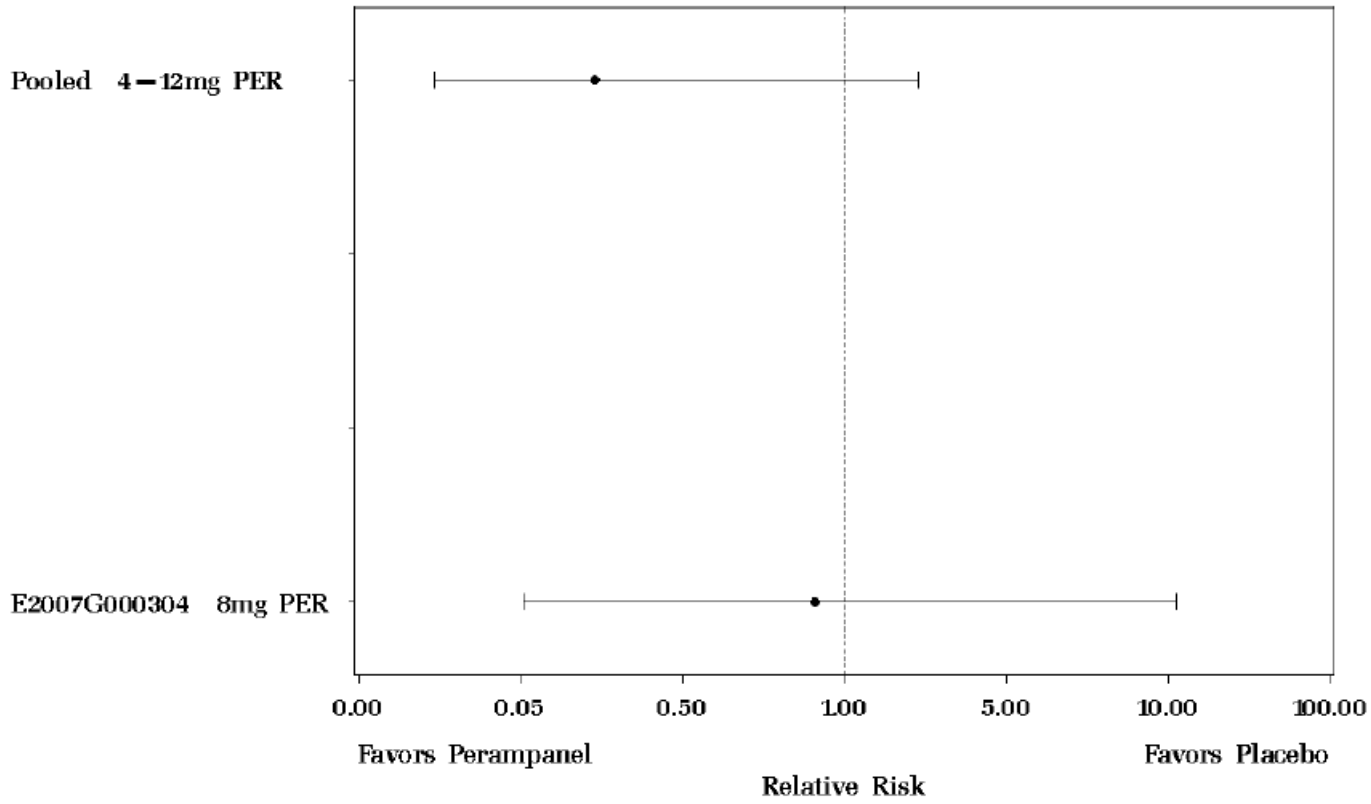

Abbildung 88: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei einem Patienten (0,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,05; 5,63]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei einem Patienten (0,1%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-250: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	99	1	1,0	SAS	0,91	0,06; 14,74	-0,00	-0,03; 0,03	0,91	0,06; 14,32
Perampanel 12mg/Tag		105	0	0,0				-0,01	-0,03; 0,01		
Placebo		90	1	1,1							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	101	0	0,0	SAS			-0,01	-0,03; 0,01		
Perampanel 12mg/Tag		95	0	0,0				-0,01	-0,03; 0,01		
Placebo		99	1	1,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	137	0	0,0	SAS						
Perampanel 8mg/Tag		129	0	0,0							
Placebo		140	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (1,1%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (1,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,06; 14,32] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Da es keine Ereignisse in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe gab, wurde hier von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, aber bei keinem Patienten aus den beiden Perampanel-Gruppen auf. Von der Berechnung der RRs, ORs und 95%-KIs wurde daher abgesehen.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei keinem Patienten in Studie 306 auf. Von der Berechnung der RRs, ORs, RD und 95%-KIs wurde daher abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-251: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	329	1	0,3	SAS	0,50	0,04; 5,52	-0,00	-0,01; 0,01	0,50	0,05; 5,49
Perampanel, alle Dosierungen		666	1	0,2		0,25	0,02; 2,72	-0,00	-0,01; 0,00	0,25	0,02; 2,71
Placebo		329	2	0,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

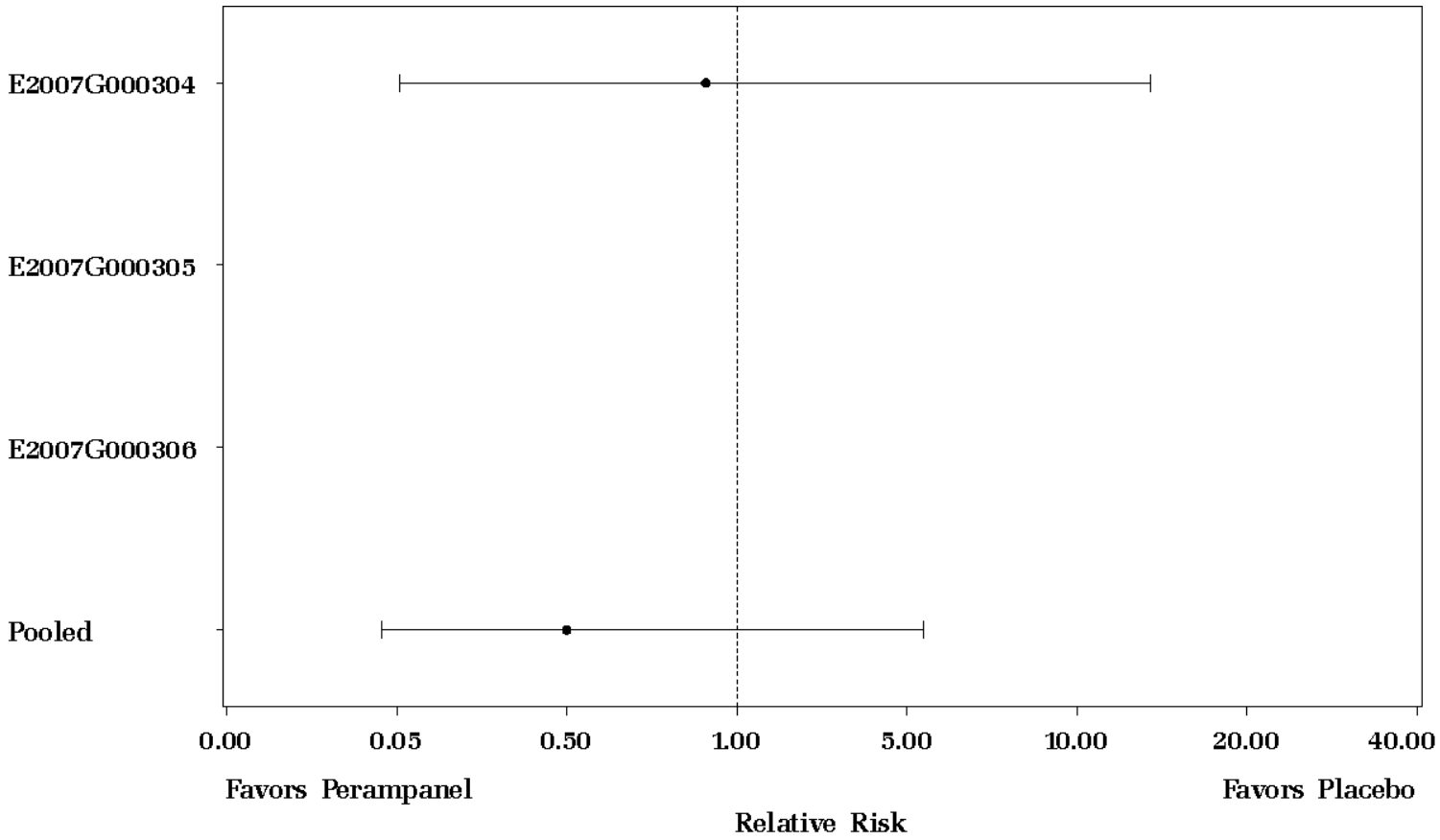

Abbildung 89: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

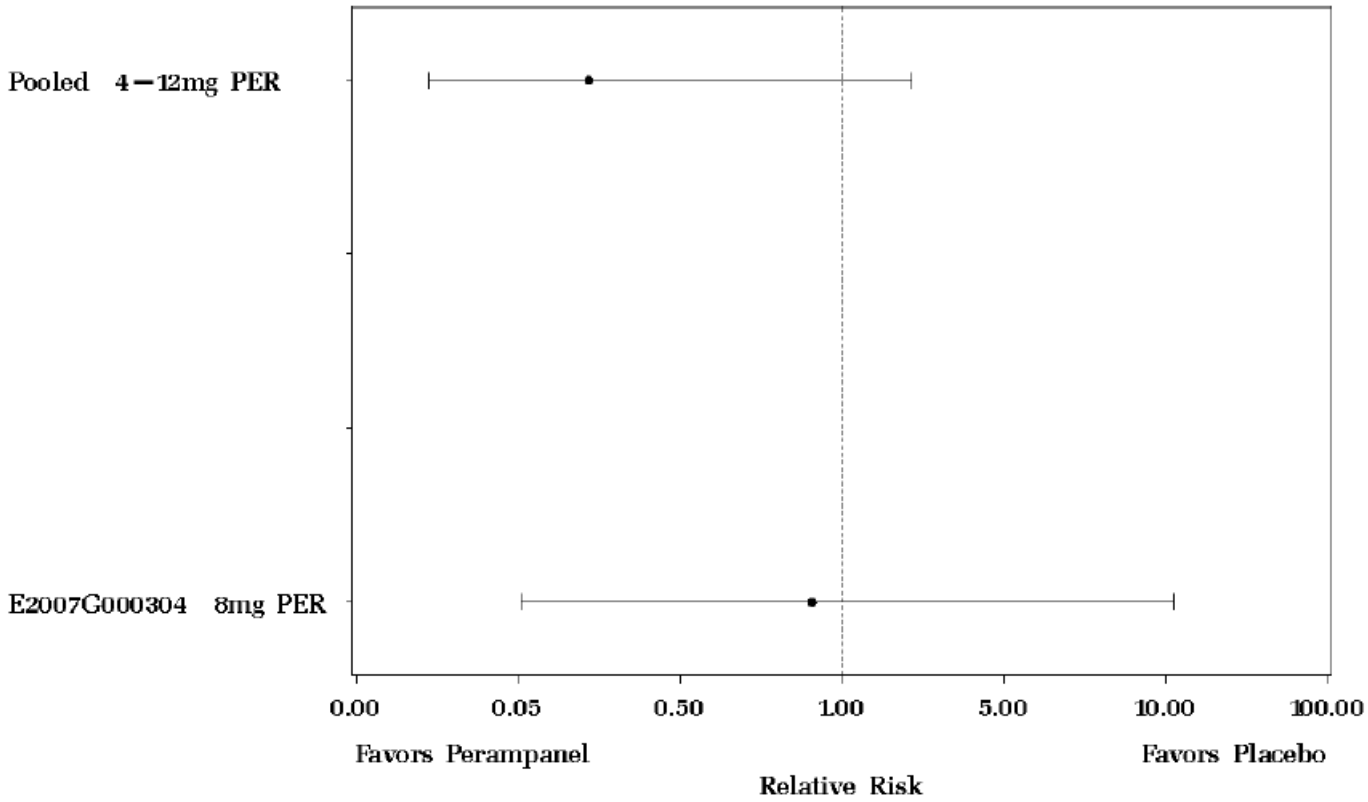

Abbildung 90: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (0,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,50 [95%-KI: 0,05; 5,49]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (0,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,25 [95%-KI: 0,02; 2,71]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-252: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	293	1	0,3	SAS	0,47	0,04; 5,26	-0,00	-0,02; 0,01	0,48	0,04; 5,22
Perampanel, alle Dosierungen		576	1	0,2		0,24	0,02; 2,67	-0,01	-0,02; 0,01	0,24	0,02; 2,66
Placebo		279	2	0,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (0,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 0,48 [95%-KI: 0,04; 5,22]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten (0,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 0,24 [95%-KI: 0,02; 2,66]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

- Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten und der Warnhinweis für alle AEDs wird in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Perampanel dargestellt. Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten vereinzelt auftrat, d.h. unter Perampanel war es ein Patient (8mg/Tag Perampanel) und unter Placebo waren es zwei Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,05; 5,63] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit sen Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten vereinzelt auftrat, d.h. unter Perampanel war es ein Patient (8mg/Tag Perampanel) und unter Placebo waren es zwei Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,50

[95%-KI: 0,05; 5,49] für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 0,25 [95%-KI: 0,02; 2,71] für alle gepoolten Dosierungen. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse: Aggression – RCT

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

Tabelle 4-253: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aggression

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2001, 2011a, 2011b)
UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 4-254: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aggression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: engl. Intention to Treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Placebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Placebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Placebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichtserstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	133	3	2,3	SAS			0,02	-0,00; 0,05		
Perampanel 12mg/Tag		134	7	5,2				0,05	0,01; 0,09		
Placebo		121	0	0,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	129	2	1,6	SAS	2,13	0,19; 23,73	0,01	-0,02; 0,03	2,11	0,19; 22,97
Perampanel 12mg/Tag		121	1	0,8		1,13	0,07; 18,18	0,00	-0,02; 0,02	1,12	0,07; 17,78
Placebo		136	1	0,7							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	172	1	0,6	SAS	1,08	0,07; 17,34	0,00	-0,02; 0,02	1,08	0,07; 17,06
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2		2,20	0,20; 24,52	0,00	-0,01; 0,03	2,19	0,20; 23,93
Placebo		185	1	0,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

Das UE Aggression trat bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei drei Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sieben Patienten (5,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung der RRs, ORs und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 305

Das UE Aggression trat bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei einem Patienten (0,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,11 [95%-KI: 0,19; 22,97] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,12 [95%-KI: 0,07; 17,78] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Studie 306

Das UE Aggression trat bei einem Patienten (0,5%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,07; 17,06] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,19 [95%-KI: 0,20; 23,93] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

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

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-256: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	431	7	1,6	SAS	3,63	0,75; 17,58	0,01	-0,00; 0,03	3,59	0,75; 17,18
Perampanel, alle Dosierungen		858	16	1,9		4,18	0,96; 18,26	0,01	0,00; 0,03	4,12	0,95; 17,84
Placebo		442	2	0,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

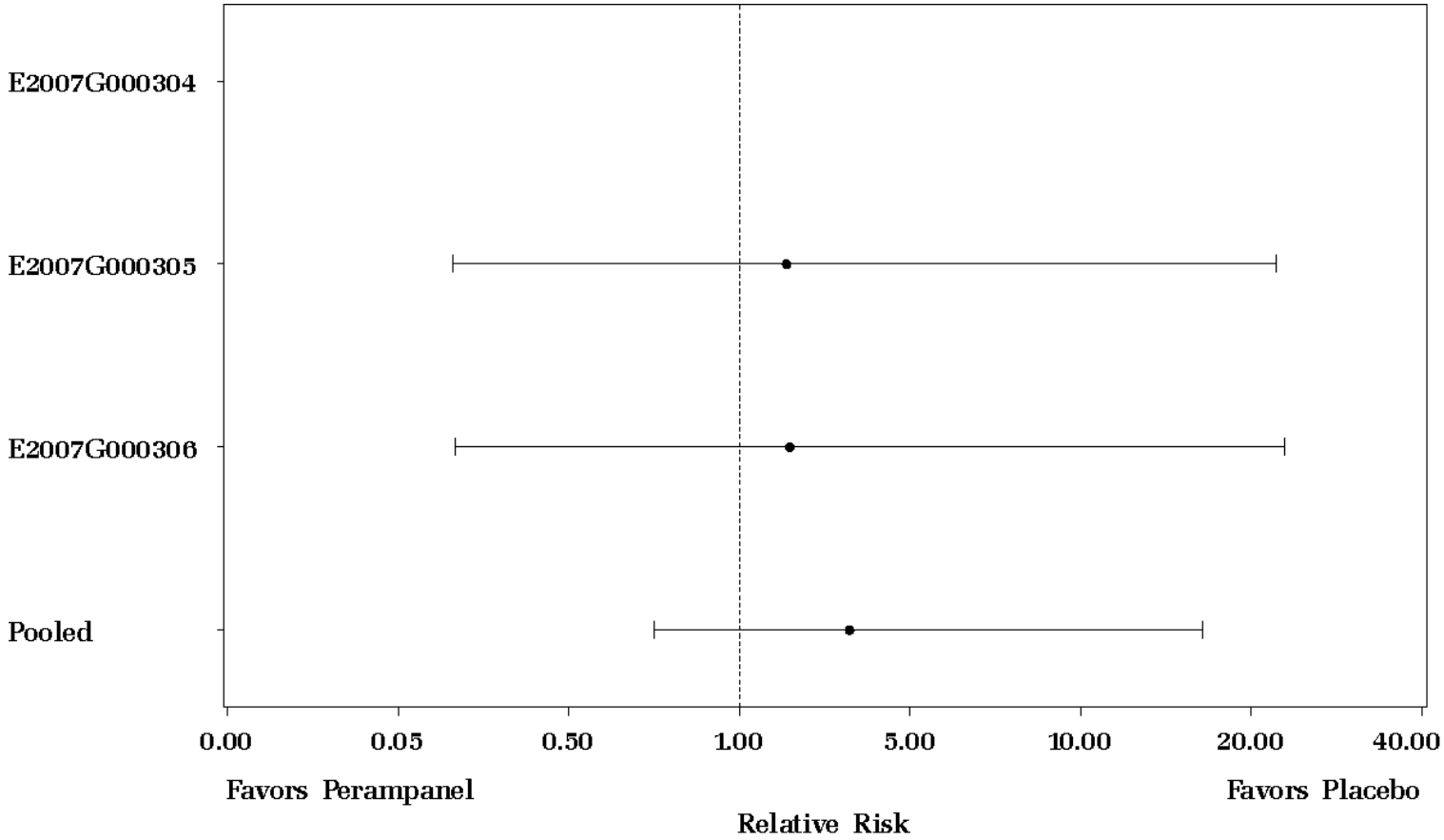

Abbildung 91: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

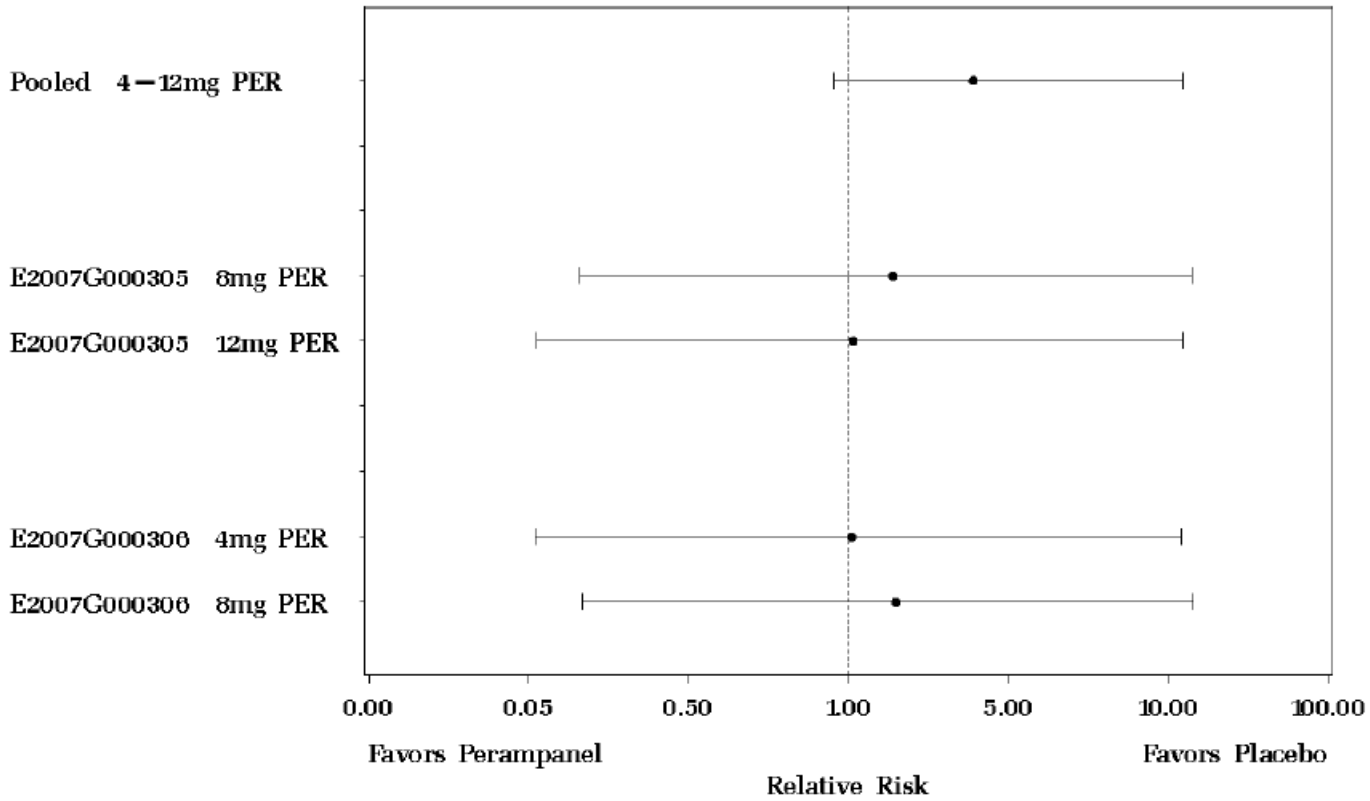

Abbildung 92: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei sieben Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,59 [95%-KI: 0,75; 17,18]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Aggression trat bei 16 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84]. Die Analyseergebnisse des OR für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Die RD für Perampanel vs. Placebo, die 0,01 [95%-KI: 0,00; 0,03] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über null.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
Studie 304											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	99	2	2,0	SAS			0,02	-0,01; 0,05		
Perampanel 12mg/Tag		105	6	5,7				0,06	0,01; 0,10		
Placebo		90	0	0,0							
Studie 305											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	101	2	2,0	SAS	1,98	0,18; 22,19	0,01	-0,02; 0,04	1,96	0,18; 21,28
Perampanel 12mg/Tag		95	0	0,0				-0,01	-0,03; 0,01		
Placebo		99	1	1,0							
Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	137	1	0,7	SAS	1,02	0,06; 16,51	0,00	-0,02; 0,02	1,02	0,06; 16,17
Perampanel 8mg/Tag		129	2	1,6		2,19	0,20; 24,43	0,01	-0,02; 0,03	2,17	0,20; 23,65
Placebo		140	1	0,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Aggression bei keinem Patienten aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (2,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei sechs Patienten (5,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung der RRs, ORs und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 305

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Aggression bei einem Patienten (1,0%) aus der Placebo-Gruppe, bei zwei Patienten (2,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,96 [95%-KI: 0,18; 21,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Da es keine Ereignisse in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe gab, wurde hier von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306

In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Aggression bei einem Patienten (0,7%) aus der Placebo-Gruppe, bei einem Patienten (0,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei zwei Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,02 [95%-KI: 0,06; 16,17] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,17 [95%-KI: 0,20; 23,65] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden Perampanel Behandlungsgruppen versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Im Rahmen der Studie 306 wurden auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Die Daten zu der Behandlungsgruppe 8 mg/Tag Perampanel aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Risikodifferenz		Relatives Risiko	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	329	6	1,8	SAS	3,04	0,61; 15,16	0,01	-0,00; 0,03	3,00	0,61; 14,76
Perampanel, alle Dosierungen		666	13	2,0		3,25	0,73; 14,51	0,01	-0,00; 0,03	3,21	0,73; 14,15
Placebo		329	2	0,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

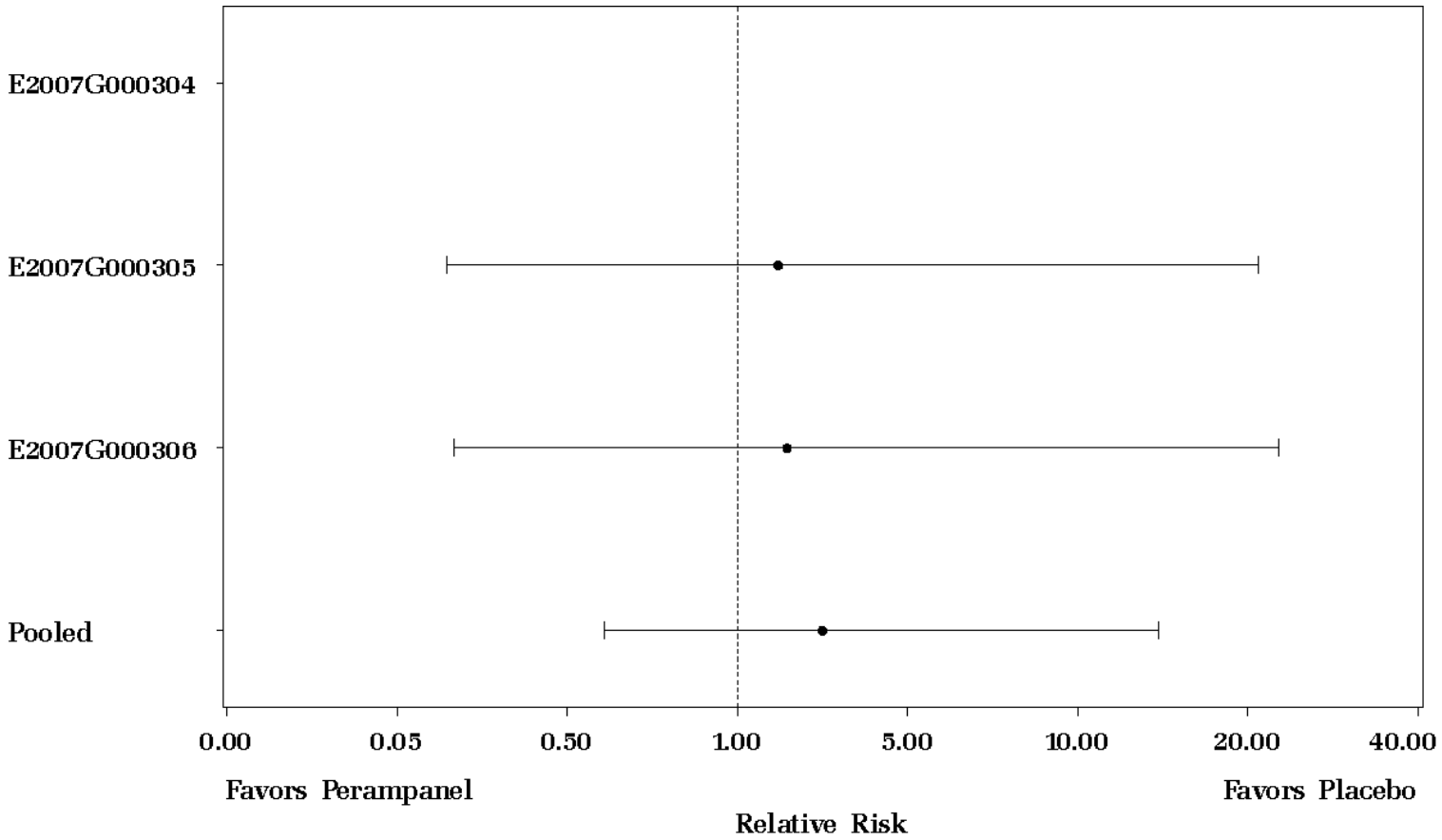

Abbildung 93: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014e)

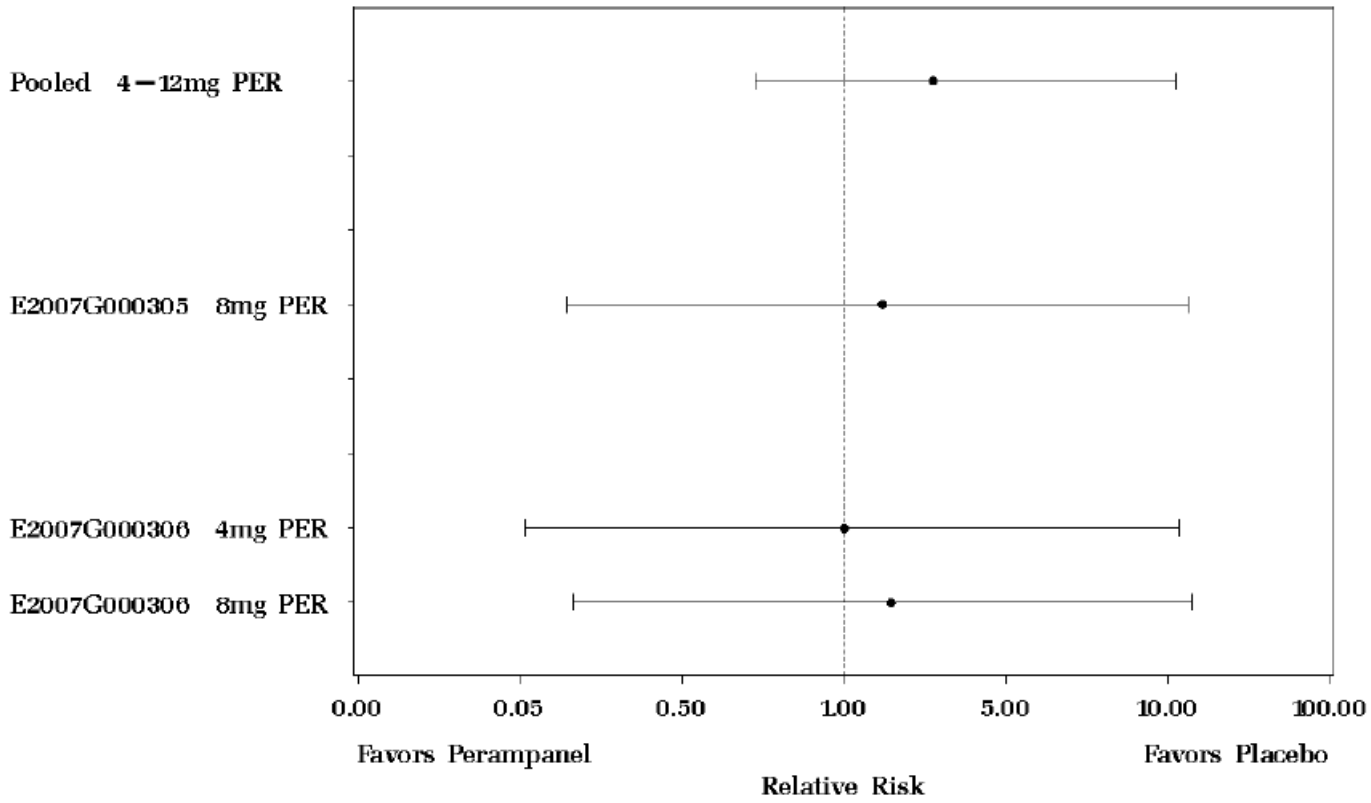

Abbildung 94: Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 4-12mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Aggression bei sechs Patienten (1,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 3,00 [95%-KI: 0,61; 14,76]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien trat das UE Aggression bei 13 Patienten (2,0%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 3,21 [95%-KI: 0,73; 14,15]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Nachfolgend wird die Änderung des Kriteriums „Zeit seit Diagnose > 60 Monate “ auf „Zeit seit Diagnose > 120 Monate“ in einer Sensitivitätsanalyse für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien dargestellt.

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate), gepoolte Analyse

						Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		**Risikodifferenz**		**Relatives Risiko**	
Studie	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Auswertungsart und -kollektiv**	**OR**	**95%- KI**	**RD**	**95%- KI**	**RR**	**95%- KI**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306											
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	293	6	2,0	SAS	2,90	0,58; 14,47	0,01	-0,01; 0,03	2,86	0,58; 14,03
Perampanel, alle Dosierungen		576	11	1,9		2,70	0,59; 12,25	0,01	-0,00; 0,03	2,66	0,59; 11,94
Placebo		279	2	0,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Zahl der Patienten mit Ereignis
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds Ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Aggression bei sechs Patienten (2,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo beträgt 2,86 [95%-KI: 0,58; 14,03]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: In der Subpopulation für die Sensitivitätsanalyse trat das UE Aggression bei 11 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,66 [95%-KI: 0,59; 11,94]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD für die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Perampanel Behandlungsgruppe versus Placebo sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Aggression

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Aggression unter Perampanel bei bis zu 1,9% (n=16) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 0,5% (n=2) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE Aggression bei 1,6% (n=7) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 3,59 [95%-KI: 0,75; 17,18]. Die Analyseergebnisse des OR in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo und der RD in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe sind mit den Ergebnissen des RR konsistent. Die RD für über alle Dosierungen gepoolter Perampanel Gruppe versus Placebo, die 0,01 [95%-KI: 0,00; 0,03] beträgt, weicht von den Ergebnissen der RR und OR ab: Die untere Grenze des KI der RD liegt knapp über Null.

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe. In der Betrachtung der RD in über alle Dosierungen gepoolter Perampanel-Gruppe kann ein erhöhtes Auftreten des UE Aggression gegenüber Placebo vermutet werden. Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt.

- Die Betrachtung der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Aggression unter Perampanel bei bis zu 2,0% (n=13) der Patienten der über alle Dosierungen gepoolten Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe bei 0,6% (n=2) der Patienten auftrat. Für die gepoolte Dosierung 8mg/Tag Perampanel trat das UE

Aggression bei 1,8% (n=6) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt für die über alle Dosierungen gepoolte Perampanel-Gruppe 3,21 [95%-KI: 0,73; 14,15] und für die gepoolte 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 3,00 [95%-KI: 0,61; 14,76]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD in beiden gepoolten Behandlungsgruppen (8mg/Tag Perampanel und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) versus Placebo sind mit den Ergebnissen des RR konsistent.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe.

- Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Ergebnissen für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien konsistent.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Subgruppenanalysen wurden für eine Vielzahl der im Dossier betrachteten Endpunkte post-hoc durchgeführt und sind dafür nicht ausreichend gepowert. Außerdem wurde eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit (Interaktions-p-Wert <0,2 bei den pivotalen Zulassungsstudien und <0,05 bei der gepoolten Analyse) bei einer großen Anzahl an zu untersuchenden Subgruppen in Kauf genommen. Daraus ergibt sich, dass sich unter den Interaktionstests mit Hinweis auf Interaktion viele zufallsbedingte Ergebnisse befinden werden. Die Subgruppenanalysen sollten daher nicht konfirmatorisch interpretiert werden. Da drei pivotale Studien und eine auf diesen basierende gepoolte Analyse vorliegen, würde man das Vorliegen eines Hinweises für eine Interaktion nur dann als nicht zufallsbedingt betrachten, wenn sich dieser konsistent in der gepoolten Analyse und in mehreren der pivotalen Studien wiederfindet.

Die Subgruppe Alter wird für die Subgruppenanalyse dichotomisiert um eine höhere Fallzahl in den Strata zu erreichen, so dass anstatt der Altersgruppen „<18 Jahre“, „18-64“ Jahre und „>64 Jahre“ die Gruppen „<18 Jahre“ und“ ≥18 Jahre“ dargestellt werden.

4.3.1.3.2.1 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-260: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,4729	0,4539	0,9632	0,8941
Geschlecht	0,2361	0,3584	0,4318	0,7255
Herkunft	0,2017	0,8363	0,0643[a]	0,2989
Region	0,1588[a]	0,9454	0,1251[a]	0,2044

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Herkunft (in Studie 306) und Region (in den Studien 304 und 306).

Tabelle 4-261: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 50 (37,6)	133 48 (36,1)	121 32 (26,4)	1,68 [0,98; 2,86]	0,11 [-0,00; 0,23]	1,42 [0,98; 2,06]	1,57 [0,92; 2,69]	0,10 [-0,02; 0,21]	1,36 [0,94; 1,98]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4729								
<18 Jahre	15 9 (60,0)	10 4 (40,0)	14 4 (28,6)	3,75 [0,79; 17,72]	0,31 [-0,03; 0,66]	2,10 [0,83; 5,30]	1,67 [0,30; 9,27]	0,11 [-0,27; 0,50]	1,40 [0,46; 4,31]
≥18 Jahre	118 41 (34,7)	123 44 (35,8)	107 28 (26,2)	1,50 [0,85; 2,67]	0,09 [-0,03; 0,21]	1,33 [0,89; 1,99]	1,57 [0,89; 2,77]	0,10 [-0,02; 0,21]	1,37 [0,92; 2,03]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2361								
Männer	65 22 (33,8)	69 25 (36,2)	54 9 (16,7)	2,56 [1,06; 6,17]	0,17 [0,02; 0,32]	2,03 [1,02; 4,03]	2,84 [1,19; 6,77]	0,20 [0,04; 0,35]	2,17 [1,11; 4,26]
Frauen	68 28 (41,2)	64 23 (35,9)	67 23 (34,3)	1,34 [0,67; 2,69]	0,07 [-0,09; 0,23]	1,20 [0,78; 1,86]	1,07 [0,52; 2,20]	0,02 [-0,15; 0,18]	1,05 [0,66; 1,67]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2017								
Weiß	115 44 (38,3)	115 38 (33,0)	103 28 (27,2)	1,66 [0,93; 2,95]	0,11 [-0,01; 0,23]	1,41 [0,95; 2,08]	1,32 [0,74; 2,37]	0,06 [-0,06; 0,18]	1,22 [0,81; 1,63]
Nicht Weiß	18 6 (33,3)	18 10 (55,6)	18 4 (22,2)	1,75 [0,40; 7,70]	0,11 [-0,18; 0,40]	1,50 [0,51; 4,43]	4,38 [1,03; 18,63]	0,33 [0,03; 0,63]	2,50 [0,96; 6,52]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,1588								
Nordamerika	74 30 (40,5)	80 32 (40,0)	73 16 (21,9)	2,43 [1,18; 5,01]	0,19 [0,04; 0,33]	1,85 [1,11; 3,09]	2,38 [1,16; 4,84]	0,18 [0,04; 0,32]	1,83 [1,10; 3,04]
Zentral- und Südamerika	59 20 (33,9)	53 16 (30,2)	48 16 (33,3)	1,03 [0,46; 2,30]	0,01 [-0,17; 0,19]	1,02 [0,60; 1,74]	0,86 [0,37; 2,00]	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,91 [0,51; 1,61]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-262: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 43 (33,3)	121 41 (33,9)	136 20 (14,7)	2,90 [1,59; 5,28]	0,19 [0,09; 0,29]	2,27 [1,41; 3,64]	2,97 [1,62; 5,45]	0,19 [0,09; 0,30]	2,30 [1,43; 3,71]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4539								
<18 Jahre	17 5 (29,4)	10 5 (50,0)	17 4 (23,5)	1,35 [0,29; 6,26]	0,06 [-0,24; 0,35]	1,25 [0,40; 3,87]	3,25 [0,61; 17,28]	0,26 [-0,11; 0,63]	2,13 [0,74; 6,12]
≥18 Jahre	112 38 (33,9)	111 36 (32,4)	119 16 (13,4)	3,31 [1,72; 6,37]	0,20 [0,10; 0,31]	2,52 [1,49; 4,26]	3,09 [1,60; 5,98]	0,19 [0,08; 0,30]	2,41 [1,42; 4,09]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3584								
Männer	65 22 (33,8)	50 15 (30,0)	71 13 (18,3)	2,28 [1,03; 5,03]	0,16 [0,01; 0,30]	1,85 [1,02; 3,36]	1,91 [0,81; 4,49]	0,12 [-0,04; 0,27]	1,64 [0,86; 3,13]
Frauen	64 21 (32,8)	71 26 (36,6)	65 7 (10,8)	4,05 [1,58; 10,38]	0,22 [0,08; 0,36]	3,05 [1,39; 6,66]	4,79 [1,90; 12,02]	0,26 [0,12; 0,39]	3,40 [1,58; 7,30]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,8363								
Weiß	107 31 (29,0)	100 31 (31,0)	115 15 (13,0)	2,72 [1,37; 5,39]	0,16 [0,05; 0,27]	2,22 [1,27; 3,88]	3,00 [1,50; 5,96]	0,18 [0,07; 0,29]	2,38 [1,36; 4,14]
Nicht Weiß	22 12 (54,5)	21 10 (47,6)	21 5 (23,8)	3,84 [1,04; 14,21]	0,31 [0,03; 0,58]	2,29 [0,97; 5,39]	2,91 [0,78; 10,89]	0,24 [-0,04; 0,52]	2,00 [0,82; 4,86]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,9454								
Europa	76 18 (23,7)	75 22 (29,3)	87 10 (11,5)	2,39 [1,03; 5,56]	0,12 [0,01; 0,24]	2,06 [1,01; 4,19]	3,20 [1,40; 7,30]	0,18 [0,06; 0,30]	2,55 [1,29; 5,04]
Nordamerika	31 14 (45,2)	27 11 (40,7)	33 6 (18,2)	3,71 [1,19; 11,50]	0,27 [0,05; 0,49]	2,48 [1,09; 5,65]	3,09 [0,96; 9,98]	0,23 [-0,00; 0,45]	2,24 [0,95; 5,27]
Asien-Pazifik	14 7 (50,0)	14 7 (50,0)	10 3 (30,0)	2,33 [0,42; 12,91]	0,20 [-0,19; 0,59]	1,67 [0,56; 4,92]	2,33 [0,42; 12,91]	0,20 [-0,19; 0,59]	1,67 [0,56; 4,92]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-263: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	172 49 (28,5)	169 59 (34,9)	184 33 (17,9)	1,82 [1,10; 3,01]	0,11 [0,02; 0,19]	1,59 [1,08; 2,34]	2,45 [1,50; 4,01]	0,17 [0,08; 0,26]	1,95 [1,34; 2,82]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9632								
<18 Jahre	13 3 (23,1)	12 4 (33,3)	14 2 (14,3)	1,80 [0,25; 12,99]	0,09 [-0,21; 0,38]	1,62 [0,32; 8,18]	3,00 [0,44; 20,44]	0,19 [-0,13; 0,51]	2,33 [0,51; 10,59]
≥18 Jahre	159 46 (28,9)	157 55 (35,0)	170 31 (18,2)	1,83 [1,09; 3,07]	0,11 [0,02; 0,20]	1,59 [1,06; 2,37]	2,42 [1,45; 4,02]	0,17 [0,07; 0,26]	1,92 [1,31; 2,82]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4318								
Männer	88 23 (26,1)	77 20 (26,0)	95 16 (16,8)	1,75 [0,85; 3,58]	0,09 [-0,03; 0,21]	1,55 [0,88; 2,74]	1,73 [0,83; 3,63]	0,09 [-0,03; 0,21]	1,54 [0,86; 2,77]
Frauen	84 26 (31,0)	92 39 (42,4)	89 17 (19,1)	1,90 [0,94; 3,83]	0,12 [-0,01; 0,25]	1,62 [0,95; 2,76]	3,12 [1,59; 6,10]	0,23 [0,10; 0,36]	2,22 [1,36; 3,62]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,0643								
Weiß	105 34 (32,4)	116 35 (30,2)	119 20 (16,8)	2,37 [1,26; 4,45]	0,16 [0,04; 0,27]	1,93 [1,19; 3,13]	2,14 [1,15; 3,99]	0,13 [0,03; 0,24]	1,80 [1,10; 2,92]
Nicht Weiß	67 15 (22,4)	53 24 (45,3)	65 13 (20,0)	1,15 [0,50; 2,66]	0,02 [-0,12; 0,16]	1,12 [0,58; 2,17]	3,31 [1,47; 7,47]	0,25 [0,09; 0,42]	2,26 [1,28; 4,00]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,1251								
Europa	95 30 (31,6)	105 31 (29,5)	105 20 (19,0)	1,96 [1,02; 3,76]	0,13 [0,01; 0,25]	1,66 [1,01; 2,71]	1,78 [0,94; 3,39]	0,10 [-0,01; 0,21]	1,55 [0,95; 2,54]
Asien - Pazifik	62 14 (22,6)	51 22 (43,1)	64 13 (20,3)	1,14 [0,49; 2,68]	0,02 [-0,12; 0,17]	1,11 [0,57; 2,17]	2,98 [1,31; 6,78]	0,23 [0,06; 0,40]	2,12 [1,19; 3,79]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-264: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N n (%)	Ereignisrate N n (%)	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 152 (35,3)	441 85 (19,3)	2,28 [1,68; 3,11]	0,16 [0,10; 0,22]	1,83 [1,45; 2,30]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8941				
<18 Jahre	44 18 (40,9)	45 10 (22,2)	2,42 [0,96; 6,11]	0,19 [-0,00; 0,38]	1,84 [0,96; 3,53]
≥18 Jahre	387 134 (34,6)	396 75 (18,9)	2,27 [1,63; 3,14]	0,16 [0,10; 0,22]	1,83 [1,43; 2,34]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7255				
Männer	207 64 (30,9)	220 38 (17,3)	2,14 [1,36; 3,39]	0,14 [0,06; 0,22]	1,79 [1,26; 2,55]
Frauen	224 88 (39,3)	221 47 (21,3)	2,40 [1,58; 3,64]	0,18 [0,10; 0,26]	1,85 [1,37; 2,50]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2989				
Weiß	338 110 (32,5)	337 63 (18,7)	2,10 [1,47; 3,00]	0,14 [0,07; 0,20]	1,74 [1,33; 2,28]
Nicht Weiß	93 42 (45,2)	104 22 (21,2)	3,07 [1,65; 5,72]	0,24 [0,11; 0,37]	2,13 [1,38; 3,29]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N n (%)	Ereignisrate N n (%)	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2044				
Europa	181 49 (27.1)	192 30 (15,6)	2,00 [1,20; 3,34]	0,11 [0,03; 0,20]	1,73 [1,15; 2,60]
Nordamerika	105 44 (41,9)	106 22 (20,8)	2,75 [1,50; 5,06]	0,21 [0,09; 0,33]	2,02 [1,31; 3,12]
Zentral- und Südamerika	59 20 (33,9)	48 16 (33,3)	1,03 [0,46; 2,30]	0,01 [-0,17, 0,19]	1,02 [0,60; 1,74]
Asien - Pazifik	65 29 (44,6)	74 16 (21,6)	2,92 [1,40; 6,11]	0,23 [0,08; 0,38]	2,06 [1,24; 3,44]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

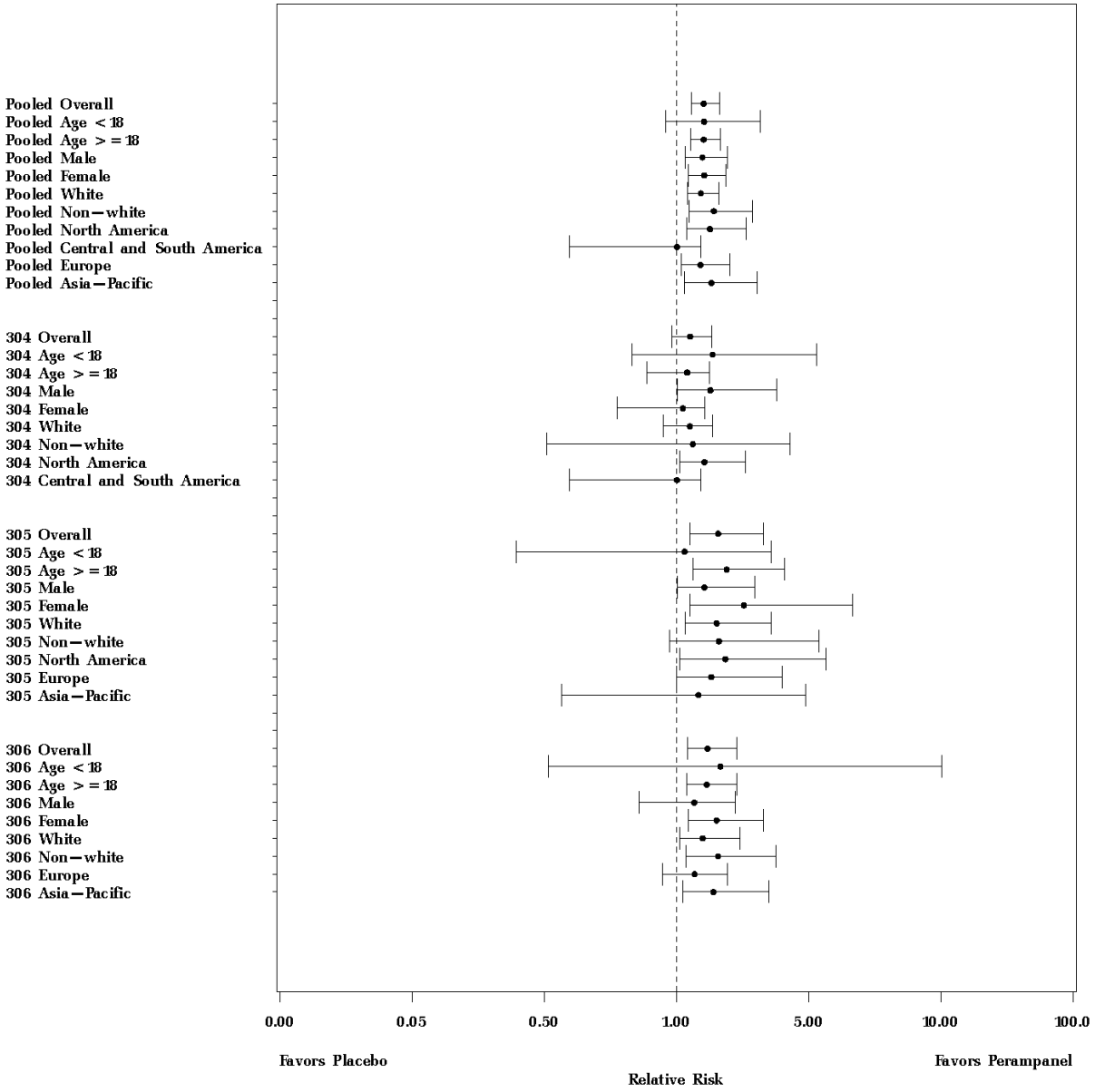

Abbildung 95: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8 mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bei der Subgruppe Region aus Studie 304 in der Dosierung 12mg/Tag Perampanel spricht die Lage der Schätzer für einen qualitativen Unterschied, der auf das ungewöhnlich hohe Ansprechen der Patienten in Zentral- und Südamerika in der Placebogruppe zurückgeführt werden kann. Dieser Umstand wurde bereits im Rahmen der Zulassung diskutiert (European Medicines Agency 2012). In der gepoolten Analyse läßt sich kein Hinweis auf diese Interaktion finden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-265: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,4303	0,5843	0,6390	0,7600
Geschlecht	0,1760[a]	0,0897[a]	0,0419[a]	0,5988
Herkunft	0,0617[a]	0,3726	0,4721	0,4705
Region	0,2770	0,6356	0,6114	0,6075

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Herkunft (in Studie 304) und Geschlecht (in den Studien 304, 305 und 306).

Tabelle 4-266: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 37 (37,4)	104 35 (33,7)	90 20 (22,2)	2,09 [1,10; 3,97]	0,15 [0,02; 0,28]	1,68 [1,06; 2,67]	1,78 [0,93; 3,37]	0,11 [-0,01; 0,24]	1,51 [0,95; 2,43]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4303								
<18 Jahre	8 5 (62,5)	7 2 (28,6)	9 2 (22,2)	5,83 [0,70; 48,87]	0,40 [-0,03; 0,83]	2,81 [0,74; 10,69]	1,40 [0,14; 13,57]	0,06 [-0,37; 0,49]	1,29 [0,24; 6,99]
≥18 Jahre	91 32 (35,2)	97 33 (34,0)	81 18 (22,2)	1,90 [0,96; 3,74]	0,13 [-0,00; 0,26]	1,58 [0,97; 2,59]	1,80 [0,92; 3,53]	0,12 [-0,01; 0,25]	1,53 [0,94; 2,51]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1760								
Männer	47 15 (31,9)	56 19 (33,9)	48 6 (12,5)	3,28 [1,15; 9,40]	0,19 [0,03; 0,36]	2,55 [1,08; 6,02]	3,59 [1,30; 9,96]	0,21 [0,06; 0,37]	2,71 [1,18; 6,24]
Frauen	52 22 (42,3)	48 16 (33,3)	42 14 (33,3)	1,47 [0,63; 3,41]	0,09 [0,11; 0,29]	1,27 [0,75; 2,16]	1,00 [0,42; 2,41]	0,00 [-0,20; 0,20]	1,00 [0,56; 1,80]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,0617								
Weiß	88 34 (38,6)	89 26 (29,2)	76 18 (23,7)	2,03 [1,03; 4,01]	0,15 [0,01; 0,29]	1,63 [1,01, 2,64]	1,33 [0,66; 2,67]	0,06 [-0,08; 0,19]	1,23 [0,74; 2,07]
Nicht Weiß	11 3 (27,3)	15 9 (60,0)	14 2 (14,3)	2,25 [0,30; 16,63]	0,13 [-0,19; 0,45]	1,91 [0,38; 9,51]	9,00 [1,46; 55,48]	0,46 [0,15; 0,77]	4,20 [1,09; 16,17]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2770								
Nordamerika	58 23 (39,7)	66 26 (39,4)	60 12 (20,0)	2,63 [1,15; 5,98]	0,20 [0,04; 0,36]	1,98 [1,09; 3,60]	2,60 [1,17; 5,80]	0,19 [0,04; 0,35]	1,97 [1,09; 3,55]
Zentral- und Südamerika	41 14 (34,1)	38 9 (23,7)	30 8 (26,7)	1,43 [0,51; 4,01]	0,07 [-0,14; 0,29]	1,28 [0,62; 2,66]	0,85 [0,28; 2,57]	-0,03 [-0,24; 0,18]	0,89 [0,39; 2,02]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-267: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 30 (29,7)	95 30 (31,6)	99 14 (14,1)	2,57 [1,26; 5,21]	0,16 [0,04; 0,27]	2,10 [1,19; 3,72]	2,80 [1,38;5,71]	0,17 [0,06; 0,29]	2,23 [1,26; 3,94]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,5843								
<18 Jahre	12 3 (25,0)	6 3 (50,0)	10 2 (20,0)	1,33 [0,18; 10,12]	0,05 [-0,30; 0,40]	1,25 [0,26; 6,07]	4,00 [0,43; 37,11]	0,30 [-0,17; 0,77]	2,50 [0,57; 10,93]
≥18 Jahre	89 27 (30,3)	89 27 (30,3)	89 12 (13,5)	2,79 [1,31; 5,96]	0,17 [0,05; 0,29]	2,25 [1,22; 4,15]	2,79 [1,31; 5,96]	0,17 [0,05; 0,29]	2,25 [0,57; 10,93]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0897								
Männer	52 18 (34,6)	41 10 (24,4)	52 10 (19,2)	2,22 [0,91; 5,44]	0,15 [-0,01; 0,32]	1,80 [0,92; 3,52]	1,35 [0,50; 3,65]	0,05 [-0,12; 0,22]	1,27 [0,58; 2,75]
Frauen	49 12 (24,5)	54 20 (37,0)	47 4 (8,5)	3,49 [1,04; 11,74]	0,16 [0,02; 0,30]	2,88 [1,00; 8,29]	6,32 [1,97; 20,25]	0,29 [0,13; 0,44]	4,35 [1,60; 11,83]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3726								
Weiß	87 23 (26,4)	84 27 (32,1)	87 11 (12,6)	2,48 [1,12; 5,48]	0,14 [0,02; 0,25]	2,09 [1,09; 4,02]	3,27 [1,50; 7,14]	0,19 [0,07; 032]	2,54 [1,35; 4,79]
Nicht Weiß	14 7 (50,0)	11 3 (27,3)	12 3 (25,0)	3,00 [0,56; 16,01]	0,25 [-0,11; 0,61]	2,00 [0,66; 6,08]	1,13 [0,17; 7,24]	0,02 [-0,34; 0,38]	1,09 [0,28; 4,32]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6356								
Europa	61 13 (21,3)	63 19 (30,2)	64 7 (10,9)	2,21 [0,81; 5,97]	0,10 [-0,02; 0,23]	1,95 [0,83; 4,56]	3,52 [1,36; 9,11]	0,19 [0,06; 0,33]	2,76 [1,25; 6,10]
Nordamerika	23 8 (34,8)	23 9 (39,1)	25 5 (20,0)	2,13 [0,58; 7,85]	0,15 [-0,10, 0,40]	1,74 [0,66; 4,56]	2,57 [0,71; 9,33]	0,19 [-0,06; 0,45]	1,96 [0,77; 4,98]
Asien-Pazifik	10 6 (60,0)	7 2 (28,6)	4 1 (25,0)	4,50 [0,34; 60,15]	0,35 [-0,17; 0,87]	2,40 [0,41; 14,11]	1,20 [0,07; 19,63]	0,04 [-0,50; 0,58]	1,14 [0,15; 8,99]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-268: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 38 (27,7)	130 41 (31,5)	139 25 (18,0)	1,75 [0,99; 3,10]	0,10 [-0,00; 0,20]	1,54 [0,99; 2,41]	2,10 [1,19; 3,71]	0,14 [0,03; 0,24]	1,75 [1,13; 2,71]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,6390								
<18 Jahre	8 2 (25,0)	6 1 (16,7)	8 2 (25,0)	1,00 [0,10; 9,61]	0,00 [-0,42; 0,42]	1,00 [0,18; 5,46]	0,60 [0,04; 8,73]	-0,08 [-0,51; 0,34]	0,67 [0,08; 5,75]
≥18 Jahre	129 36 (27,9)	124 40 (32,3)	131 23 (17,6)	1,82 [1,01;3,29]	0,10 [0,00; 0,20]	1,59 [1,00; 2,53]	2,24 [1,24; 4,02]	0,15 [0,04; 0,25]	1,84 [1,17; 2,88]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0419								
Männer	70 20 (28,6)	55 9 (16,4)	74 12 (16,2)	2,07 [0,92; 4,63]	0,12 [-0,01; 0,26]	1,76 [0,93; 3,33]	1,01 [0,39; 2,60]	0,00 [-0,13; 0,13]	1,01 [0,46; 2,23]
Frauen	67 18 (26,9)	75 32 (42,7)	65 13 (20,0)	1,47 [0,65; 3,31]	0,07 [-0,08; 0,21]	1,34 [0,72; 2,51]	2,98 [1,39; 6,37]	0,23 [0,08; 0,37]	2,13 [1,23; 3,71]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4721								
Weiß	81 25 (30,9)	88 26 (29,5)	95 18 (18,9)	1,91 [0,95; 3,83]	0,12 [-0,01; 0,25]	1,63 [0,96; 2,76]	1,79 [0,90; 3,57]	0,11 [-0,02; 0,23]	1,56 [0,92; 2,64]
Nicht Weiß	56 13 (23,2)	42 15 (35,7)	44 7 (15,9)	1,60 [0,58; 4,43]	0,07 [-0,08; 0,23]	1,46 [0,64; 3,35]	2,94 [1,05; 8,19]	0,20 [0,02; 0,38]	2,24 [1,02; 4,95]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6114								
Europa	73 22 (30,1)	80 23 (28,8)	83 18 (21,7)	1,56 [0,76; 3,21]	0,08 [-0,05; 0,22]	1,39 [0,81; 2,38]	1,46 [0,71; 2,97]	0,07 [-0,06; 0,20]	1,33 [0,78; 2,26]
Asien - Pazifik	51 12 (23,5)	40 13 (32,5)	43 7 (16,3)	1,58 [0,56; 4,46]	0,07 [-0,09; 0,23]	1,45 [0,62; 3,35]	2,48 [0,87; 7,05]	0,16 [-0,02; 0,34]	2,00 [0,89; 4,50]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-269: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N n (%)	Ereignisrate N n (%)	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	330 108 (32,7)	328 59 (18,0)	2,22 [1,54; 3,19]	0,15 [0,08; 0,21]	1,82 [1,38; 2,40]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7600				
<18 Jahre	26 9 (34,6)	27 6 (22,2)	1,85 [0,55; 6,24]	0,12 [-0,12; 0,36]	1,56 [0,65; 3,76]
≥18 Jahre	304 99 (32,6)	301 53 (17,6)	2,26 [1,54; 3,31]	0,15 [0,08; 0,22]	1,85 [1,38; 2,48]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5988				
Männer	154 42 (27,3)	174 28 (16,1)	1,96 [1,14; 3,35]	0,11 [0,02; 0,20]	1,69 [1,11; 2,60]
Frauen	176 66 (37,5)	154 31 (20,1)	2,38 [1,45; 3,92]	0,17 [0,08; 0,27]	1,86 [1,29; 2,69]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4705				
Weiß	263 83 (31,6)	258 47 (18,2)	2,07 [1,37; 3,12]	0,13 [0,06; 0,21]	1,73 [1,27; 2,37]
Nicht Weiß	67 25 (37,3)	70 12 (17,1)	2,88 [1,30; 6,37]	0,20 [0,06; 0,35]	2,18 [1,19; 3,97]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N n (%)	Ereignisrate N n (%)	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6075				
Europa	141 36 (25,5)	147 25 (17,0)	1,67 [0,94; 2,97]	0,09 [-0,08; 0,18]	1,50 [0,95; 2,37]
Nordamerika	81 31 (38,3)	85 17 (20,0)	2,48 [1,24; 4,97]	0,18 [0,05; 0,32]	1,91 [1,15; 3,18]
Zentral- und Südamerika	41 14 (34,1)	30 8 (26,7)	1,43 [0,51; 4,01]	0,07 [-0,14; 0,29]	1,28 [0,62; 2,66]
Asien - Pazifik	50 19 (38,0)	47 8 (17,0)	2,99 [1,15; 7,74]	0,21 [0,04; 0,38]	2,23 [1,08; 4,60]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

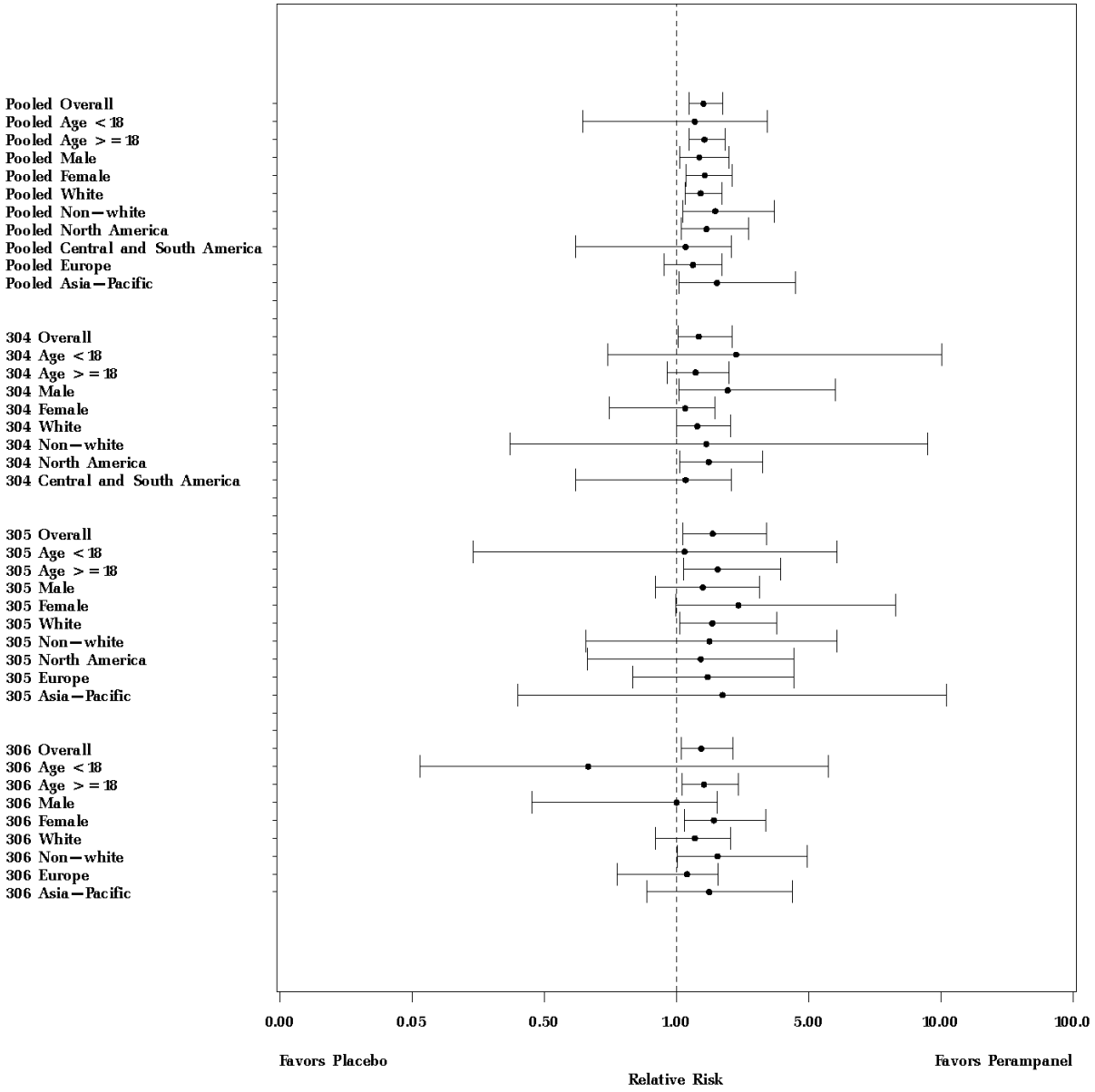

Abbildung 96: Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. In allen drei pivotalen Studien liegt ein

Hinweis auf eine quantitative Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung vor, die Schätzer und Konfidenzintervalle der Subgruppen sind untereinander nicht konsistent und legen einmal eine erhöhte Wirksamkeit für Frauen (Studien 305 und 306) und einmal eine erhöhte Wirksamkeit für Männer (Studie 304) nahe. In der gepoolten Analyse konnte die Interaktion nicht mehr festgestellt werden. Desweiteren wurde in der vollständigen Studienpopulation in keinem der Fälle ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung gefunden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

4.3.1.3.2.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT – Subgruppenanalyse

Anfallsfreiheit trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 0,7% der Patienten unter Placebo und bei 3,4% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.3 QOLIE-31-P – Subgruppenanalyse - RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Die Subgruppenanalyse des QOLIE-31-P erfolgt für den „QOLIE-31-P Gesamtscore“. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen für die einzelnen Domänen und Kategorien ist auf Grund der zu geringen Power nicht zielführend, die entsprechenden Auswertungen finden sich allerdings im Anhang in Modul 5.

Auf eine Berechnung von Interaktions-p-Werten wurde verzichtet, da keine Dichotomisierung des Endpunkts über ein Responderkriterium erfolgte.

Tabelle 4-270: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N	Mean (SD)	Median	N	Mean (SD)	Median
Studie 304									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	67	59,6 (16,03)	59,9	58	64,2 (15,82)	64,4	58	5,1 (14,98)	2,8
Alter									
<18 Jahre	2	57,0 (0,19)	57,0	2	65,0 (6,53)	65,0	2	8,0 (6,72)	8,0
≥18 Jahre	65	59,7 (16,28)	59,9	56	64,2 (16,08)	64,4	56	5,0 (15,21)	2,3
Geschlecht									
Männer	27	61,2 (14,84)	59,9	24	65,4 (14,32)	61,8	24	5,2 (16,32)	0,9
Frauen	40	58,5 (16,89)	59,7	34	63,3 (16,96)	64,8	34	5,0 (14,21)	3,3
Herkunft									
Weiß	53	60,9 (15,01)	59,9	45	65,3 (14,56)	65,1	45	4,2 (14,54)	2,1
Nicht Weiß	14	54,6 (19,24)	55,5	13	60,4 (19,80)	64,3	13	8,2 (16,64)	10,6
Region									
Nordamerika	58	60,0 (15,11)	59,9	51	64,7 (14,80)	64,5	51	4,4 (14,87)	2,1
Zentral- und Südamerika	9	57,4 (22,10)	59,1	7	60,2 (23,04)	61,6	7	10,2 (15,93)	8,4

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N	Mean (SD)	Median	N	Mean (SD)	Median
12mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	72	63,4 (14,27)	61,6	50	66,8 (14,71)	69,2	50	3,2 (12,58)	2,3
Alter									
<18 Jahre	3	74,1 (5,36)	74,8	2	70,7 (0,88)	70,7	2	-6,3 (2,20)	-6,3
≥18 Jahre	69	62,9 (14,37)	61,0	48	66,7 (15,00)	67,8	48	3,6 (12,69)	3,7
Geschlecht									
Männer	39	63,1 (15,82)	61,8	28	65,5 (14,60)	69,7	28	2,3 (11,89)	1,0
Frauen	33	63,8 (12,41)	61,5	22	68,5 (15,03)	67,6	22	4,2 (13,62)	3,7
Herkunft									
Weiß	57	63,3 (12,23)	61,6	40	66,8 (13,78)	69,2	40	2,1 (12,40)	1,0
Nicht Weiß	15	63,5 (20,83)	60,3	10	67,0 (18,86)	68,2	10	7,4 (13,09)	7,5
Region									
Nordamerika	64	62,5 (14,20)	61,3	45	66,2 (15,32)	66,3	45	2,4 (12,66)	1,0
Zentral- und Südamerika	8	70,3 (13,77)	66,6	5	72,8 (4,64)	72,6	5	10,4 (10,21)	10,7

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N	Mean (SD)	Median	N	Mean (SD)	Median
Placebo									
Alle Patienten	63	59,5 (15,50)	59,6	53	66,3 (13,99)	66,1	53	4,9 (12,75)	4,2
Alter									
<18 Jahre	4	58,9 (15,88)	56,6	3	67,0(14,20)	73,3	3	2,6 (8,83)	-1,9
≥18 Jahre	59	59,6 (15,62)	59,6	50	66,2 (14,12)	65,9	50	5,1 (13,00)	4,4
Geschlecht									
Männer	30	63,6 (15,64)	61,9	29	70,0 (14,21)	73,3	29	5,6 (12,97)	5,0
Frauen	33	55,8 (14,63)	56,2	24	61,8 (12,61)	64,3	24	4,2 (12,72)	3,2
Herkunft									
Weiß	53	59,5 (14,84)	60,3	47	65,0 (13,32)	65,7	47	4,0 (12,50)	3,5
Nicht Weiß	10	59,8 (19,58)	54,7	6	76,6 (16,11)	80,8	6	12,0 (13,65)	9,4
Region									
Nordamerika	56	60,2 (15,19)	59,9	46	67,2 (13,83)	68,1	46	4,8 (12,96)	4,2
Zentral- und Südamerika	7	54,6 (18,32)	52,6	7	60,4 (14,68)	59,6	7	5,9 (12,18)	4,2

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-271: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		12mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 304						
Alle Patienten	27,1 (3,87)	19,44; 34,74	26,0 (4,14)	17,78; 34,14	27,6 (3,97)	19,80; 35,47
Alter						
<18 Jahre	29,7 (9,30)	11,38; 48,10	23,0 (9,81)	3,67; 42,39	24,3 (7,07)	10,34; 38,24
≥18 Jahre	26,9 (3,90)	19,19; 34,59	26,0 (4,14)	17,78; 34,12	27,8 (4,01)	19,86; 35,70
Geschlecht						
Männer	29,3 (4,39)	20,65; 37,98	27,0 (4,37)	18,35; 35,61	31,4 (4,49)	22,50; 40,22
Frauen	27,4 (4,05)	19,37; 35,36	27,2 (4,54)	18,28; 36,21	25,9 (4,10)	17,78; 33,98
Herkunft						
Weiß	26,5 (4,07)	18,47; 34,54	25,1 (4,28)	16,65; 33,53	26,5 (4,01)	18,57; 34,42
Nicht Weiß	28,0 (4,61)	18,88; 37,07	27,9 (5,06)	17,95; 37,91	33,5 (5,90)	21,81; 45,09
Region						
Nordamerika	26,5 (3,98)	18,65; 34,39	24,9 (4,18)	16,63; 33,15	27,5 (4,06)	19,47; 35,52
Zentral- und Südamerika	29,1 (5,49)	18,28; 39,95	34,0 (6,60)	20,97; 47,03	26,5 (5,64)	15,35; 37,63

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-272: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Studie 305									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	100	57,4 (13,83)	57,3	84	60,5 (11,91)	60,6	84	2,1 (13,69)	3,0
Alter									
<18 Jahre	7	52,2 (11,43)	47,9	6	55,1 (11,60)	54,3	6	3,7 (6,27)	3,3
≥18 Jahre	93	57,8 (13,97)	57,5	78	60,9 (11,91)	60,8	78	2,0 (14,12)	3,0
Geschlecht									
Männer	50	57,4 (15,80)	56,3	42	58,4 (12,43)	59,8	42	0,0 (13,19)	0,7
Frauen	50	57,5 (11,71)	57,4	42	62,5 (11,14)	63,7	42	4,2 (14,01)	6,0
Herkunft									
Weiß	80	57,8 (14,08)	57,8	71	61,1 (12,19)	60,7	71	2,9 (12,56)	1,9
Nicht Weiß	20	56,1 (13,07)	54,9	13	56,9 (9,89)	59,5	13	-2,0 (18,84)	3,4
Region									
Europa	52	57,8 (12,40)	57,8	44	61,8 (12,54)	60,6	44	3,3 (11,88)	3,4
Nordamerika	27	56,5 (16,13)	56,1	24	59,9 (11,94)	63,6	24	2,3 (12,77)	0,8
Asien-Pazifik	18	56,3 (14,62)	56,1	14	55,9 (9,49)	58,3	14	-1,0 (20,41)	4,0

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
12mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	88	58,4 (14,55)	59,1	68	59,5 (14,45)	57,5	67	1,5 (14,00)	1,1
Alter									
<18 Jahre	4	56,9 (15,14)	55,4	2	54,4 (14,94)	54,4	2	10,2 (12,88)	10,2
≥18 Jahre	84	58,4 (14,61)	59,1	66	59,6 (14,52)	57,5	65	1,2 (14,04)	1,1
Geschlecht									
Männer	35	59,8 (13,98)	61,7	31	62,4 (12,16)	58,5	30	2,9 (12,49)	0,8
Frauen	53	57,5 (14,97)	56,6	37	57,0 (15,86)	55,6	37	0,3 (15,18)	1,2
Herkunft									
Weiß	70	59,4 (14,25)	59,5	53	60,3 (15,41)	58,6	52	0,9 (13,83)	0,8
Nicht Weiß	18	54,3 (15,36)	57,9	15	56,6 (10,28)	56,4	15	3,4 (14,91)	3,5
Region									
Europa	48	60,8 (14,56)	59,8	39	61,7 (14,89)	61,0	38	1,4 (13,47)	0,8
Nordamerika	22	59,6 (12,12)	61,8	14	59,8 (14,92)	56,6	14	0,9 (12,25)	1,3
Asien-Pazifik	15	51,5 (15,95)	50,1	14	55,3 (9,17)	55,8	14	4,4 (15,86)	4,2

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	95	61,0 (14,58)	61,4	82	60,3 (14,41)	60,2	82	-0,9 (11,35)	-0,0
Alter									
<18 Jahre	5	74,0 (9,94)	72,6	3	68,2 (5,98)	70,7	3	0,4 (0,40)	0,4
≥18 Jahre	90	60,3 (14,50)	60,0	79	60,0 (14,57)	60,0	79	-0,9 (11,57)	-0,0
Geschlecht									
Männer	50	61,9 (15,77)	60,4	44	61,0 (13,62)	61,7	44	-1,1 (10,74)	-0,2
Frauen	45	60,0 (13,25)	62,9	38	59,4 (15,42)	57,8	38	-0,6 (12,17)	0,6
Herkunft									
Weiß	78	62,9 (14,13)	64,3	69	61,4 (14,89)	62,0	69	-1,7 (11,66)	-0,0
Nicht Weiß	17	52,2 (13,70)	47,7	13	54,3 (9,98)	54,0	13	3,4 (8,77)	4,5
Region									
Europa	57	64,4 (12,41)	64,5	49	60,3 (13,88)	60,2	49	-3,8 (12,05)	-1,5
Nordamerika	24	57,3 (18,17)	58,2	20	60,8 (16,84)	65,2	20	2,0 (8,30)	0,2
Asien-Pazifik	11	51,7 (11,15)	49,0	10	56,9 (13,57)	55,6	10	4,7 (9,34)	5,6

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-273: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		12mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 305						
Alle Patienten	27,2 (3,25)	20,77; 33,55	24,5 (3,31)	17,96; 31,01	25,3 (3,46)	18,46; 32,08
Alter						
<18 Jahre	26,1 (5,58)	15,13; 37,11	29,5 (8,77)	12,18; 46,73	29,9 (7,77)	14,63; 45,23
≥18 Jahre	27,2 (3,30)	20,74; 33,72	24,4 (3,35)	17,75; 30,95	25,1 (3,47)	18,26; 31,93
Geschlecht						
Männer	25,8 (3,41)	19,11; 32,54	28,6 (3,69)	21,32; 35,87	26,5 (3,67)	19,24; 33,71
Frauen	29,5 (3,45)	22,68; 36,28	22,3 (3,42)	15,58; 29,07	25,0 (3,61)	17,90; 32,12
Herkunft						
Weiß	27,3 (3,37)	20,66; 33,93	23,8 (3,51)	16,88; 30,69	25,2 (3,67)	17,95; 32,39
Nicht Weiß	25,8 (4,17)	17,57; 33,99	26,4 (4,11)	18,36; 34,53	24,8 (4,20)	16,56; 33,10
Region						
Europa	27,6 (3,50)	20,72; 34,53	26,5 (3,74)	19,18; 33,90	23,7 (3,81)	16,19; 31,19
Nordamerika	28,5 (3,79)	21,00; 35,93	21,8 (4,14)	13,61; 29,92	27,3 (4,04)	19,36; 35,27
Asien-Pazifik	23,7 (4,27)	15,24; 32,05	26,7 (4,15)	18,53; 34,87	27,6 (4,63)	18,47; 36,73

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-274: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Studie 306									
4mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	136	57,0 (15,40)	56,9	123	60,4 (14,59)	61,2	123	3,0 (11,66)	3,6
Alter									
<18 Jahre	4	66,8 (7,03)	67,8	4	70,9 (8,45)	69,9	4	4,1 (4,21)	5,3
≥18 Jahre	132	56,7 (15,50)	56,4	119	60,0 (14,65)	59,8	119	2,9 (11,83)	3,5
Geschlecht									
Männer	70	55,2 (14,78)	53,3	63	60,4 (13,89)	61,2	63	5,1 (10,95)	4,3
Frauen	66	58,9 (15,92)	63,4	60	60,4 (15,41)	61,7	60	0,7 (12,04)	3,2
Herkunft									
Weiß	76	59,4 (15,60)	62,8	69	61,4 (15,10)	61,9	69	1,9 (11,60)	1,7
Nicht Weiß	60	54,0 (14,71)	53,3	54	59,1 (13,95)	59,4	54	4,3 (11,70)	4,5
Region									
Europa	67	57,9 (15,65)	57,6	62	60,4 (14,44)	61,2	62	2,4 (11,79)	2,3
Asien - Pazifik	69	56,1 (15,22)	56,2	61	60,4 (14,86)	61,2	61	3,6 (11,59)	4,1
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	125	56,5 (16,12)	56,6	105	59,4 (16,42)	62,6	105	2,7 (13,52)	3,0
Alter									
<18 Jahre	1	46,4	46,4	1	83,1	83,1	1	36,7	36,7
≥18 Jahre	124	56,6 (16,16)	56,6	104	59,2 (16,33)	62,5	104	2,3 (13,16)	2,7
Geschlecht									
Männer	58	60,5 (17,21)	59,9	54	61,9 (17,70)	66,2	54	1,8 (12,98)	2,1
Frauen	67	53,0 (14,35)	53,2	51	56,8 (14,66)	60,0	51	3,6 (14,13)	4,2

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Herkunft									
Weiß	76	55,6 (17,48)	56,4	66	58,5 (17,29)	62,5	66	1,9 (11,99)	2,1
Nicht Weiß	49	57,9 (13,80)	58,8	39	60,9 (14,94)	62,7	39	3,9 (15,87)	5,5
Region									
Europa	65	55,9 (17,19)	56,3	56	58,5 (16,21)	61,2	56	1,7 (11,77)	2,4
Asien - Pazifik	60	57,2 (14,98)	57,1	49	60,5 (16,76)	63,3	49	3,7 (15,33)	3,0
Placebo									
Alle Patienten	139	57,6 (15,37)	58,1	127	60,1 (15,91)	61,5	126	2,9 (14,05)	2,0
Alter									
<18 Jahre	2	56,4 (9,84)	56,4	2	45,7 (22,21)	45,7	2	-10,7 (32,05)	-10,7
≥18 Jahre	137	57,6 (15,46)	58,1	125	60,4 (15,80)	61,6	124	3,1 (13,76)	2,0
Geschlecht									
Männer	67	59,7 (13,74)	61,7	62	62,4 (16,12)	64,0	62	3,1 (13,08)	1,9
Frauen	72	55,7 (16,62)	55,2	65	57,9 (15,52)	59,9	64	2,8 (15,04)	3,0
Herkunft									
Weiß	81	57,8 (16,86)	58,6	74	60,2 (16,77)	61,6	73	2,8 (16,18)	1,7
Nicht Weiß	58	57,3 (13,15)	55,4	53	60,0 (14,78)	61,5	53	3,1 (10,60)	3,1
Region									
Europa	67	57,3 (16,75)	57,7	64	59,8 (16,51)	60,9	63	2,9 (17,04)	1,9
Asien - Pazifik	72	57,9 (14,08)	58,3	63	60,4 (15,40)	61,6	63	2,9 (10,37)	3,0

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-275: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	4mg/Tag Perampanel		8mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 306						
Alle Patienten	23,9 (2,26)	19,47; 28,34	22,4 (2,27)	17,95; 26,88	24,2 (2,26)	19,79; 28,67
Alter						
<18 Jahre	28,9 (6, 39)	16,38; 41,50	54,0 (12,04)	30,29; 77,60	10,3 (8,66)	6,75; 27,28
≥18 Jahre	23,6 (2, 24)	19,22; 28,03	22,0 (2, 26)	17,58; 26,47	24,3 (2,25)	19,92; 28,76
Geschlecht						
Männer	25,6 (2, 44)	20,80; 30,38	23,2 (2,63)	18,02; 28,35	25,5 (2,56)	20,41; 30,49
Frauen	22,3 (2, 57)	17,21; 27,33	21,8 (2,45)	16,93; 26,58	23,2 (2,44)	18,39; 27,98
Herkunft						
Weiß	23,4 (2, 52)	18,47; 28,37	21,6 (2,43)	16,85; 26,40	24,4 (2,44)	19,59; 29,20
Nicht Weiß	24,4 (2, 48)	19,49; 29,24	23,5 (2,70)	18,19; 28,81	23,9 (2,57)	18,80; 28,90
Region						
Europa	24,2 (2, 52)	19,22; 29,14	21,3 (2,50)	16,41; 26,24	24,3 (2,49)	19,43; 29,20
Asien - Pazifik	23,7 (2, 47)	18,84; 28,54	23,7 (2,57)	18,63; 28,74	24,2 (2,50)	19,30; 29,13

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-276: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	292	57,5 (15,35)	57,5	247	60,9 (14,95)	62,4	247	3,0 (13,92)	3,0
Alter									
<18 Jahre	10	52,6 (9,79)	51,2	9	60,4 (13,42)	57,2	9	8,3 (12,10)	6,0
≥18 Jahre	282	57,7 (15,49)	58,0	238	60,9 (15,03)	62,5	238	2,8 (13,97)	2,6
Geschlecht									
Männer	135	59,5 (16,21)	58,3	120	61,4 (15,45)	61,8	120	1,9 (13,78)	0,9
Frauen	157	55,8 (14,41)	56,9	127	60,4 (14,50)	62,6	127	4,2 (14,01)	4,5
Herkunft									
Weiß	209	57,8 (15,68)	58,1	182	61,2 (14,93)	62,5	182	2,9 (12,83)	2,1
Nicht Weiß	83	56,9 (14,54)	56,5	65	60,0 (15,06)	62,2	65	3,6 (16,70)	4,6
Region									
Europa	117	38.3 (27.78)	37.5	100	43.3 (28.93)	39.2	100	4.2 (27.07)	0.0
Nordamerika	85	58.8 (15.43)	59.4	75	63.2 (14.05)	64.1	75	3.7 (14.18)	1.2
Zentral- und Südamerika	9	57.4 (22.10)	59.1	7	60.2 (23.04)	61.6	7	10.2 (15.93)	8.4
Asien - Pazifik	78	57.0 (14.81)	56.6	63	59.5 (15.50)	61.2	63	2.7 (16.53)	3.4

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	297	59,1 (15,18)	59,4	262	61,4 (15,22)	61,9	261	2,1 (13,13)	1,8
Alter									
<18 Jahre	11	65,3 (13,95)	63,4	8	62,1 (15,54)	66,1	8	-1,6 (14,22)	0,2
≥18 Jahre	286	58,9 (15,19)	58,9	254	61,4 (15,24)	61,9	253	2,3 (13,11)	1,9
Geschlecht									
Männer	147	61,2 (14,83)	61,5	135	63,6 (15,22)	64,0	135	2,3 (12,51)	1,7
Frauen	150	57,0 (15,27)	56,6	127	59,1 (14,94)	59,9	126	2,0 (13,82)	2,2
Herkunft									
Weiß	212	60,1 (15,49)	61,4	190	61,8 (15,33)	63,3	189	1,5 (13,92)	1,1
Nicht Weiß	85	56,6 (14,13)	55,1	72	60,4 (14,97)	59,4	72	3,9 (10,70)	4,0
Region									
Europa	122	49.4 (30.55)	53.1	113	46.3 (31.61)	45.8	110	-2.3 (27.78)	0.0
Nordamerika	80	59.3 (16.08)	59.5	66	65.3 (14.96)	66.5	66	4.0 (11.75)	3.4
Zentral- und Südamerika	7	54.6 (18.32)	52.6	7	60.4 (14.68)	59.6	7	5.9 (12.18)	4.2
Asien - Pazifik	83	57.0 (13.83)	55.6	73	60.0 (15.12)	61.0	73	3.2 (10.20)	3.0

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-277: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite für die gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo) basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Alle Patienten	25,3 (2,31)	20,80; 29,86	25,6 (2,36)	20,96; 30,22
Alter				
<18 Jahre	29,4 (4,65)	20,31; 38,57	22,4 (4,75)	13,06; 31,72
≥18 Jahre	25,1 (2,33)	20,52; 29,65	25,6 (2,37)	20,94; 30,25
Geschlecht				
Männer	25,5 (2,47)	20,69; 30,39	27,2 (2,52)	22,28; 32,16
Frauen	25,7 (2,37)	21,09; 30,40	24,6 (2,41)	19,83; 29,30
Herkunft				
Weiß	25,0 (2,38)	20,35; 29,68	25,2 (2,44)	20,36; 29,93
Nicht Weiß	25,5 (2,62)	20,34; 30,62	26,1 (2,63)	20,88; 31,22
Region				
Europa	23,9 (2,30)	19,40; 28,42	23,7 (2,37)	18,99; 28,30
Nordamerika	26,9 (2,44)	22,08; 31,67	27,2 (2,53)	22,23; 32,17
Zentral- und Südamerika	29,4 (5,04)	19,46; 39,24	26,8 (5,09)	16,82; 36,79
Asien - Pazifik	24,1 (2,49)	19,19; 28,98	25,3 (2,47)	20,49; 30,19

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

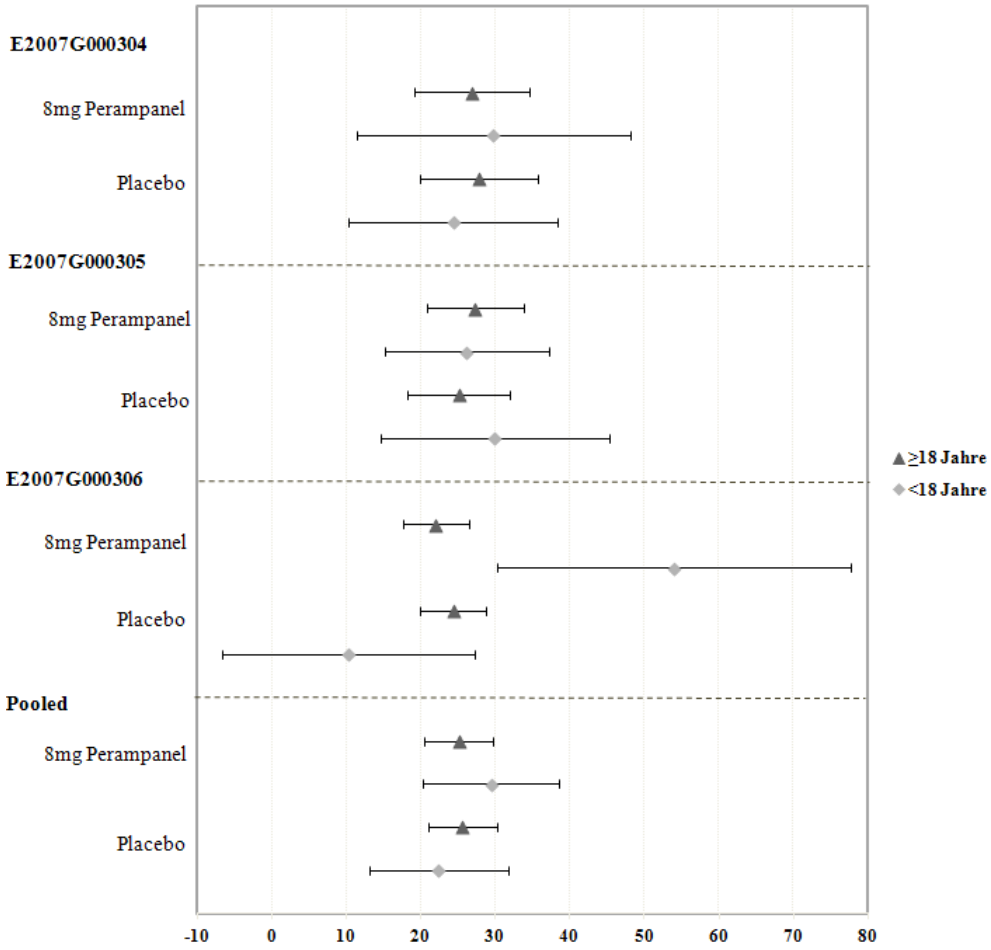

Abbildung 97: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Alter. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

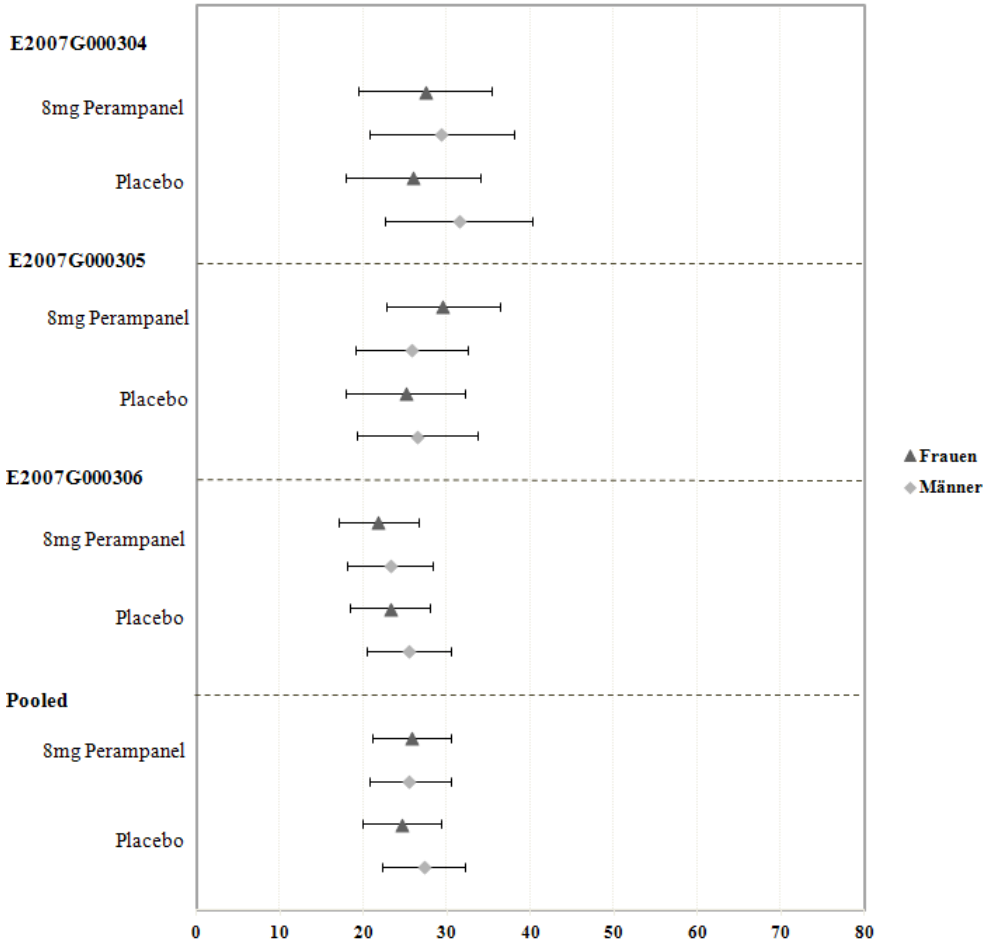

Abbildung 98: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Geschlecht. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

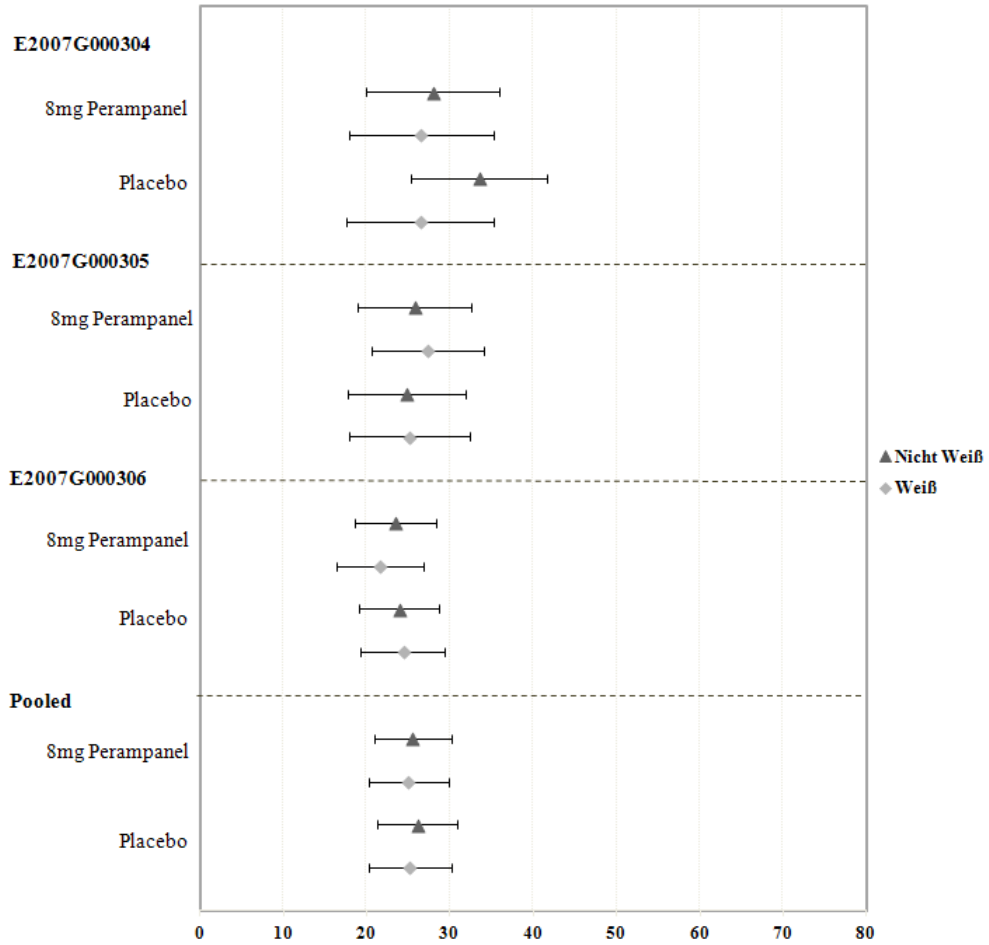

Abbildung 99: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Herkunft. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

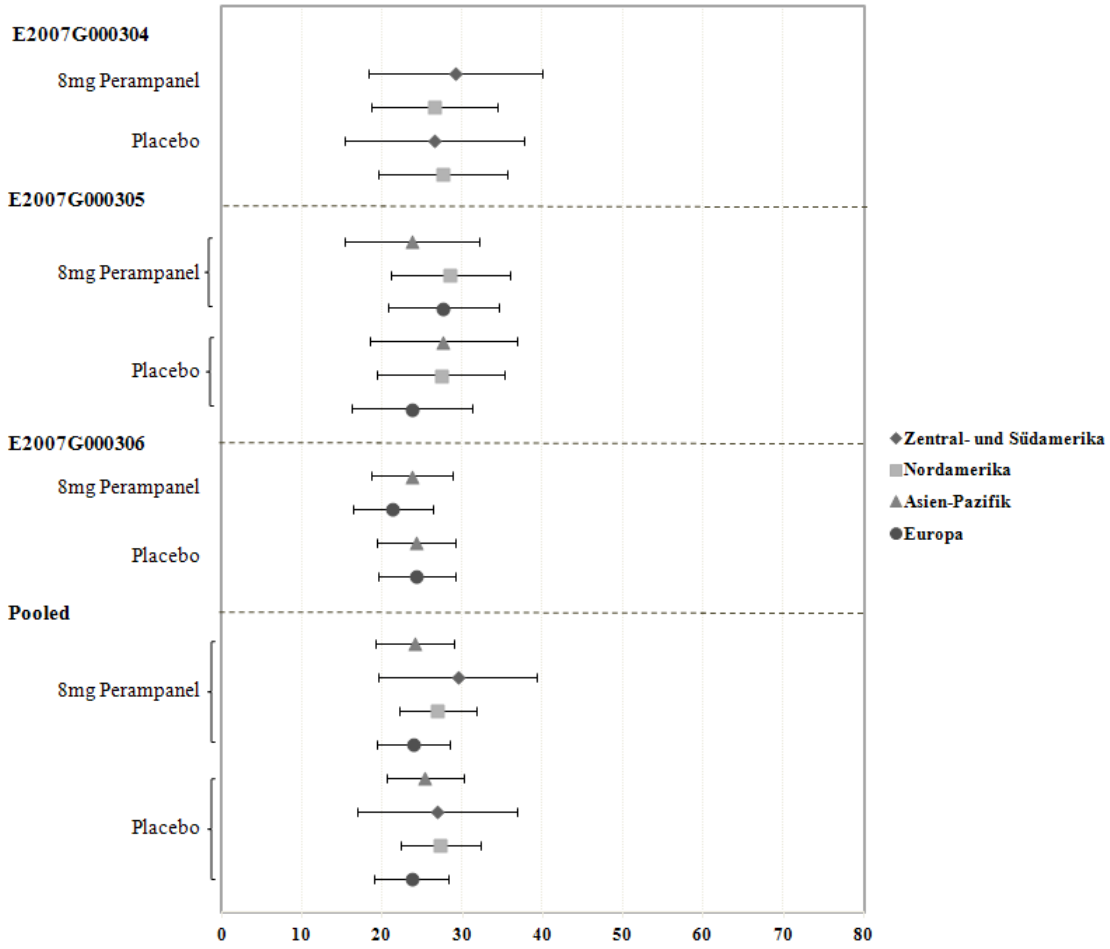

Abbildung 100: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Region. Vollständige Studienpopulation (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den QOLIE-31-P Gesamtscore lassen nicht auf qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppenmerkmalen schließen. Die größten Abweichungen traten in den Subgruppenstrata auf, in denen eine sehr geringe Zellbesetzung vorliegt (z.b. Herkunft: Nicht Weiß) und können daher auf die geringe Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Stratum zurückgeführt werden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Die Subgruppenanalyse des QOLIE-31-P erfolgt in der Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien für den „QOLIE-31-P Gesamtscore“. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen für die einzelnen Domänen und Kategorien ist auf Grund der zu geringen Power nicht zielführend, die entsprechenden Auswertungen finden sich allerdings im Anhang in Modul 5.

Auf eine Berechnung von Interaktions-p-Werten wurde verzichtet, da keine Dichotomisierung des Endpunkts über ein Responderkriterium erfolgte.

Tabelle 4-278: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Studie 304									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	54	59,8 (14,50)	59,7	46	64,9 (15,40)	64,8	46	5,1 (15,09)	2,8
Alter									
<18 Jahre	1	56,9	56,9	1	69,7	69,7	1	12,8	12,8
≥18 Jahre	53	59,9 (14,64)	59,9	45	64,8 (15,56)	64,5	45	4,9 (15,22)	2,5
Geschlecht									
Männer	22	60,5 (15,19)	59,0	20	66,1 (14,72)	67,2	20	5,8 (17,73)	0,9
Frauen	32	59,4 (14,24)	59,7	26	64,0 (16,14)	64,8	26	4,6 (13,05)	3,4
Herkunft									
Weiß	44	61,3 (13,88)	60,1	36	65,4 (15,72)	67,7	36	3,8 (14,03)	2,3
Nicht Weiß	10	53,1 (16,05)	52,2	10	63,0 (14,84)	64,2	10	9,9 (18,46)	11,9
Region									
Nordamerika	48	59,8 (14,50)	59,7	41	64,9 (15,40)	64,8	41	5,1 (15,09)	2,8
Zentral- und Südamerika	6	57,4 (17,30)	54,8	5	66,0 (9,91)	61,6	5	13,4 (17,38)	8,4

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
12mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	58	63,3 (14,26)	61,7	44	66,1 (14,49)	69,5	44	3,1 (12,81)	3,7
Alter									
<18 Jahre	2	76,9 (3,07)	76,9	2	70,7 (0,88)	70,7	2	-6,3 (2,20)	-6,3
≥18 Jahre	56	62,9 (14,27)	61,3	42	65,9 (14,81)	67,6	42	3,5 (12,94)	3,8
Geschlecht									
Männer	33	61,5 (15,26)	61,0	25	64,0 (13,88)	70,0	25	2,6 (12,50)	1,0
Frauen	25	65,7 (12,74)	68,0	19	68,8 (15,19)	69,0	19	3,7 (13,52)	3,8
Herkunft									
Weiß	46	63,4 (12,17)	61,7	35	66,4 (13,51)	70,9	35	2,5 (13,16)	1,0
Nicht Weiß	12	63,2 (21,19)	65,3	9	64,9 (18,74)	66,3	9	5,2 (11,82)	4,8
Region									
Nordamerika	53	63,3 (14,26)	61,7	40	66,1 (14,49)	69,5	40	3,1 (12,81)	3,7
Zentral- und Südamerika	5	66,2 (14,28)	60,3	4	74,3 (3,54)	74,0	4	14,3 (6,14)	11,8

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	49	59,6 (15,48)	59,6	42	64,4 (14,11)	64,9	42	3,4 (13,21)	3,4
Alter									
<18 Jahre	2	56,6 (5,60)	56,6	2	62,0 (15,95)	62,0	2	5,5 (10,35)	5,5
≥18 Jahre	47	59,8 (15,78)	59,6	40	64,5 (14,23)	64,9	40	3,3 (13,44)	3,4
Geschlecht									
Männer	26	63,3 (15,92)	60,9	25	68,4 (14,00)	73,1	25	4,3 (13,50)	3,6
Frauen	23	55,6 (14,23)	56,2	17	58,5 (12,38)	59,0	17	2,1 (13,08)	2,1
Herkunft									
Weiß	42	58,3 (14,88)	59,3	38	62,1 (12,66)	62,9	38	2,8 (13,26)	3,2
Nicht Weiß	7	67,6 (17,83)	69,9	4	85,8 (8,21)	83,3	4	9,3 (12,89)	9,4
Region									
Nordamerika	45	59,6 (15,48)	59,6	38	64,4 (14,11)	64,9	38	3,4 (13,21)	3,4
Zentral- und Südamerika	4	56,2 (18,99)	60,4	4	56,9 (16,41)	55,2	4	0,7 (7,47)	1,6

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-279: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		12mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 304						
Alle Patienten	28,7 (4,49)	19,82; 37,57	27,4 (4,70)	18,05; 36,65	27,7 (4,56)	18,70; 36,73
Alter						
<18 Jahre	35,8 (13,04)	9,99; 61,55	24,8 (10,28)	4,51; 45,16	28,3 (9,62)	9,31; 47,36
≥18 Jahre	28,4 (4,52)	19,43; 37,29	27,3 (4,70)	17,96; 36,55	27,5 (4,61)	18,39; 36,61
Geschlecht						
Männer	31,7 (5,01)	21,84; 41,64	28,9 (4,89)	19,24; 38,56	31,9 (5,08)	21,86; 41,97
Frauen	28,9 (4,72)	19,55; 38,20	28,7 (5,18)	18,46; 38,96	25,2 (4,77)	15,76; 34,62
Herkunft						
Weiß	29,4 (4,71)	20,10; 38,74	28,8 (4,87)	19,14; 38,40	27,8 (4,52)	18,86; 36,74
Nicht Weiß	32,8 (5,35)	22,20; 43,35	29,2 (5,61)	18,12; 40,30	42,3 (8,10)	26,28; 58,33
Region						
Nordamerika	27,4 (4,51)	18,43; 36,27	25,7 (4,68)	16,46; 34,97	27,5 (4,56)	18,49; 36,52
Zentral- und Südamerika	34,3 (6,53)	21,34; 47,15	38,1 (7,34)	23,61; 52,65	23,0 (7,20)	8,77; 37,24

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-280: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Studie 305									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	76	58,1 (13,74)	57,4	64	61,4 (12,13)	60,8	64	3,1 (13,38)	2,3
Alter									
<18 Jahre	3	52,1 (6,08)	54,5	2	54,3 (4,06)	54,3	2	4,5 (10,64)	4,5
≥18 Jahre	73	58,3 (13,93)	57,7	62	61,6 (12,25)	61,0	62	3,0 (13,53)	2,3
Geschlecht									
Männer	39	58,0 (15,03)	57,5	33	59,6 (12,43)	60,4	33	1,6 (11,05)	0,7
Frauen	37	58,1 (12,44)	57,2	31	63,3 (11,71)	64,4	31	4,7 (15,50)	6,5
Herkunft									
Weiß	64	58,6 (14,17)	57,8	57	61,2 (12,72)	60,7	57	3,0 (13,44)	1,9
Nicht Weiß	12	55,3 (11,33)	56,1	7	62,8 (5,63)	61,2	7	3,7 (13,86)	3,3
Region									
Europa	43	59,4 (11,89)	58,4	37	62,3 (12,80)	60,7	37	3,3 (13,04)	3,4
Nordamerika	20	55,9 (17,45)	55,1	18	59,3 (12,67)	60,1	18	2,3 (14,67)	0,2
Asien-Pazifik	11	54,0 (12,21)	55,8	7	60,0 (7,89)	59,5	7	6,0 (14,57)	4,6

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
12mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	70	60,0 (13,08)	60,8	53	61,4 (14,10)	59,6	52	1,7 (13,81)	1,1
Alter									
<18 Jahre	4	56,9 (15,14)	55,4	2	54,4 (14,94)	54,4	2	10,2 (12,88)	10,2
≥18 Jahre	66	60,2 (13,06)	60,8	51	61,7 (14,15)	59,6	50	1,4 (13,86)	1,1
Geschlecht									
Männer	30	60,3 (12,59)	62,3	26	61,9 (12,10)	58,0	25	1,8 (11,33)	0,5
Frauen	40	59,8 (13,60)	59,8	27	61,0 (16,01)	61,0	27	1,7 (15,99)	1,3
Herkunft									
Weiß	59	59,9 (13,69)	59,9	44	61,6 (15,02)	60,2	43	1,8 (14,79)	1,2
Nicht Weiß	11	60,4 (9,68)	62,0	9	60,4 (8,84)	58,5	9	1,2 (8,20)	0,4
Region									
Europa	40	61,2 (13,94)	59,9	32	63,7 (13,64)	62,1	31	2,5 (14,32)	1,1
Nordamerika	21	60,0 (12,26)	62,0	13	60,7 (15,09)	57,5	13	1,3 (12,68)	2,9
Asien-Pazifik	8	54,6 (11,30)	57,9	7	57,5 (6,94)	57,5	7	3,5 (10,91)	4,9

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	67	61,4 (15,31)	63,2	60	60,9 (14,37)	60,1	60	-0,9 (11,21)	-0,0
Alter									
<18 Jahre	3	76,7 (9,14)	72,6	2	71,6 (1,27)	71,6	2	0,2 (0,34)	0,2
≥18 Jahre	64	60,7 (15,21)	61,9	58	60,5 (14,48)	60,0	58	-0,9 (11,41)	-0,0
Geschlecht									
Männer	36	62,3 (16,72)	63,3	32	61,5 (13,65)	61,4	32	-1,3 (11,22)	-0,0
Frauen	31	60,5 (13,70)	63,2	28	60,2 (15,38)	57,8	28	-0,4 (11,40)	0,2
Herkunft									
Weiß	58	62,9 (14,42)	64,3	53	61,7 (14,62)	60,8	53	-1,7 (11,36)	-0,0
Nicht Weiß	9	52,0 (18,35)	46,2	7	54,5 (11,20)	52,0	7	5,5 (8,00)	4,5
Region									
Europa	42	64,6 (12,66)	64,6	38	60,8 (13,94)	60,1	38	-3,7 (11,55)	-0,4
Nordamerika	19	57,6 (18,84)	60,1	16	61,7 (16,78)	65,9	16	2,4 (8,38)	0,2
Asien-Pazifik	3	42,7 (8,64)	46,2	3	50,0 (4,06)	52,0	3	7,3 (11,81)	5,9

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-281: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		12mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 305						
Alle Patienten	29,0 (3,79)	21,48; 36,45	26,4 (3,92)	18,66; 34,12	26,7 (4,05)	18,70; 34,68
Alter						
<18 Jahre	26,8 (8,81)	9,43; 44,21	30,0 (8,70)	12,82; 47,16	32,2 (9,35)	13,72; 50,63
≥18 Jahre	29,1 (3,84)	21,49; 36,67	26,3 (3,99)	18,44; 34,18	26,6 (4,07)	18,53; 34,59
Geschlecht						
Männer	27,8 (3,99)	19,95; 35,71	27,9 (4,24)	19,54; 36,29	26,8 (4,33)	18,29; 35,37
Frauen	30,4 (4,08)	22,33; 38,45	25,2 (4,16)	17,03; 33,43	26,7 (4,28)	18,30; 35,18
Herkunft						
Weiß	28,5 (3,92)	20,72; 36,18	25,9 (4,04)	17,95; 33,89	26,4 (4,24)	17,97; 34,72
Nicht Weiß	30,7 (5,18)	20,43; 40,88	27,4 (5,34)	16,88; 37,96	27,2 (5,36)	16,65; 37,79
Region						
Europa	28,9 (4,11)	20,83; 37,05	28,8 (4,26)	20,42; 37,23	24,2 (4,38)	15,52; 32,80
Nordamerika	28,5 (4,31)	20,01; 37,01	22,2 (4,51)	13,26; 31,06	28,6 (4,62)	19,47; 37,70
Asien-Pazifik	28,2 (4,77)	18,76; 37,60	27,4 (5,29)	16,98; 37,86	30,5 (6,07)	18,55; 42,49

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-282: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Studie 306									
4mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	110	57,7 (15,58)	58,0	101	60,8 (14,93)	61,7	101	2,4 (11,75)	3,0
Alter									
<18 Jahre	2	67,8 (1,88)	67,8	2	69,9 (3,79)	69,9	2	2,1 (5,67)	2,1
≥18 Jahre	108	57,5 (15,67)	57,3	99	60,6 (15,02)	61,3	99	2,4 (11,86)	3,0
Geschlecht									
Männer	57	56,7 (14,94)	54,3	52	61,7 (14,53)	61,9	52	4,6 (10,47)	3,9
Frauen	53	58,7 (16,33)	65,6	49	59,8 (15,44)	61,3	49	0,1 (12,67)	2,0
Herkunft									
Weiß	59	60,6 (16,73)	66,5	55	62,5 (15,91)	64,2	55	1,5 (11,79)	1,7
Nicht Weiß	51	54,3 (13,54)	53,0	46	58,6 (13,53)	59,4	46	3,5 (11,75)	4,2
Region									
Europa	52	59,0 (16,82)	65,0	48	61,4 (15,32)	62,2	48	2,0 (12,08)	2,3
Asien - Pazifik	58	56,5 (14,44)	55,3	53	60,2 (14,70)	61,2	53	2,8 (11,56)	3,6

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	96	56,3 (15,31)	56,5	79	59,8 (15,72)	62,9	79	3,1 (14,14)	3,0
Alter									
<18 Jahre	1	46,4	46,4	1	83,1	83,1	1	36,7	36,7
≥18 Jahre	95	56,4 (15,36)	56,6	78	59,5 (15,60)	62,8	78	2,7 (13,70)	3,0
Geschlecht									
Männer	42	60,4 (14,90)	59,4	38	62,9 (16,14)	66,9	38	3,0 (13,57)	3,0
Frauen	54	53,1 (15,00)	52,5	41	56,9 (14,94)	61,0	41	3,3 (14,82)	4,0
Herkunft									
Weiß	57	55,8 (16,30)	56,6	49	60,0 (15,70)	64,3	49	2,9 (12,74)	3,0
Nicht Weiß	39	57,0 (13,92)	52,9	30	59,3 (16,03)	62,1	30	3,5 (16,40)	4,2
Region									
Europa	49	54,9 (16,76)	56,3	42	58,1 (15,81)	62,7	42	2,3 (12,64)	3,5
Asien - Pazifik	47	57,8 (13,67)	57,0	37	61,6 (15,63)	63,3	37	4,1 (15,80)	3,0

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	107	56,6 (13,79)	56,1	100	59,5 (15,01)	60,7	99	3,5 (12,71)	3,0
Alter									
<18 Jahre	2	56,4 (9,84)	56,4	2	45,7 (22,21)	45,7	2	-10,7 (32,05)	-10,7
≥18 Jahre	105	56,6 (13,89)	56,1	98	59,8 (14,86)	60,7	97	3,8 (12,25)	3,0
Geschlecht									
Männer	52	58,4 (13,14)	61,0	49	62,6 (15,73)	64,0	49	4,0 (13,50)	2,0
Frauen	55	54,8 (14,28)	55,1	51	56,6 (13,80)	52,7	50	2,9 (12,00)	3,0
Herkunft									
Weiß	66	57,0 (15,51)	58,4	63	59,6 (16,20)	61,4	62	3,4 (14,36)	1,8
Nicht Weiß	41	56,0 (10,62)	55,4	37	59,5 (12,95)	60,4	37	3,6 (9,51)	3,8
Region									
Europa	53	55,8 (15,87)	55,1	52	59,2 (15,76)	60,9	51	3,9 (15,19)	3,4
Asien - Pazifik	54	57,3 (11,51)	57,1	48	59,8 (14,32)	60,7	48	3,0 (9,54)	3,0

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-283: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	4mg/Tag Perampanel		8mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
Studie 306						
Alle Patienten	24,1 (2,59)	18,97; 29,15	22,6 (2,59)	17,53; 27,72	24,5 (2,53)	19,54; 29,49
Alter						
<18 Jahre	27,1 (8,64)	10,11; 44,08	53,8 (11,76)	30,68; 76,92	10,1 (8,51)	6,65; 26,82
≥18 Jahre	23,7 (2,57)	18,69; 28,78	22,0 (2,58)	16,93; 27,07	24,5 (2,51)	19,60; 29,49
Geschlecht						
Männer	25,9 (2,78)	20,46; 31,39	24,0 (3,01)	18,08; 29,91	26,5 (2,87)	20,81; 32,10
Frauen	22,8 (2,89)	17,07; 28,45	22,0 (2,77)	16,52; 27,40	23,3 (2,71)	17,94; 28,58
Herkunft						
Weiß	24,5 (2,91)	18,75; 30,21	22,6 (2,80)	17,06; 28,08	24,7 (2,71)	19,41; 30,05
Nicht Weiß	23,75 (2,77)	18,30; 29,20	22,9 (3,04)	16,94; 28,88	24,4 (2,95)	18,57; 30,16
Region						
Europa	24,4 (2,91)	18,72; 30,16	21,3 (2,83)	15,76; 26,87	24,5 (2,74)	19,13; 29,92
Asien - Pazifik	24,0 (2,77)	18,52; 29,40	24,3 (2,95)	18,51; 30,12	24,7 (2,83)	19,17; 30,32

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-284: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
8mg/Tag Perampanel									
Alle Patienten	226	57,7 (14,61)	57,6	189	61,6 (14,59)	62,7	189	3,6 (14,08)	3,0
Alter									
<18 Jahre	5	51,9 (5,68)	54,5	4	65,4 (14,05)	63,4	4	14,6 (16,40)	12,4
≥18 Jahre	221	57,9 (14,73)	58,0	185	61,5 (14,62)	62,7	185	3,4 (13,98)	3,0
Geschlecht									
Männer	103	59,5 (14,91)	58,3	91	62,4 (14,62)	63,8	91	3,1 (13,71)	2,1
Frauen	123	56,2 (14,24)	56,7	98	60,8 (14,59)	62,5	98	4,1 (14,46)	4,5
Herkunft									
Weiß	165	58,4 (14,93)	58,4	142	61,9 (14,63)	63,4	142	3,2 (13,27)	2,6
Nicht Weiß	61	56,0 (13,67)	54,0	47	60,6 (14,57)	62,2	47	4,9 (16,38)	4,6
Region									
Europa	90	57,0 (14,78)	57,6	76	60,0 (14,54)	62,1	76	2,8 (12,76)	3,4
Nordamerika	68	58,8 (15,33)	59,3	59	63,3 (14,80)	64,2	59	4,3 (14,91)	2,1
Zentral- und Südamerika	6	57,4 (17,30)	54,8	5	66,0 (9,91)	61,6	5	13,4 (17,38)	8,4
Asien - Pazifik	60	57,0 (13,39)	56,1	47	61,4 (14,61)	62,5	47	4,4 (15,46)	3,9

Subgruppe	Baseline			Ende der Studie			Veränderung seit Baseline		
	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median	N*	Mean (SD)**	Median
Placebo									
Alle Patienten	223	58,7 (14,73)	59,0	202	60,9 (14,69)	61,5	201	2,2 (12,49)	1,5
Alter									
<18 Jahre	7	65,1 (12,87)	63,4	6	59,8 (16,96)	66,1	6	-1,7 (16,78)	0,2
≥18 Jahre	216	58,5 (14,77)	58,6	196	61,0 (14,66)	61,3	195	2,3 (12,38)	1,7
Geschlecht									
Männer	114	60,7 (15,01)	61,4	106	63,6 (14,85)	64,0	106	2,5 (12,98)	1,6
Frauen	109	56,6 (14,19)	56,2	96	58,0 (13,99)	58,4	95	1,8 (11,99)	1,3
Herkunft									
Weiß	166	59,4 (15,12)	60,6	154	60,9 (14,80)	61,6	153	1,5 (13,24)	0,9
Nicht Weiß	57	56,8 (13,47)	55,1	48	60,9 (14,47)	59,4	48	4,3 (9,53)	4,8
Region									
Europa	94	59,7 (15,12)	61,4	89	59,9 (14,96)	60,2	88	0,7 (14,20)	0,9
Nordamerika	64	59,1 (16,37)	59,8	54	63,6 (14,79)	64,9	54	3,1 (12,01)	2,5
Zentral- und Südamerika	4	56,2 (18,99)	60,4	4	56,9 (16,41)	55,2	4	0,7 (7,47)	1,6
Asien - Pazifik	58	56,6 (11,79)	55,5	52	59,3 (14,10)	58,4	52	3,2 (9,60)	3,0

* Zahl der Patienten in der Auswertung
** Mittelwert (Standardabweichung)
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

Tabelle 4-285: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite für die gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel-Gruppe vs. Placebo) basierend auf einem gemischten Modell – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, (Doppelblind-Phase, ITT FAS)

Subgruppe	8mg/Tag Perampanel		Placebo	
	LSMean (SE)*	95% KI	LSMean (SE)*	95% KI
gepoolte Studien 304 / 305 / 306				
Alle Patienten	26,3 (2,47)	21,47; 31,16	26,1 (2,50)	21,22; 31,06
Alter				
<18 Jahre	35,2 (6,54)	22,37; 48,06	23,1 (5,62)	12,03; 34,12
≥18 Jahre	26,0 (2,47)	21,10; 30,82	26,1 (2,51)	21,13; 30,97
Geschlecht				
Männer	27,1 (2,68)	21,86; 32,38	28,0 (2,72)	22,65; 33,33
Frauen	26,4 (2,57)	21,37; 31,45	25,0 (2,58)	19,95; 30,10
Herkunft				
Weiß	26,0 (2,56)	21,00; 31,05	25,6 (2,58)	20,54; 30,68
Nicht Weiß	26,8 (2,85)	21,18; 32,37	27,5 (2,94)	21,75; 33,30
Region				
Europa	24,5 (2,56)	19,47; 29,55	24,2 (2,59)	19,08; 29,28
Nordamerika	27,3 (2,72)	21,91; 32,61	27,4 (2,82)	21,84; 32,91
Zentral- und Südamerika	34,5 (5,86)	23,03; 46,05	23,3 (6,52)	10,51; 36,12
Asien - Pazifik	25,9 (2,76)	20,49; 31,33	26,5 (2,73)	21,11; 31,85

* Kleinstquadrat-Mittelwert (Standardfehler);
95% KI: 95% Konfidenzintervall
Quellen: (Eisai Ltd. 2014c)
Leere Felder: keine Berechnung möglich

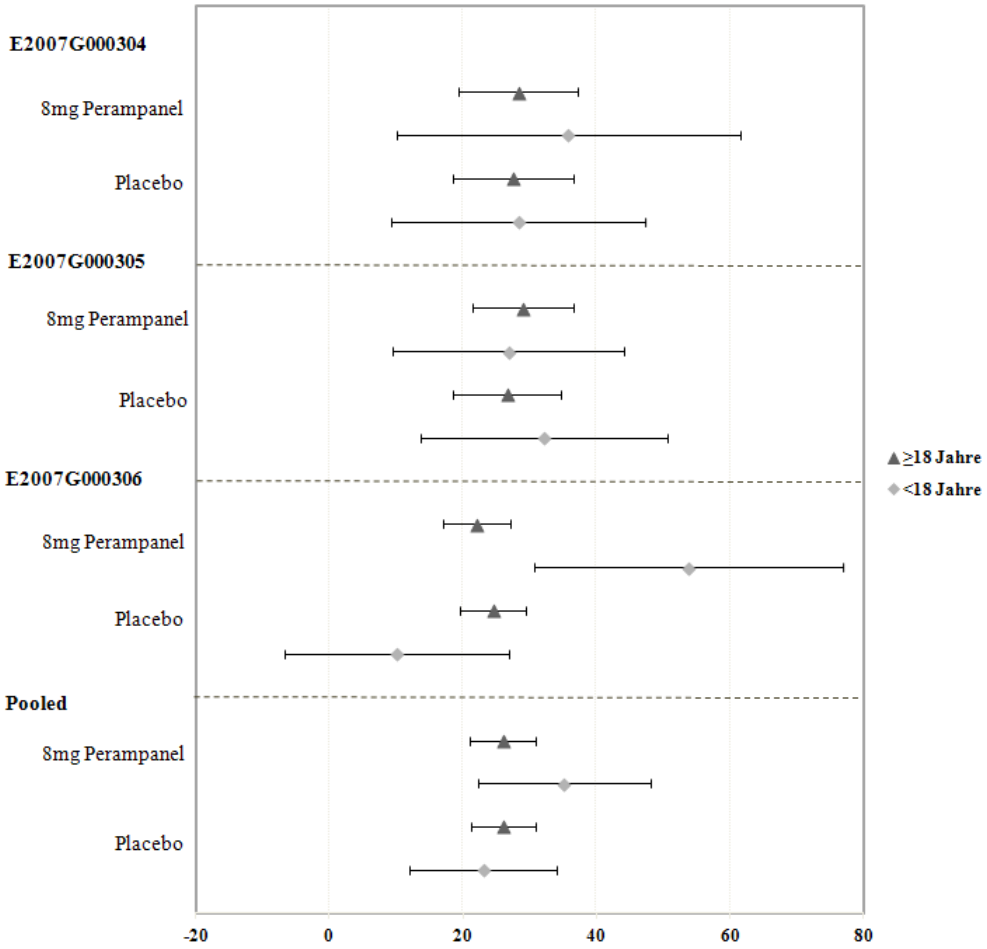

Abbildung 101: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Alter. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

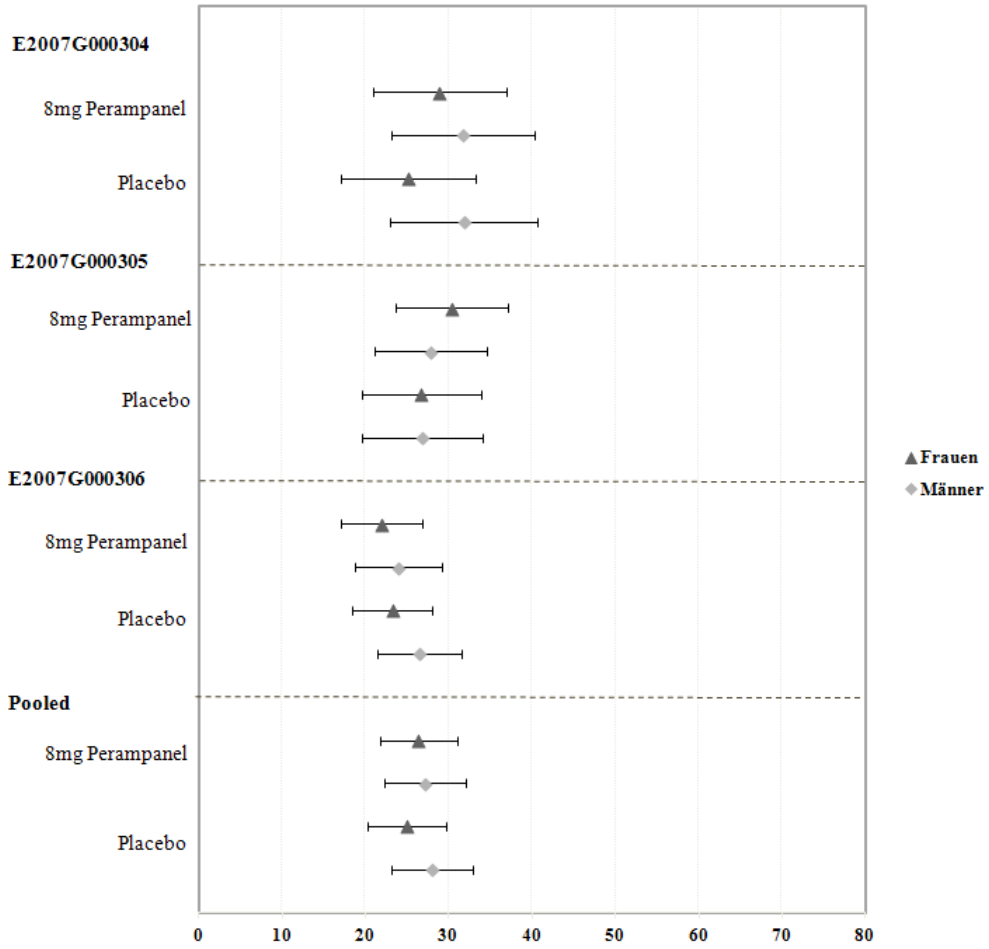

Abbildung 102: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Geschlecht. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

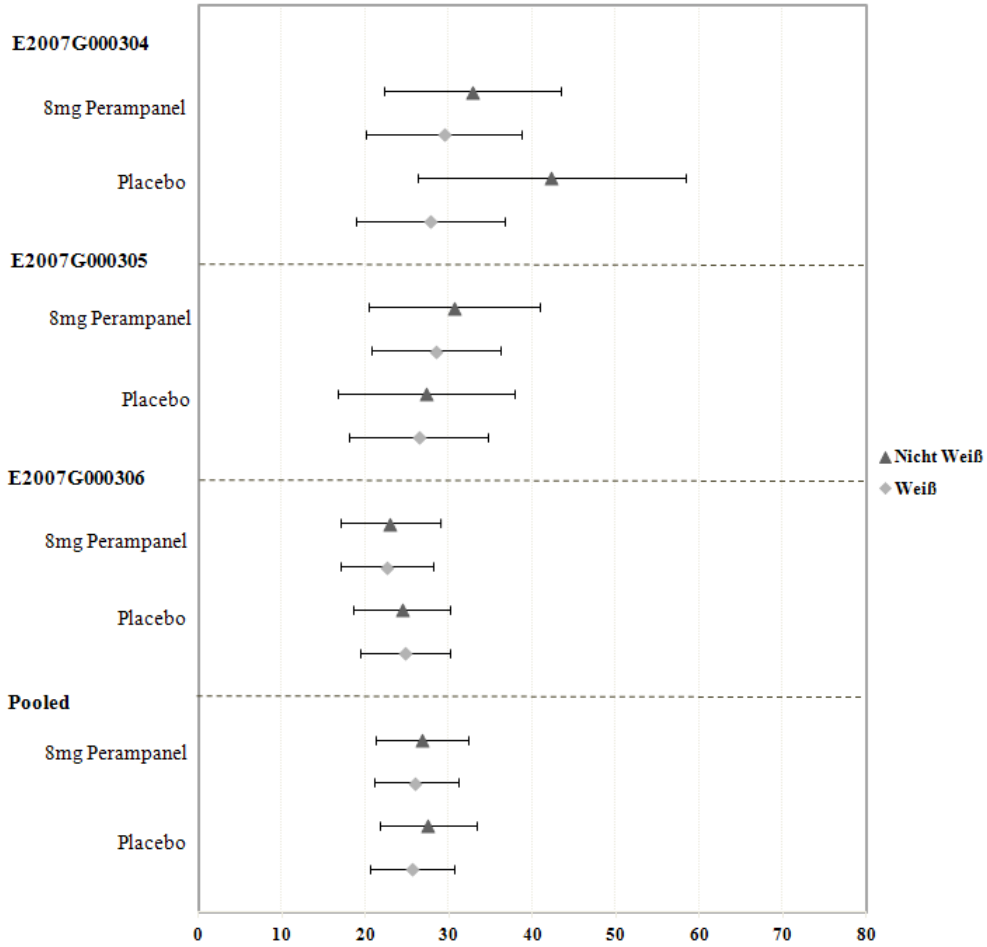

Abbildung 103: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Herkunft. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

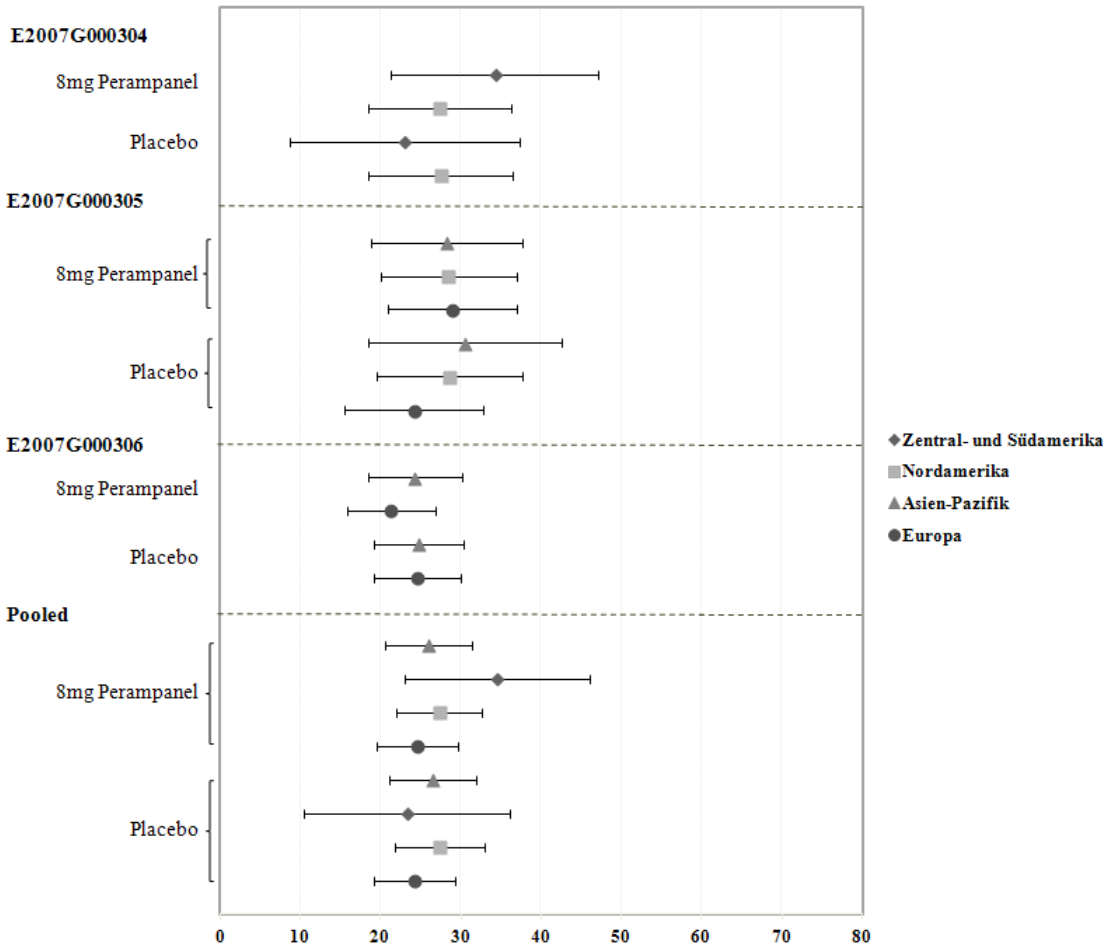

Abbildung 104: Darstellung des QOLIE-31-P Gesamtscore für 8mg Perampanel und Placebo aus der gepoolten Analyse und den pivotalen Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppe: Region. Subpopulation der Patienten mit pharamkoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Analog zu den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für den QOLIE-31-P Gesamtscore in der vollständigen Studienpopulation, lassen die Ergebnisse in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nicht auf qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppenmerkmalen schließen. Wiederum traten die größten Abweichungen in den Subgruppenstrata mit niedriger Zellbesetzung auf und können daher auf die geringe Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Stratum zurückgeführt werden.

4.3.1.3.2.4 Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-286: Interaktions-p-Werte für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter		0,8042	0,9386	0,4478
Geschlecht	0,4740	0,7775	0,4570	0,5536
Herkunft		0,2884	0,2879	0,0642
Region	0,2545		0,4610	0,4861

Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich sowohl in keiner der pivotalen Studien als auch in der gepoolten Analyse ein Nachweis für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter und Herkunft (in Studie 304) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-287: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 25 (18,8)	133 23 (17,3)	121 6 (5,0)	4,44 [1,75; 11,23]	0,14 [0,06; 0,22]	3,79 [1,61; 8,93]	4,01 [1,57; 10,22]	0,12 [0,05; 0,20]	3,49 [1,47; 8,28]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	15 6 (40,0)	10 2 (20,0)	14 0 (0,0)		0,40 [0,15; 0,65]			0,20 [-0,05; 0,45]	
≥18 Jahre	118 19 (16,1)	123 21 (17,1)	107 6 (5,6)	3.23 [1.24; 8,43]	0,10 [0,03; 0,18]	2,87 [1,19; 6,92]	3,47 [1,34; 8,94]	0,11 [0,04; 0,19]	3,04 [1,28; 7,26]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4740								
Männer	65 11 (16,9)	69 12 (17,4)	54 1 (1,9)	10,80 [1,35;86,58]	0,15 [0,05; 0,25]	9,14 [1,22; 68,55]	11,16 [1,40; 88,78]	0,16 [0,06; 0,25]	9,39 [1,26; 70,00]
Frauen	68 14 (20,6)	64 11 (17,2)	67 5 (7,5)	3,21 [1,09; 9,51]	0,13 [0,02; 0,25]	2,76 [1,05; 7,23]	2,57 [0,84; 7,88]	0,10 [-0,01; 0,21]	2,30 [0,85; 6,26]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	115 22 (19,1)	115 19 (16,5)	103 6 (5,8)	3,82 [1,48; 9,85]	0,13 [0,05; 0,22]	3,28 [1,39; 7,78]	3,20 [1,22; 8,36]	0,11 [0,03; 0,19]	2,84 [1,18; 6,83]
Nicht Weiß	18 3 (16,7)	18 4 (22,2)	18 0 (0)		0,17 [-0,01; 0,34]			0,22 [0,03; 0,41]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2545								
Nordamerika	74 15 (20,3)	80 16 (20,0)	73 2 (2,7)	9,03 [1,98;41,07]	0,18 [0,08; 0,27]	7,40 [1,75; 31,21]	8,88 [1,96; 40,11]	0,17 [0,08; 0,27]	7,30 [1,74; 30,67]
Zentral- und Südamerika	59 10 (16,9)	53 7 (13,2)	48 4 (8,3)	2,24 [0,66; 7,67]	0,09 [-0,04; 0,21]	2,03 [0,68; 6,08]	1,67 [0,46; 6,12]	0,05 [-0,07; 0,17]	1,58 [0,49; 5,08]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-288: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 20 (15,5)	121 20 (16,5)	136 6 (4,4)	3,98 [1,54; 10,25]	0,11 [0,04; 0,18]	3,51 [1,46; 8,47]	4,29 [1,66; 11,08]	0,12 [0,05; 0,20]	3,75 [1,56; 9,02]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,8042								
<18 Jahre	17 4 (23,5)	10 3 (30,0)	17 2 (11,8)	2,31 [0,36;14,72]	0,12 [-0,14; 0,37]	2,00 [0,42; 9,50]	3,21 [0,43; 23,79]	0,18 [-0,14; 0,51]	2,55 [0,51; 12,75]
≥18 Jahre	112 16 (14,3)	111 17 (15,3)	119 4 (3,4)	4,79 [1,55; 14,81]	0,11 [0,04; 0,18]	4,25 [1,47; 12,33]	5,20 [1,69; 15,98]	0,12 [0,04; 0,19]	4,56 [1,58; 13,13]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7775								
Männer	65 11 (16,9)	50 8 (16,0)	71 4 (5,6)	3,41 [1,03;11,32]	0,11 [0,01; 0,22]	3,00 [1,01; 8,97]	3,19 [0,90; 11,26]	0,10 [-0,01; 0,22]	2,84 [0,90; 8,92]
Frauen	64 9 (14,1)	71 12 (16,9)	65 2 (3,1)	5,15 [1,07;24,88]	0,11 [0,01; 0,20]	4,57 [1,03; 20,34]	6,41 [1,38; 29,84]	0,14 [0,04; 0,24]	5,49 [1,28; 23,62]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2884								
Weiß	107 11 (10,3)	100 14 (14,0)	115 5 (4,3)	2,52 [0,85; 7,51]	0,06 [-0,01; 0,13]	2,36 [0,85; 6,58]	3,58 [1,24; 10,33]	0,10 [0,02; 0,17]	3,22 [1,20; 8,63]
Nicht Weiß	22 9 (40,9)	21 6 (28,6)	21 1 (4,8)	13,85 [1,56; 122,58]	0,36 [0,14; 0,59]	8,59 [1,19; 62,07]	8,00 [0,87; 73,68]	0,24 [0,02; 0,45]	6,00 [0,79; 45,63]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 8 (10,5)	75 11 (14,7)	87 2 (2,3)	5,00 [1,03;24,32]	0,08 [0,01; 0,16]	4,58 [1,00; 20,91]	7,30 [1,56; 34,11]	0,12 [0,04; 0,21]	6,38 [1,46; 27,88]
Nordamerika	31 5 (16,1)	27 5 (18,5)	33 4 (12,1)	1,39 [0,34; 5,75]	0,04 [-0,13; 0,21]	1,33 [0,39; 4,51]	1,65 [0,40; 6,86]	0,06 [-0,12; 0,25]	1,53 [0,45; 5,14]
Asien-Pazifik	14 5 (35,7)	14 3 (21,4)	10 0 (0,0)		0,36 [0,11; 0,61]			0,21 [0,00; 0,43]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-289: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	172 21 (12,2)	169 30 (17,8)	184 15 (8,2)	1,57 [0,78; 3,15]	0,04 [-0,02; 0,10]	1,50 [0,80; 2,81]	2,43 [1,26; 4,70]	0,10 [0,03; 0,17]	2,18 [1,21; 3,90]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9386								
<18 Jahre	13 1 (7,7)	12 2 (16,7)	14 1 (7,1)	1,08 [0,06;19,31]	0,01 [-0,19; 0,20]	1,08 [0,07; 15,50]	2,60 [0,21; 32,90]	0,10 [-0,16; 0,35]	2,33 [0,24; 22,66]
≥18 Jahre	159 20 (12,6)	157 28 (17,8)	170 14 (8,2)	1,60 [0,78; 3,29]	0,04 [-0,02; 0,11]	1,53 [0,80; 2,92]	2,42 [1,22; 4,79]	0,10 [0,02; 0,17]	2,17 [1,18; 3,96]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4570								
Männer	88 9 (10,2)	77 11 (14,3)	95 9 (9,5)	1,09 [0,41; 2,88]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,08 [0,45; 2,60]	1,59 [0,62; 4,07]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,51 [0,66; 3,45]
Frauen	84 12 (14,3)	92 19 (20,7)	89 6 (6,7)	2,31 [0,82; 6,46]	0,08 [-0,02; 0,17]	2,12 [0,83; 5,39]	3,60 [1,36; 9,50]	0,14 [0,04; 0,24]	3,06 [1,28; 7,31]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2879								
Weiß	105 13 (12,4)	116 17 (14,7)	119 11 (9,2)	1,39 [0,59; 3,25]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,34 [0,63; 2,86]	1,69 [0,75; 3,77]	0,05 [-0,03; 0,14]	1,59 [0,78; 3,24]
Nicht Weiß	67 8 (11,9)	53 12 (24,5)	65 4 (6,2)	2,07 [0,59; 7,24]	0,06 [-0,04; 0,16]	1,94 [0,61; 6,13]	4,96 [1,51; 16,28]	0,18 [0,05; 0,31]	3,99 [1,38; 11,51]

Region	Interaktions-p-Wert=0,4610								
Europa	95 13 (13,7)	105 17 (16,2)	105 11 (10,5)	1,35 [0,58; 3,19]	0,03 [-0,06; 0,12]	1,31 [0,61; 2,77]	1,65 [0,73; 3,72]	0,06 [-0,03; 0,15]	1,55 [0,76; 3,14]
Asien - Pazifik	62 8 (12,9)	51 11 (21,6)	64 4 (6,3)	2,22 [0,63; 7,80]	0,07 [-0,04; 0,17]	2,06 [0,65; 6,51]	4,13 [1,23; 13,86]	0,15 [0,03; 0,28]	3,45 [1,17; 10,20]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-290: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 75 (17,4)	441 27 (6,1)	3,23 [2,03; 5,13]	0,11 [0,07; 0,13]	2,84 [1,87; 4,32]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4478				
<18 Jahre	44 12 (27,3)	45 3 (6,7)	5,25 [1,37; 20,17]	0,21 [0,06; 0,36]	4,09 [1,24; 13,51]
≥18 Jahre	387 63 (16,3)	396 24 (6,1)	3,01 [1,84; 4,94]	0,10 [0,06; 0,15]	2,69 [1,71; 4,21]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5536				
Männer	207 33 (15,9)	220 14 (6,4)	2,79 [1,45; 5,38]	0,10 [0,04; 0,16]	2,51 [1,38; 4,54]
Frauen	224 42 (18,8)	221 13 (5,9)	3,69 [1,92; 7,09]	0,13 [0,07; 0,19]	3,19 [1,76; 5,77]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,0642				
Weiß	338 50 (14,8)	337 22 (6,5)	2,49 [1,47; 4,21]	0,08 [0,04; 0,13]	2,27 [1,40; 3,66]
Nicht Weiß	93 25 (26,9)	104 5 (4,8)	7,28 [2,66; 19,96]	0,22 [0,12; 0,32]	5,59 [2,23; 14,01]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,4861				
Europa	181 25 (13,8)	192 13 (6,8)	2,21 [1,09; 4,46]	0,70 [0,01; 0,13]	2,04 [1,08; 3,86]
Nordamerika	105 20 (19,0)	106 6 (5,7)	3,92 [1,51; 10,21]	0,13 [0,05; 0,22]	3,37 [1,41; 8,04]
Zentral- und Südamerika	59 10 (16,9)	48 4 (8,3)	2,24 [0,66; 7,67]	0,09 [-0,04; 0,21]	2,03 [0,68; 6,08]
Asien - Pazifik	65 16 (24,6)	74 4 (5,4)	5,71 [1,80; 18,14]	0,19 [0,08; 0,31]	4,55 [1,60; 12,93]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

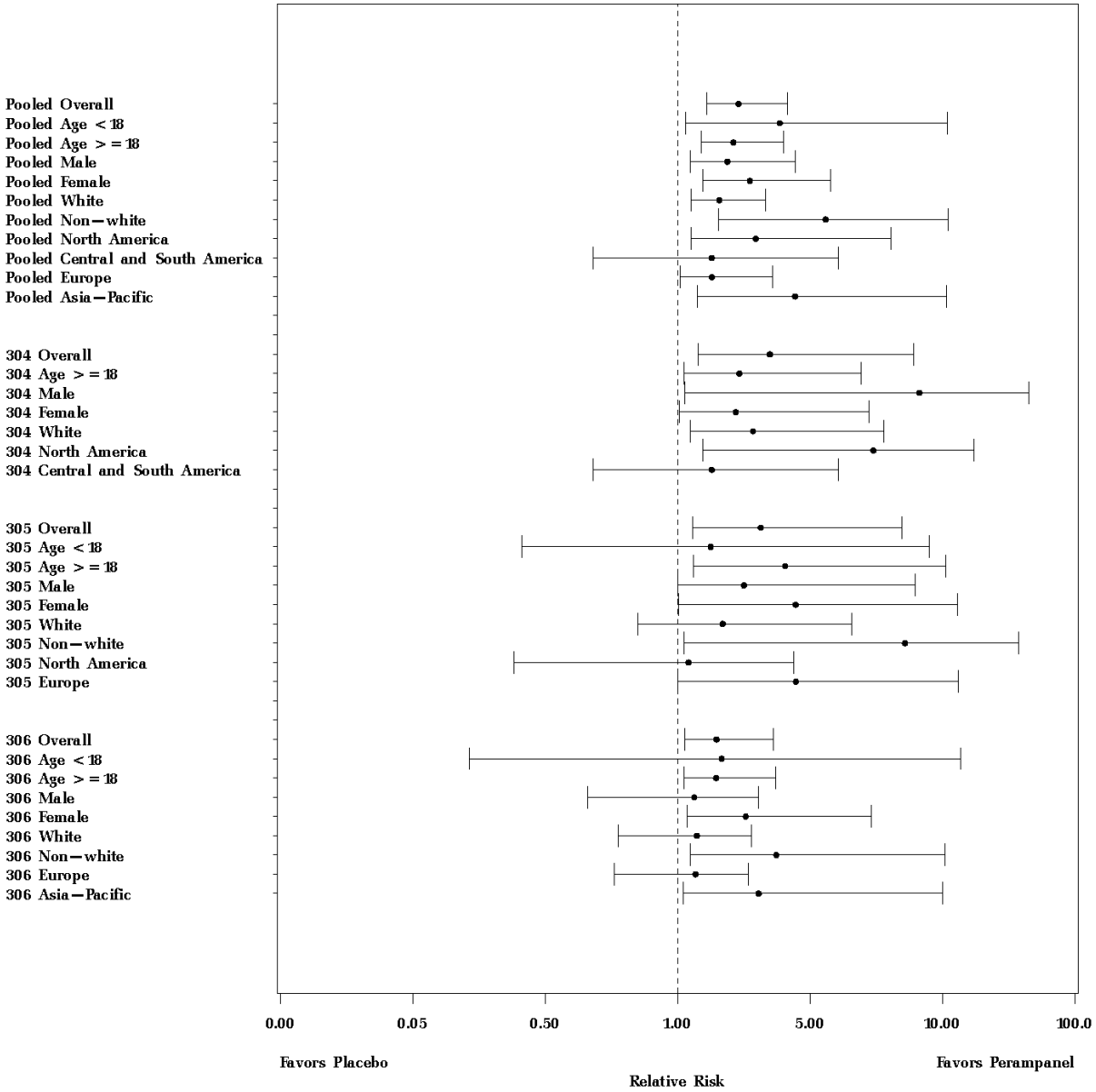

Abbildung 105: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-291: Interaktions-p-Werte für die 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter		0,7000		0,7587
Geschlecht	0,9779	0,7451	0,1505[a]	0,2319
Herkunft		0,3467	0,4692	0,3607
Region	0,7711		0,3838	0,6069

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 75% 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht in Studie 306. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304 und 306), Herkunft (in Studie 304) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-292: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 18 (18,2)	104 17 (16,3)	90 2 (2,2)	9,78 [2,20; 43,46]	0,16 [0,08; 0,24]	8,18 [1,95; 34,28]	8,60 [1,93; 38,33]	0,14 [0,06; 0,22]	7,36 [1,75; 30,98]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 4 (50,0)	7 1 (14,3)	9 0 (0,0)		0,50 [0,15; 0,85]			0,14 [-0,12; 0,40]	
≥18 Jahre	91 14 (15,4)	97 16 (16,5)	81 2 (2,5)	7,18 [1,58; 32,66]	0,13 [0,05; 0,21]	6,23 [1,46; 26,59]	7,80 [1,74; 35,05]	0,14 [0,06; 0,22]	6,68 [1,58; 28,20]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9779								
Männer	47 7 (14,9)	56 8 (14,3)	48 1 (2,1)	8,23 [0,97; 69,72]	0,13 [0,02;0,24]	7,15 [0,91; 55,88]	7,83 [0,94; 65,09]	0,12 [0,02; 0,22]	6,86 [0,89; 52,88]
Frauen	52 11 (21,2)	48 9 (18,8)	42 1 (2,4)	11,00 [1,36; 89,15]	0,19 [0,07;0,31]	8,88 [1,19; 66,07]	9,46 [1,14; 78,20]	0,16 [0,04; 0,28]	7,88 [1,04; 59,61]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	88 17 (19,3)	89 14 (15,7)	76 2 (2,6)	8.86 [1,97; 39,74]	0,17 [0,08; 0,26]	7,34 [1,75; 30,76]	6,91 [1,52; 31,45]	0,13 [0,05; 0,21]	5,98 [1,40; 25,47]
Nicht Weiß	11 1 (9,1)	15 3 (20,0)	14 0 (0,0)		0,09 [-0,08; 0,26]			0,20 [0,00; 0,40]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,7711								
Nordamerika	58 11 (19,0)	66 12 (18,2)	60 1 (1,7)	13,81 [1,72; 110,83]	0,17 [0,07; 0,28]	11,38 [1,52; 85,36]	13,11 [1,65; 104,23]	0,17 [0,07; 0,26]	10,91 [1,46; 81,40]
Zentral- und Südamerika	41 7 (17,1)	38 5 (13,2)	30 1 (3,3)	5.97 [0,69; 51,41]	0,14 [0,01; 0,27]	5,12 [0,66; 39,46]	4,39 [0,48; 39,82]	0,10 [-0,03; 0,22]	3,95 [0,49; 32,01]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-293: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 13 (12,9)	95 15 (15,8)	99 5 (5,1)	2,78 [0,95; 8,11]	0,08 [-0,00; 0,16]	2,55 [0,94; 6,88]	3,53 [1,23; 10,12]	0,11 [0,02; 0,19]	3,13 [1,18; 8,27]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,7000								
<18 Jahre	12 3 (25,0)	6 2 (33,3)	10 2 (20,0)	1,33 [0,18; 10,12]	0,05 [-0,30; 0,40]	1,25 [0,26; 6,07]	2,00 [0,20; 19,91]	0,13 [-0,32; 0,58]	1,67 [0,31; 8,93]
≥18 Jahre	89 10 (11,2)	89 13 (14,6)	89 3 (3,4)	3,63 [0,96; 13,66]	0,08 [0,00; 0,15]	3,33 [0,95; 11,71]	4,90 [1,35; 17,86]	0,11 [0,03; 0,19]	4,33 [1,28; 14,69]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7451								
Männer	52 8 (15,4)	41 6 (14,6)	52 3 (5,8)	2,97 [0,74; 11,90]	0,10 [-0,02; 0,21]	2,67 [0,75; 9,50]	2,80 [0,66; 11,96]	0,09 [-0,04; 0,21]	2,54 [0,67; 9,53]
Frauen	49 5 (10,2)	54 9 (16,7)	47 2 (4,3)	2,56 [0,47; 13,88]	0,06 [-0,04; 0,16]	2,40 [0,49; 11,76]	4,50 [0,92; 22,00]	0,12 [0,01; 0,24]	3,92 [0,89; 17,23]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3467								
Weiß	87 8 (9,2)	84 13 (15,5)	87 4 (4,6)	2,10 [0,61; 7,26]	0,05 [-0,03; 0,12]	2,00 [0,62; 6,40]	3,80 [1,19; 12,18]	0,11 [0,02; 0,20]	3,37 [1,14; 9,91]
Nicht Weiß	14 5 (35,7)	11 2 (18,2)	12 1 (8,3)	6,11 [0,60; 62,23]	0,27 [-0,02; 0,57]	4,29 [0,58; 31,79]	2,44 [0,19; 31,53]	0,10 [-0,18; 0,37]	2,18 [0,23; 20,84]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 6 (9,8)	63 10 (15,9)	64 1 (1,6)	6,87 [0,80; 58,87]	0,08 [0,00; 0,16]	6,30 [0,78; 50,78]	11,89 [1,47; 95,90]	0,14 [0,05; 0,24]	10,16 [1,34; 77,04]
Nordamerika	23 2 (8,7)	23 4 (17,4)	25 4 (16,0)	0,50 [0,08; 3,03]	-0,07 [-0,26; 0,11]	0,54 [0,11; 2,69]	1,11 [0,24; 5,05]	0,01 [-0,20; 0,23]	1,09 [0,31; 3,85]
Asien-Pazifik	10 4 (40,0)	7 1 (14,3)	4 0 (0,0)		0,40 [0,10; 0,70]			0,14 [-0,12; 0,40]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-294: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 15 (10,9)	130 18 (13,8)	139 12 (8,6)	1,30 [0,59; 2,89]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,27 [0,62; 2,61]	1,70 [0,78; 3,69]	0,05 [-0,02; 0,13]	1,60 [0,80; 3,20]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 0 (0,0)	6 1 (16,7)	8 1 (12,5)	0,00	-0,13 [-0,35; 0,10]	0,00	1,40 [0,07; 28,12]	0,04 [-0,33; 0,42]	1,33 [0,10; 17,28]
≥18 Jahre	129 15 (11,6)	124 17 (13,7)	131 11 (8,4)	1,44 [0,63; 3,26]	0,03 [-0,04; 0,11]	1,38 [0,66; 2,90]	1,73 [0,78; 3,86]	0,05 [-0,02; 0,13]	1,63 [0,80; 3,35]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1505								
Männer	70 7 (10,0)	55 3 (5,5)	74 7 (9,5)	1,06 [0,35; 3,20]	0,01 [-0,09; 0,10]	1,06 [0,39; 2,86]	0,55 [0,14; 2,24]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,58 [0,16; 2,13]
Frauen	67 8 (11,9)	75 15 (20,0)	65 5 (7,7)	1,63 [0,50; 5,26]	0,04 [-0,06; 0,14]	1,55 [0,54; 4,50]	3,00 [1,03; 8,78]	0,12 [0,01; 0,23]	2,60 [1,00; 6,76]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4692								
Weiß	81 8 (9,9)	88 12 (13,6)	95 10 (10,5)	0,93 [0,35; 2,48]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,94 [0,39; 2,26]	1,34 [0,55; 3,28]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,30 [0,59; 2,85]
Nicht Weiß	56 7 (12,5)	42 6 (14,3)	44 2 (4,5)	3,00 [0,59;15,23]	0,08 [-0,03; 0,19]	2,75 [0,60; 12,59]	3,50 [0,66; 18,43]	0,10 [-0,03; 0,22]	3,14 [0,67; 14,71]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,3838								
Europa	73 8 (11,0)	80 12 (15,0)	83 10 (12,0)	0,90 [0,33; 2,41]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,91 [0,38; 2,18]	1,29 [0,52; 3,17]	0,03 [-0,08; 0,13]	1,25 [0,57; 2,72]
Asien - Pazifik	51 7 (13,7)	40 4 (10,0)	43 2 (4,7)	3,26 [0,64;16,61]	0,09 [-0,02; 0,20]	2,95 [0,65; 13,47]	2,28 [0,39; 13,18]	0,05 [-0,06; 0,17]	2,15 [0,42; 11,10]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-295: Ergebnisse für die Subgruppen für 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 ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	330 49 (14,8)	328 19 (5,8)	2,84 [1,63; 4,93]	0,09 [0,04; 0,14]	2,56 [1,54; 4,26]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7587				
<18 Jahre	26 8 (30,8)	27 3 (11,1)	3,56 [0,83; 15,32]	0,20 [-0,02; 0,41]	2,77 [0,82; 9,31]
≥18 Jahre	304 41 (13,5)	301 16 (5,3)	2,78 [1,52; 5,07]	0,08 [0,04; 0,13]	2,54 [1,46; 4,42]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2319				
Männer	154 18 (11,7)	174 11 (6,3)	1,96 [0,90; 4,30]	0,05 [-0,01; 0,12]	1,85 [0,90; 3,79]
Frauen	176 31 (17,6)	154 8 (5,2)	3,90 [1,73; 8,78]	0,12 [0,06; 0,19]	3,39 [1,61; 7,15]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3607				
Weiß	263 37 (14,1)	258 16 (6,2)	2,48 [1,34; 4,57]	0,08 [0,03; 0,13]	2,27 [1,29; 3,97]
Nicht Weiß	67 12 (17,9)	70 3 (4,3)	4,87 [1,31; 18,14]	0,14 [0,03; 0,24]	4,18 [1,23; 14,16]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,6069				
Europa	141 18 (12,8)	147 11 (7,5)	1,81 [0,82; 3,98]	0,05 [-0,02; 0,12]	1,71 [0,84; 3,48]
Nordamerika	81 13 (16,0)	85 5 (5,9)	3,06 [1,04; 9,02]	0,10 [0,01; 0,20]	2,73 [1,02; 7,31]
Zentral- und Südamerika	41 7 (17,1)	30 1 (3,3)	5,97 [0,69; 51,41]	0,14 [0,01; 0,27]	5,12 [0,66; 39,46]
Asien - Pazifik	50 8 (16,0)	47 2 (4,3)	4,29 [0,86; 21,35]	0,12 [0,00; 0,23]	3,76 [0,84; 16,81]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

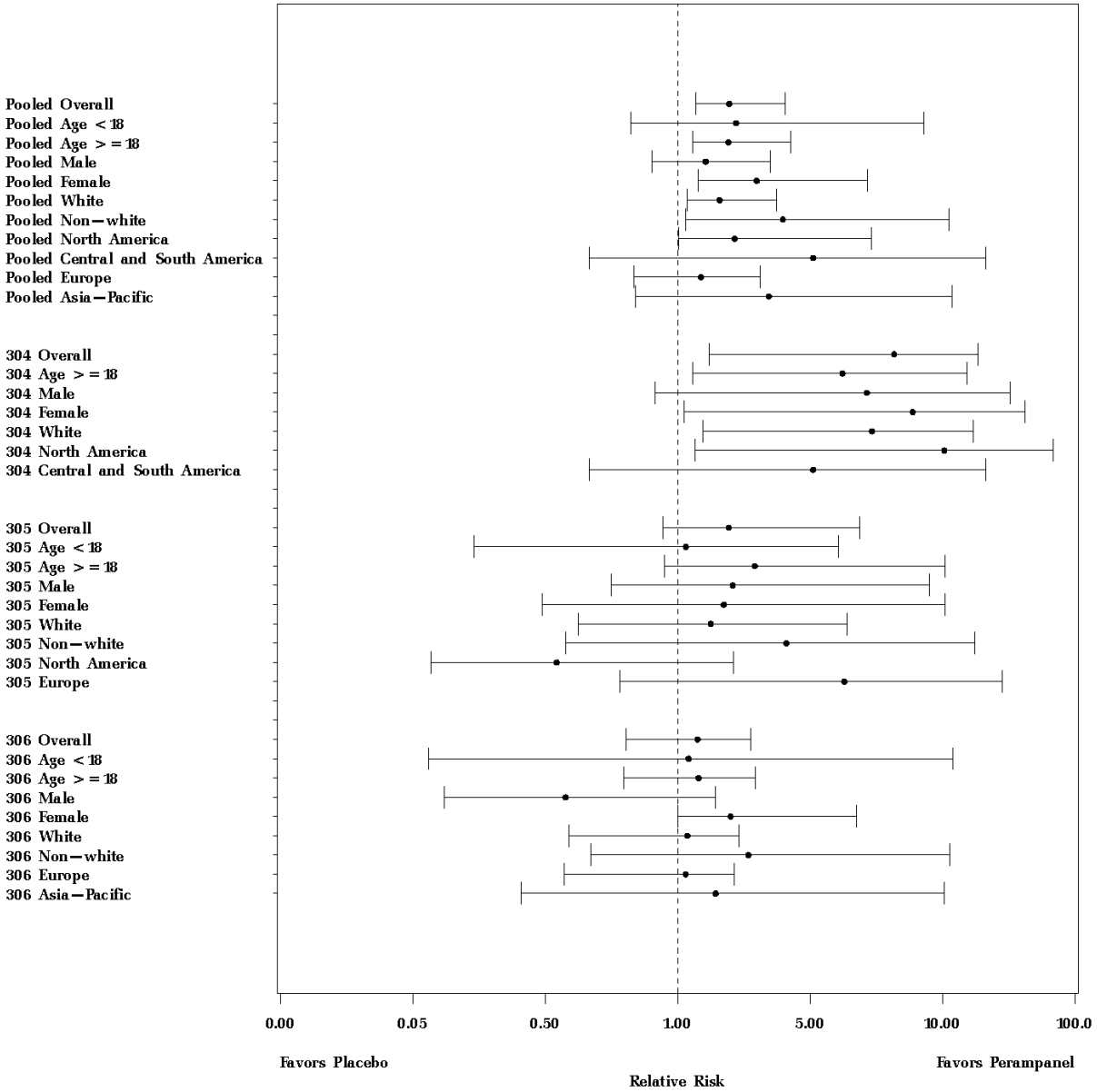

Abbildung 106: Responder-Rate 75% bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 kann es nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der in der Analyse gefundenen Interaktionen per Zufall zustande kommt.

Die Effektschätzer in Strata der unterschiedlichen Dosierungen sind untereinander nicht konsistent. Der Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse

festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

4.3.1.3.2.5 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-296: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,1125[a]	0,3045	0,8698	0,4051
Geschlecht	0,8908	0,9523	0,5998	0,3722
Herkunft	0,1793[a]	0,6628	0,1652[a]	0,1047
Region	0,1374[a]	0,9881	0,2522	0,1728

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Alter (in Studie 304), Herkunft (in den Studien 304 und 306) und Region (in Studie 304).

Tabelle 4-297: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	120 49 (40,8)	120 51 (42,5)	100 32 (29,1)	1,68 [0,97; 2,91]	0,12 [-0,00; 0,24]	1,40 [0,98; 2,02]	1,80 [1,04; 3,12]	0,13 [0,01; 0,26]	1,46 [1,02; 2,09]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,1125								
<18 Jahre	14 9 (64,3)	7 3 (42,9)	10 1 (10,0)	16,20 [1,56; 167,74]	0,54 [0,23; 0,86]	6,43 [0,96; 42,98]	14 9 (64,3)	7 3 (42,9)	10 1 (10,0)
≥18 Jahre	106 40 (37,7)	113 48 (42,5)	100 31 (31,0)	1,35 [0,76; 2,40]	0,07 [-0,06; 0,20]	1,22 [0,83; 1,78]	106 40 (37,7)	113 48 (42,5)	100 31 (31,0)
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8908								
Männer	58 21 (36,2)	61 23 (37,7)	51 14 (27,5)	1.50 [0,66; 3,39]	0,09 [-0,09; 0,26]	1,32 [0,75; 2,31]	1,60 [0,72; 3,57]	0,10 [-0,07; 0,28]	1,37 [0,79; 2,38]
Frauen	62 28 (45,2)	59 28 (47,5)	59 18 (30,5)	1,88 [0,89; 3,96]	0,15 [-0,02; 0,32]	1,48 [0,92; 2,38]	2,06 [0,97; 4,37]	0,17 [0,00; 0,34]	1,56 [0,97; 2,49]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1793								
Weiß	104 41 (39,4)	105 41 (39,0)	92 28 (30,4)	1,49 [0,82; 2,69]	0,09 [-0,04; 0,22]	1,30 [0,88; 1,91]	1,46 [0,81; 2,65]	0,09 [-0,05; 0,22]	1,28 [0,87; 1,90]
Nicht Weiß	16 8 (50,0)	15 10 (66,7)	18 4 (22,2)	3,50 [0,80; 15,40]	0,28 [-0,03; 0,59]	2,25 [0,83; 6,08]	7,00 [1,49; 32,82]	0,44 [0,14; 0,75]	3,00 [1,18; 7,64]
Region	Interaktions-p-Wert=0,1374								
Nordamerika	72 31 (43,1)	73 32 (43,8)	67 15 (22,4)	2,62 [1,25; 5,49]	0,21 [0,05; 0,36]	1,92 [1,14; 3,23]	2,71 [1,29; 5,66]	0,21 [0,06; 0,37]	1,96 [1,17;3,28]
Zentral- und Südamerika	48 18 (37,5)	47 19 (40,4)	43 17 (39,5)	0,92 [0,39;2,14]	-0,02 [-0,22; 0,18]	0,95 [0,56; 1,59]	1,04 [0,45; 2,41]	0,01 [-0,19; 0,21]	1,02 [0,62; 1,70]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-298: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	119 45 (37,8)	113 38 (33,6)	126 21 (16,7)	3,04 [1,67; 5,53]	0,21 [0,10; 0,32]	2,27 [1,44; 3,57]	2,53 [1,38; 4,66]	0,17 [0,06; 0,28]	2,02 [1,26; 3,22]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,3045								
<18 Jahre	17 5 (29,4)	8 4 (50,0)	15 4 (26,7)	1,15 [0,24; 5,39]	0,03 [-0,28; 0,34]	1,10 [0,36; 3,37]	2,75 [0,46; 16,59]	0,23 [-0,18; 0,65]	1,88 [0,63; 5,57]
≥18 Jahre	102 40 (39,2)	105 34 (32,4)	111 17 (15,3)	3,57 [1,86; 6,85]	0,24 [0,12; 0,36]	2,56 [1,55; 4,22]	2,65 [1,37; 5,12]	0,17 [0,06; 0,28]	2,11 [1,26; 3,55]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9523								
Männer	61 22 (36,1)	46 15 (32,6)	65 11 (16,9)	2,77 [1,20; 6,37]	0,19 [0,04; 0,34]	2,13 [1,13; 4,02]	2,38 [0,97; 5,81]	0,16 [-0,01; 0,32]	1,93 [0,98; 3,80]
Frauen	58 23 (39,7)	67 23 (34,3)	61 10 (16,4)	3,35 [1,42; 7,90]	0,32 [0,08; 3,39]	2,42 [1,26; 4,63]	2,67 [1,15; 6,21]	0,18 [0,03; 0,33]	2,09 [1,09; 4,04]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6628								
Weiß	97 32 (33,0)	94 30 (31,9)	107 16 (15,0)	2,80 [1,42; 5,52]	0,18 [0,06; 0,30]	2,21 [1,29; 3,76]	2,67 [1,34; 5,29]	0,17 [0,05; 0,29]	2,13 [1,24; 3,66]
Nicht Weiß	22 13 (59,1)	19 8 (42,1)	19 5 (26,3)	1,15 [0,24; 5,39]	0,33 [0,04; 0,61]	1,10 [0,36; 3,37]	2,04 [0,52; 8,00]	0,16 [-0,14; 0,46]	1,60 [0,64; 4,01]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,9881								
Europa	68 20 (29,4)	71 20 (28,2)	83 10 (12,0)	3,04 [1,31; 7,06]	0,17 [0,04; 0,30]	2,44 [1,23; 4,86]	2,86 [1,24; 6,63]	0,16 [0,04; 0,29]	2,34 [1,17; 4,66]
Nordamerika	30 14 (46,7)	25 11 (44,0)	30 7 (23,3)	2,88 [0,95; 8,72]	0,23 [0,00; 0,47]	2,00 [0,94; 4,25]	2,58 [0,81; 8,21]	0,21 [-0,04; 0,45]	1,89 [0,86; 4,13]
Asien-Pazifik	14 8 (57,1)	13 6 (46,2)	9 3 (33,3)	2,67 [0,47; 15,25]	0,24 [-0,16; 0,64]	1,71 [0,61; 4,80]	1,71 [0,29; 10,00]	0,13 [-0,28; 0,54]	1,38 [0,46; 4,14]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-299: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	157 57 (36,3)	154 61 (39,6)	169 41 (24,3)	1,78 [1,10; 2,87]	0,12 [0,02; 0,22]	1,50 [1,07; 2,10]	2,05 [1,27; 3,30]	0,15 [0,05; 0,25]	1,63 [1,17; 2,27]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8698								
<18 Jahre	12 5 (41,7)	11 5 (45,5)	14 3 (21,4)	2,62 [0,47; 14,58]	0,20 [-0,15; 0,55]	1,94 [0,58; 6,49]	3,06 [0,53; 17,46]	0,24 [-0,12; 0,60]	2,12 [0,64; 7,00]
≥18 Jahre	145 52 (35,9)	143 56 (39,2)	155 38 (24,5)	1,72 [1,05; 2,84]	0,11 [0,01; 0,22]	1,46 [1,03; 2,08]	1,98 [1,21; 3,26]	0,15 [0,04; 0,25]	1,60 [1,13; 2,25]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5998								
Männer	79 28 (35,4)	66 22 (33,3)	87 21 (24,1)	1,73 [0,88; 3,38]	0,11 [-0,03; 0,25]	1,47 [0,91; 2,37]	1,57 [0,77; 3,19]	0,09 [-0,05; 0,24]	1,38 [0,83; 2,29]
Frauen	78 29 (37,2)	88 39 (44,3)	82 20 (24,4)	1,83 [0,93; 3,63]	0,13 [-0,01; 0,27]	1,52 [0,95; 2,46]	2,47 [1,28; 4,76]	0,20 [0,06; 0,34]	1,82 [1,16; 2,84]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1652								
Weiß	100 39 (39,0)	108 38 (35,2)	111 27 (24,3)	1,99 [1,10; 3,59]	0,15 [0,02; 0,27]	1,60 [1,06; 2,41]	1,69 [0,94; 3,04]	0,11 [-0,01; 0,23]	1,45 [0,95; 2,19]
Nicht Weiß	57 18 (31,6)	46 23 (50,0)	58 14 (24,1)	1,45 [0,64; 3,30]	0,07 [-0,09; 0,24]	1,31 [0,72; 2,37]	3,14 [1,36; 7,24]	0,26 [0,08; 0,44]	2,07 [1,21; 3,55]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2522								
Europa	90 35 (38,9)	98 35 (35,7)	98 25 (25,5)	1,86 [1,00; 3,46]	0,13 [0,00; 0,27]	1,52 [1,00; 2,33]	1,62 [0,88; 3,00]	0,10 [-0,03; 0,23]	1,40 [0,91; 2,15]
Asien - Pazifik	52 16 (30,8)	44 21 (47,7)	57 14 (24,6)	1,37 [0,59; 3,17]	0,06 [-0,11; 0,23]	1,25 [0,68; 2,31]	2,80 [1,20; 6,53]	0,23 [0,05; 0,42]	1,94 [1,12; 3,37]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-300: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	393 155 (39,4)	405 94 (23,2)	2,15 [1,59; 2,93]	0,16 [0,10; 0,23]	1,70 [1,37; 2,11]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4051				
<18 Jahre	42 19 (45,2)	39 8 (20,5)	3,20 [1,19; 8,59]	0,25 [0,05; 0,44]	2,21 [1,09; 4,45]
≥18 Jahre	351 136 (38,7)	366 86 (23,5)	2,06 [1,49; 2,85]	0,15 [0,09; 0,22]	1,65 [1,31; 2,07]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3722				
Männer	185 65 (35,1)	203 46 (22,7)	1,85 [1,18; 2,89]	0,12 [0,04; 0,21]	1,56 [1,13; 2,14]
Frauen	208 90 (43,3)	202 48 (23,8)	2,45 [1,60; 3,74]	0,20 [0,11; 0,28]	1,82 [1,36; 2,44]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1047				
Weiß	309 111 (35,9)	310 71 (22,9)	1,89 [1,33; 2,68]	0,13 [0,06; 0,20]	1,57 [1,22; 2,02]
Nicht Weiß	84 44 (52,4)	95 23 (24,2)	3,44 [1,82; 6,50]	0,28 [0,14; 0,42]	2,16 [1,44; 3,26]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,1728				
Europa	166 55 (33,1)	181 35 (19,3)	2,07 [1,27; 3,38]	0,14 [0,05; 0,23]	1,71 [1,19; 2,48]
Nordamerika	102 45 (44,1)	97 22 (22,7)	0,69 [1,45; 4,98]	0,21 [0,09; 0,34]	1,95 [1,27; 2,98]
Zentral- und Südamerika	48 18 (37,5)	43 17 (39,5)	0,92 [0,39; 2,14]	-0,02 [-0,22; 0,18]	0,95 [0,56; 1,59]
Asien - Pazifik	58 29 (50,0)	66 17 (25,8)	2,89 [1,36; 6,13]	0,24 [0,08; 0,41]	1,94 [1,20; 3,15]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

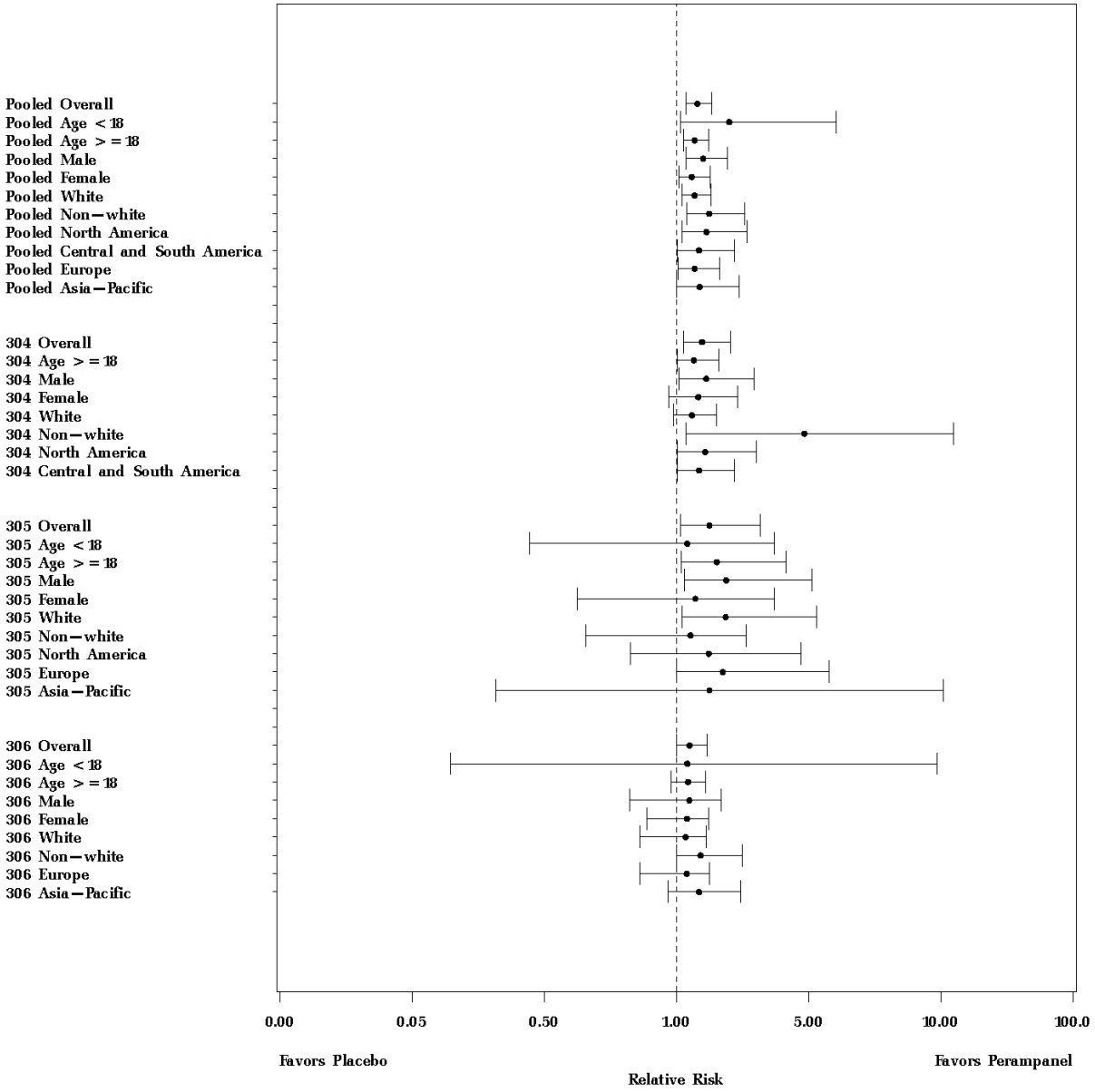

Abbildung 107: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt.

Bei der Subgruppe Region aus Studie 304 spricht die Lage der Schätzer in 8mg/Tag Perampanel-Dosierung vs. Placebo für einen qualitativen Unterschied, der auf das ungewöhnlich hohe Ansprechen der Patienten in Zentral- und Südamerika in der Placebogruppe zurückgeführt werden kann. Dieser Umstand wurde bereits im Rahmen der Zulassung diskutiert (European Medicines Agency 2012). In der gepoolten Analyse läßt sich kein Hinweis auf diese Interaktion finden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-301: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter		0,3249	0,9108	0,8593
Geschlecht	0,4972	0,6819	0,2523	0,1520
Herkunft	0,1672[a]	0,5178	0,4606	0,1430
Region	0,2119		0,6414	0,3559

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Herkunft (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in Studie 304) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-302: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	93 39 (41,9)	93 39 (41,9)	80 17 (21,3)	2,68 [1,36; 5,26]	0,21 [0,07; 0,34]	1,97 [1,22; 3,20]	2,68 [1,36; 5,26]	0,21 [0,07; 0,34]	1,97 [1,22; 3,20]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 6 (75,0)	4 2 (50,0)	6 0 (0,0)		0,75 [0,45; 1,00]			0,50 [0,01; 0,99]	
≥18 Jahre	85 33 (38,8)	59 37 (41,6)	74 17 (23,0)	2,13 [1,06; 4,27]	0,16 [0,02; 0,30]	1,69 [1,03; 2,78]	2,39 [1,20; 4,74]	0,19 [0,05; 0,33]	1,81 [1,11; 2,94]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4972								
Männer	45 15 (33,3)	50 19 (38,0)	45 10 (22,2)	1,75 [0,69; 4,47]	0,11 [-0,07; 0,29]	1,50 [0,76; 2,98]	2,15 [0,87; 5,31]	0,16 [-0,02; 0,34]	1,71 [0,89; 3,28]
Frauen	48 24 (50,0)	43 20 (46,5)	35 7 (20,0)	4,00 [1,47; 10,91]	0,30 [0,11; 0,49]	2,50 [1,22; 5,14]	3,48 [1,25; 9,67]	0,27 [0,07; 0,46]	2,33 [1,11; 4,86]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1672								
Weiß	82 34 (41,5)	80 30 (37,5)	66 15 (22,7)	2,41 [1,17; 4,97]	0,19 [0,04; 0,33]	1,82 [1,09; 3,05]	2,04 [0,98; 4,24]	0,15 [0,00; 0,29]	1,65 [0,97; 2,80]
Nicht Weiß	11 5 (45,5)	13 9 (69,2)	14 2 (14,3)	5,00 [0,74; 33,78]	0,31 [-0,03; 0,66]	3,18 [0,76; 13,39]	13,50 [2,01; 90,69]	0,55 [0,24; 0,86]	4,85 [1,28; 18,38]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,2119								
Nordamerika	57 26 (45,6)	59 26 (44,1)	54 9 (16,7)	4,19 [1,73; 10,17]	0,29 [0,13; 0,45]	2,74 [1,41; 5,30]	3,94 [1,63; 9,51]	0,27 [0,11; 0,44]	2,64 [1,36; 5,13]
Zentral- und Südamerika	36 13 (36,1)	34 13 (38,2)	26 8 (30,8)	1,27 [0,43; 3,73]	0,05 [-0,18; 0,29]	1,17 [0,57; 2,42]	1,39 [0,47; 4,11]	0,07 [-0,17; 0,32]	1,24 [0,61; 2,55]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-303: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	92 31 (33,7)	91 29 (31,9)	92 15 (16,3)	2,61 [1,29; 5,26]	0,17 [0,05; 0,30]	2,07 [1,20; 3,56]	2,40 [1,18; 4,87]	0,16 [0,03; 0,28]	1,95 [1,13; 3,39]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,3249								
<18 Jahre	12 3 (25,0)	5 2 (40,0)	9 3 (33,3)	0,67 [0,10; 4,48]	-0,08 [-0,48; 0,31]	0,75 [0,20; 2,88]	1,33 [0,14; 12,82]	0,07 [-0,46; 0,60]	1,20 [0,29; 4,95]
≥18 Jahre	80 28 (35,0)	86 27 (31,4)	83 12 (14,5)	3,19 [1,48; 6,85]	0,21 [0,08; 0,33]	2,42 [1,33; 4,42]	2,71 [1,26; 5,80]	0,17 [0,05; 0,29]	2,17 [1,18; 3,99]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6819								
Männer	48 17 (35,4)	38 11 (28,9)	48 9 (18,8)	2,38 [0,93; 6,06]	0,17 [-0,01; 0,34]	1,89 [0,94; 3,81]	1,77 [0,64; 4,84]	0,10 [-0,08; 0,28]	1,54 [0,71; 3,34]
Frauen	44 14 (31,8)	53 18 (34,0)	44 6 (13,6)	2,96 [1,01; 8,61]	0,18 [0,01; 0,35]	2,33 [0,99; 5,52]	3,26 [1,16; 9,14]	0,20 [0,04; 0,37]	2,49 [1,08; 5,73]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,5178								
Weiß	78 23 (29,5)	80 25 (31,3)	82 13 (15,9)	2,22 [1,03; 4,78]	0,14 [0,01; 0,26]	1,86 [1,02; 3,41]	2,41 [1,13; 5,15]	0,15 [0,03; 0,28]	1,97 [1,09; 3,57]
Nicht Weiß	14 8 (57,1)	11 4 (36,4)	10 2 (20,2)	5,33 [0,82; 34,83]	0,37 [0,01; 0,73]	2,86 [0,76; 10,70]	2,29 [0,32; 16,51]	0,16 [-0,21; 0,54]	1,82 [0,42; 7,87]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	54 14 (25,9)	60 17 (28,3)	62 7 (11,3)	2,75 [1,02; 7,43]	0,15 [0,01; 0,29]	2,30 [1,00; 5,27]	3,11 [1,18; 8,16]	0,17 [0,03; 0,31]	2,51 [1,12; 5,62]
Nordamerika	22 8 (36,4)	22 9 (40,9)	23 7 (30,4)	1,31 [0,38; 4,52]	0,06 [-0,22; 0,33]	1,19 [0,52; 2,74]	1,58 [0,46; 5,41]	0,10 [-0,17; 0,38]	1,34 [0,61; 2,98]
Asien-Pazifik	10 7 (70,0)	7 3 (42,9)	3 0 (0,0)		0,70 [0,42; 0,98]			0,43 [0,06; 0,80]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-304: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	125 44 (35,2)	119 44 (37,0)	130 29 (22,3)	1,89 [1,09; 3,29]	0,13 [0,02; 0,24]	1,58 [1,06; 2,35]	2,04 [1,17; 3,56]	0,15 [0,03; 0,26]	1,66 [1,11; 2,47]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9108								
<18 Jahre	7 3 (42,9)	6 2 (33,3)	8 2 (25,0)	2,25 [0,25; 20,13]	0,18 [-0,30; 0,65]	1,71 [0,39; 7,48]	1,50 [0,15; 15,46]	0,08 [-0,40; 0,57]	1,33 [0,26; 6,94]
≥18 Jahre	118 41 (34,7)	113 42 (37,2)	122 27 (22,1)	1,87 [1,06; 3,32]	0,13 [0,01; 0,24]	1,57 [1,04; 2,38]	2,08 [1,17; 3,69]	0,15 [0,03; 0,27]	1,68 [1,11; 2,53]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2523								
Männer	48 13 (27,1)	62 23 (37,1)	70 15 (21,4)	2,16 [1,00; 4,67]	0,16 [0,00; 0,31]	1,73 [1,00; 3,01]	1,36 [0,58; 3,20]	0,06 [-0,10; 0,21]	1,26 [0,66; 2,41]
Frauen	63 21 (33,3)	71 31 (43,7)	60 14 (23,3)	1,64 [0,74; 3,64]	0,10 [-0,06; 0,26]	1,43 [0,80; 2,54]	2,55 [1,19; 5,45]	0,20 [0,05; 0,36]	1,87 [1,10; 3,18]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4606								
Weiß	77 29 (37,7)	83 29 (34,9)	90 22 (24,4)	1,87 [0,96; 3,63]	0,13 [-0,01; 0,27]	1,54 [0,97; 2,45]	1,66 [0,86; 3,21]	0,10 [-0,03; 0,24]	1,43 [0,90; 2,28]
Nicht Weiß	48 15 (31,3)	36 15 (41,7)	40 7 (17,5)	2,14 [0,77; 5,93]	0,14 [-0,04; 0,31]	1,79 [0,81; 3,95]	3,37 [1,18; 9,63]	0,24 [0,04; 0,44]	2,38 [1,10; 5,17]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6414								
Europa	69 26 (37,7)	76 27 (35,5)	79 20 (25,3)	1,78 [0,88; 3,60]	0,12 [-0,03; 0,27]	1,49 [0,92; 2,42]	1,63 [0,81; 3,24]	0,10 [-0,04; 0,25]	1,43 [0,86; 2,28]
Asien - Pazifik	43 13 (30,2)	34 13 (38,2)	39 7 (17,9)	1,98 [0,70; 5,63]	0,12 [-0,06; 0,31]	1,68 [0,75; 3,79]	2,83 [0,97; 8,26]	0,20 [0,00; 0,41]	2,13 [0,96; 4,72]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-305: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	304 114 (37,5)	302 61 (20,2)	2,37 [1,65; 3,41]	0,17 [0,10; 0,24]	1,86 [1,42; 2,42]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8593				
<18 Jahre	26 11 (42,3)	23 5 (21,7)	2,64 [0,75; 9,31]	0,21 [-0,05; 0,46]	1,95 [0,79; 4,77]
≥18 Jahre	278 103 (37,1)	279 56 (20,1)	2,34 [1,60; 3,43]	0,17 [0,10; 0,24]	1,85 [1,40; 2,44]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1520				
Männer	141 45 (31,9)	163 34 (20,9)	1,78 [1,06; 2,99]	0,11 [0,01; 0,21]	1,53 [1,04; 2,25]
Frauen	163 69 (42,3)	139 27 (19,4)	3,04 [1,81; 5,14]	0,23 [0,13; 0,33]	2,18 [1,49; 3,20]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1430				
Weiß	243 86 (35,4)	238 50 (21,0)	2,06 [1,37; 3,10]	0,14 [0,06; 0,22]	1,68 [1,25; 2,27]
Nicht Weiß	61 28 (45,9)	64 11 (17,2)	4,09 [1,80; 9,30]	0,29 [0,13; 0,44]	2,67 [1,46; 4,88]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,3559				
Europa	130 41 (31,5)	141 27 (19,1)	1,95 [1,11; 3,40]	0,12 [0,02; 0,23]	1,65 [1,08; 2,51]
Nordamerika	79 34 (43,0)	77 16 (20,8)	2,88 [1,42; 5,85]	0,22 [0,08; 0,36]	2,07 [1,25; 3,43]
Zentral- und Südamerika	36 13 (36,1)	26 8 (30,8)	1,27 [0,43; 3,73]	0,05 [-0,18; 0,29]	1,17 [0,57; 2,42]
Asien - Pazifik	44 20 (45,5)	42 7 (16,7)	4,17 [1,52; 11,39]	0,29 [0,10; 0,47]	2,73 [1,29; 5,77]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converg

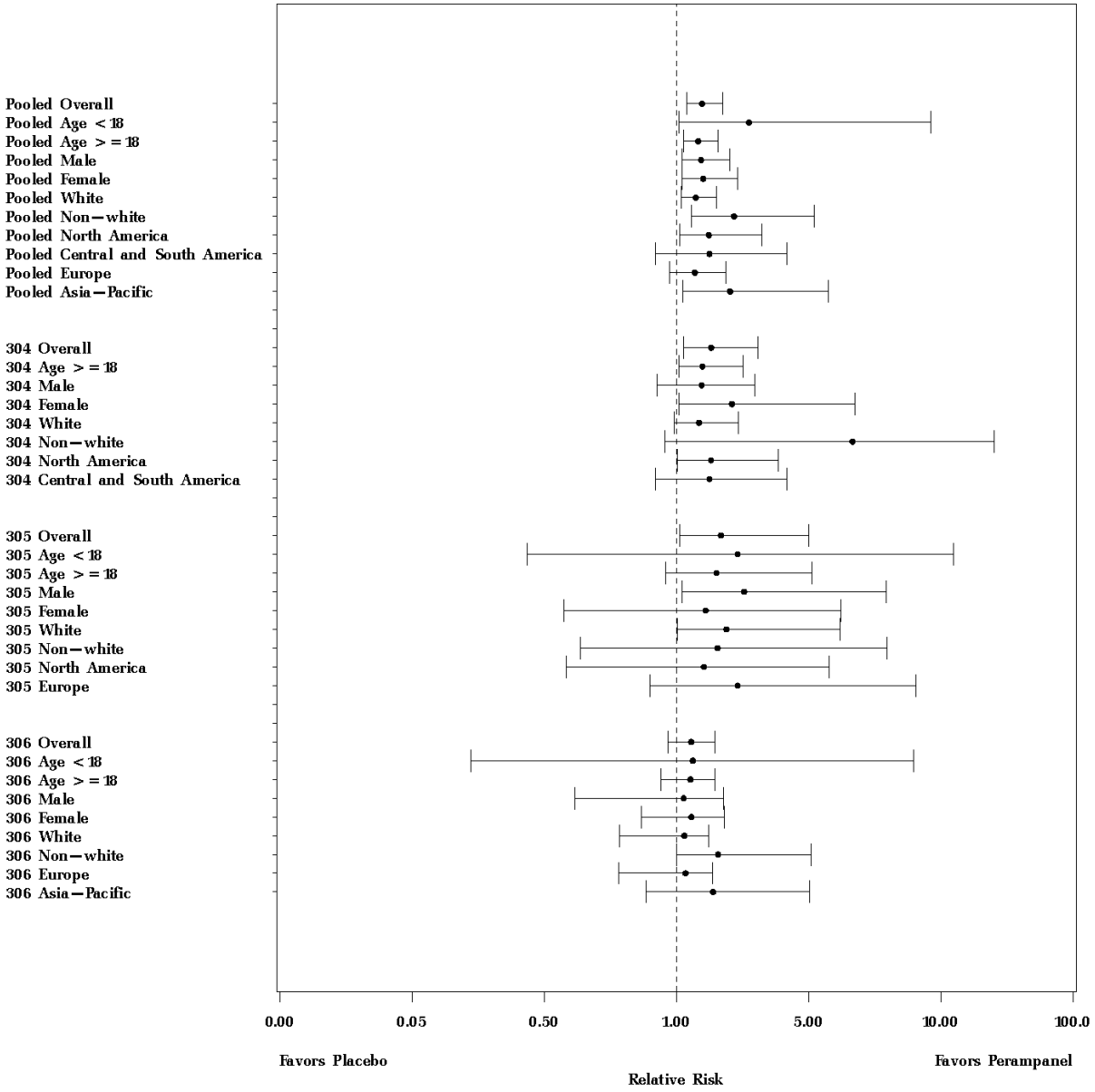

Abbildung 108: Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in der Subgruppe mit Hinweis auf Interaktion sind gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine

qualitative Interaktion vorliegt. Der Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subguppenmerkmal Herkunft und Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

4.3.1.3.2.6 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% (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-306: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter			0,1623[a]	0,3175
Geschlecht	0,7012	0,1800[a]	0,8047	0,4218
Herkunft	0,2715	0,5163	0,3350	0,2031
Region	0,2126	0,5826	0,4800	0,8233

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Alter (in Studie 306) und Geschlecht (in Studie 305). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppe Alter (in den Studien 304 und 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-307: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	51 34 (66,7)	52 31 (59,6)	56 21 (37,5)	3,33 [1,51; 7,38]	0,29 [0,11; 0,47]	1,78 [1,20; 2,63]	2,46 [1,13; 5,34]	0,22 [0,04; 0,41]	1,59 [1,06; 2,38]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	9 7 (77,8)	3 1 (33,3)	6 0 (0,0)		0,78 [0,51; 1,00]			0,33 [-0,20; 0,87]	
≥18 Jahre	42 27 (64,3)	49 30 (61,2)	50 21 (42,0)	2,49 [1,07; 5,79]	0,22 [0,02; 0,42]	1,53 [1,03; 2,27]	2,18 [0,98; 4,87]	0,19 [-0,00; 0,39]	1,46 [0,98; 2,16]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7012								
Männer	25 17 (68,0)	33 18 (54,5)	28 10 (35,7)	3,83 [1,22; 11,98]	0,32 [0,07; 0,58]	1,90 [1,08; 3,35]	2,16 [0,79; 6,07]	0,19 [-0,06; 0,43]	1,53 [0,85; 2,75]
Frauen	26 17 (65,4)	19 13 (68,4)	28 11 (39,3)	2,91 [0,96; 8,84]	0,26 [0,00; 0,52]	1,66 [0,97; 2,85]	3,35 [0,98; 11,45]	0,29 [0,01; 0,57]	1,74 [1,00; 3,03]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2715								
Weiß	43 28 (65,1)	42 26 (61,9)	43 19 (44,2)	2,36 [0,99; 5,62]	0,21 [0,00; 0,42]	1,47 [0,99; 2,20]	2,05 [0,86; 4,88]	0,18 [-0,03; 0,39]	1,40 [0,93; 2,11]
Nicht Weiß	8 6 (75,0)	10 5 (50,0)	13 2 (15,4)	16,50 [1,83; 148,61]	0,60 [0,24; 0,95]	4,88 [1,28; 18,55]	5,50 [0,78; 38,70]	0,35 [-0,02; 0,71]	3,25 [0,79; 13,41]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2126								
Nordamerika	29 17 (58,6)	31 20 (64,5)	32 10 (31,3)	3,12 [1,09; 8,92]	0,27 [0,03; 0,51]	1,88 [1,03; 3,41]	4,00 [1,40; 11,42]	0,33 [0,10; 0,57]	2,06 [1,16; 3,67]
Zentral- und Südamerika	22 17 (77,3)	21 11 (52,4)	24 11 (45,8)	4,02 [1,12; 14,46]	0,31 [0,05; 0,58]	1,69 [1,03; 2,75]	1,30 [0,40; 4,21]	0,07 [-0,23; 0,36]	1,14 [0,63; 2,07]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-308: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	44 22 (50,0)	43 20 (46,5)	48 12 (25,0)	3,00 [1,24; 7,24]	0,25 [0,06; 0,44]	2,00 [1,13; 3,54]	2,61 [1,08; 6,33]	0,22 [0,02; 0,41]	1,86 [1,04; 3,34]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	10 5 (50,0)	3 0 (0,0)	8 3 (37,5)	1,67 [0,25, 11,07]	0,13 [-0,33; 0,58]	1,33 [0,45; 3,96]	0,00	-0,38 [-0,71; -0,04]	0,00
≥18 Jahre	34 17 (50,0)	40 20 (50,0)	40 9 (22,5)	3,44 [1,27; 9,38]	0,28 [0,06; 0,49]	2,22 [1,14; 4,33]	3,44 [1,31; 9,06]	0,28 [0,07; 0,48]	2,22 [1,16; 4,27]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert= 0,1800								
Männer	20 13 (65,0)	20 8 (40,0)	27 7 (25,9)	5,31 [1,51; 18,69]	0,39 [0,12; 0,66]	2,51 [1,23; 5,12]	1,90 [0,55; 6,59]	0,14 [-0,13; 0,41]	1,54 [0,67; 3,55]
Frauen	24 9 (37,5)	23 12 (52,2)	21 5 (23,8)	1,92 [0,52; 7,05]	0,14 [-0,13; 0,40]	1,58 [0,63; 3,96]	3,49 [0,96; 12,75]	0,28 [0,01; 0,56]	2,19 [0,93; 5,18]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,5163								
Weiß	37 17 (45,9)	37 17 (45,9)	38 7 (18,4)	3,76 [1,32; 10,70]	0,28 [0,07; 0,48]	2,49 [1,17; 5,31]	3,76 [1,32; 10,70]	0,28 [0,07; 0,48]	2,49 [1,17; 5,31]
Nicht Weiß	7 5 (71,4)	6 3 (50,0)	10 5 (50,0)	2,50 [0,32; 19,53]	0,21 [-0,24; 0,67]	1,43 [0,66; 3,11]	1,00 [0,13; 7,57]	0,00 [-0,51; 0,51]	1,00 [0,36; 2,75]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,5826								
Europa	27 13 (48,1)	28 15 (53,6)	25 5 (20,0)	3,71 [1,08; 12,80]	0,28 [0,04; 0,53]	2,41 [1,00; 5,78]	4,62 [1,35; 15,78]	0,34 [0,09; 0,58]	2,68 [1,14; 6,31]
Nordamerika	12 7 (58,3)	10 3 (30,0)	17 5 (29,4)	3,36 [0,71; 15,85]	0,29 [-0,06; 0,64]	1,98 [0,82; 4,77]	1,03 [0,19; 5,68]	0,01 [-0,35; 0,36]	1,02 [0,31; 3,38]
Asien-Pazifik	3 2 (66,7)	5 2 (40,0)	3 1 (33,3)	4,00 [0,13; 119,23]	0,33 [-0,42; 1,00]	2,00 [0,33; 11,97]	1,33 [0,07; 26,62]	0,07 [-0,61; 0,75]	1,20 [0,17; 8,24]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-309: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	71 35 (49,3)	62 39 (62,9)	69 31 (44,9)	1,19 [0,61; 2,32]	0,04 [-0,12; 0,21]	1,10 [0,77; 1,56]	2,08 [1,03; 4,19]	0,18 [0,01; 0,35]	1,40 [1,01; 1,94]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,1623								
<18 Jahre	7 5 (71,4)	3 1 (33,3)	8 2 (25,0)	7,5 [0,76; 74,16]	0,46 [0,01; 0,91]	2,86 [0,79; 10,36]	1,50 [0,08; 26,86]	0,08 [-0,53; 0,70]	1,33 [0,18; 9,86]
≥18 Jahre	64 30 (46,9)	59 38 (64,4)	61 29 (47,5)	0,97 [0,48; 1,97]	-0,01 [-0,18; 0,17]	0,99 [0,68; 1,43]	2,00 [0,96; 4,15]	0,17 [-0,01; 0,34]	1,35 [0,98; 1,87]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8047								
Männer	35 16 (45,7)	28 15 (53,6)	39 15 (38,5)	1,35 [0,53; 3,40]	0,07 [-0,15; 0,30]	1,19 [0,70; 2,03]	1,85 [0,69; 4,94]	0,15 [-0,09; 0,39]	1,39 [0,82; 2,36]
Frauen	36 19 (52,8)	34 24 (70,6)	30 16 (53,3)	0,98 [0,37; 2,58]	-0,01 [-0,25; 0,24]	0,99 [0,63; 1,56]	2,10 [0,75; 5,88]	0,17 [-0,06; 0,41]	1,32 [0,89; 1,97]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3350								
Weiß	48 26 (54,2)	47 28 (59,6)	43 20 (46,5)	1,36 [0,60; 3,10]	0,08 [-0,13; 0,28]	1,16 [0,77; 1,76]	1,69 [0,73; 3,91]	0,13 [-0,07; 0,34]	1,28 [0,86; 1,91]
Nicht Weiß	23 9 (39,1)	15 11 (73,3)	26 11 (42,3)	0,88 [0,28; 2,75]	-0,03 [-0,31; 0,24]	0,92 [0,47; 1,82]	3,75 [0,94; 14,96]	0,31 [0,02; 0,60]	1,73 [1,01; 2,98]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,4800								
Europa	46 24 (52,2)	44 26 (59,1)	40 18 (45,0)	1,33 [0,57; 3,12]	0,07 [-0,14; 0,28]	1,16 [0,75; 1,80]	1,77 [0,74; 4,20]	0,14 [-0,07; 0,35]	1,31 [0,86; 2,00]
Asien - Pazifik	20 8 (40,0)	14 10 (71,4)	26 11 (42,3)	0,91 [0,28; 2,98]	-0,02 [-0,31; 0,26]	0,95 [0,47; 1,90]	3,41 [0,84; 13,77]	0,29 [-0,01; 0,59]	1,69 [0,97; 2,95]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-310: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	157 95 (60,5)	173 64 (37,0)	2,61 [1,67; 4,07]	0,24 [0,13; 0,34]	1,64 [1,30; 2,06]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,3175				
<18 Jahre	22 13 (59,1)	22 5 (22,7)	4,91 [1,32; 18,20]	0,36 [0,09; 0,63]	2,60 [1,12; 6,05]
≥18 Jahre	135 82 (60,7)	151 59 (39,1)	2,41 [1,50; 3,88]	0,22 [0,10; 0,33]	1,55 [1,22; 1,98]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4218				
Männer	73 45 (61,6)	94 32 (34,0)	3,11 [1,65; 5,88]	0,28 [0,13; 0,42]	1,81 [1,30; 2,53]
Frauen	84 50 (59,5)	79 32 (40,5)	2,16 [1,16; 4,04]	0,19 [0,04; 0,34]	1,47 [1,07; 2,02]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2031				
Weiß	127 73 (57,5)	124 46 (37,1)	2,29 [1,38; 3,80]	0,20 [0,08; 0,32]	1,55 [1,18; 2,04]
Nicht Weiß	30 22 (73,3)	49 18 (36,7)	4,74 [1,75; 12,82]	0,37 [0,16; 0,57]	2,00 [1,30; 3,06]

Region	Interaktions-p-Wert=0,8233				
Europa	71 39 (54,9)	65 23 (35,4)	2,23 [1,12; 4,44]	0,20 [0,03; 0,36]	1,55 [1,05; 2,29]
Nordamerika	41 24 (58,5)	49 15 (30,6)	3,20 [1,34; 7,63]	0,28 [0,08; 0,48]	1,91 [1,17; 3,13]
Zentral- und Südamerika	22 17 (77,3)	24 11 (45,8)	4,02 [1,12; 14,46]	0,31 [0,05; 0,58]	1,69 [1,03; 2,75]
Asien - Pazifik	17 12 (70,6)	29 12 (41,4)	3,40 [0,95; 12,21]	0,29 [0,01; 0,57]	1,71 [1,00; 2,90]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

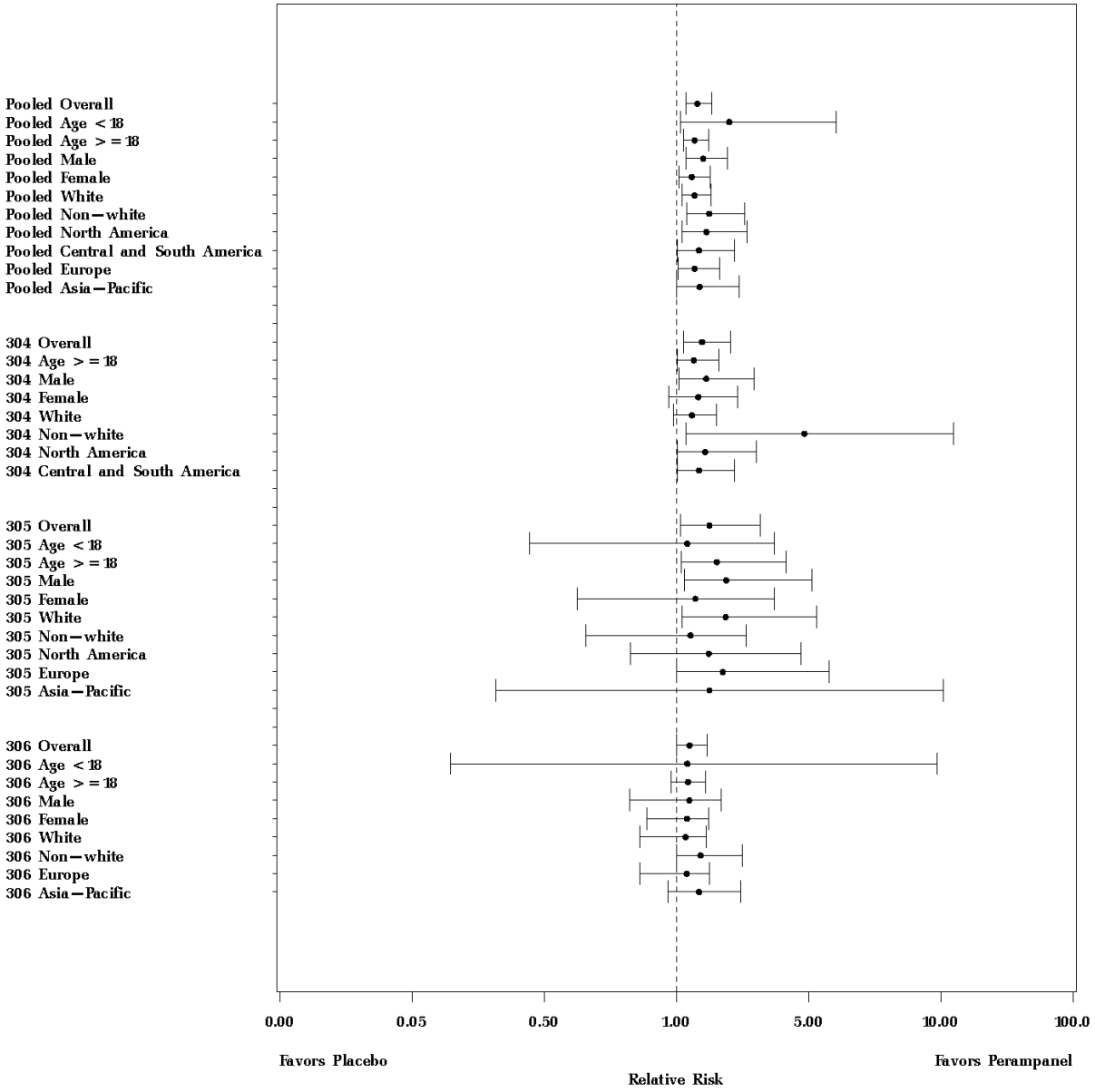

Abbildung 109: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in Strata des Gechlechts sind gleichgerichtet aber untereinander nicht konsistent und legen einmal eine erhöhte Wirksamkeit für Frauen (in Dosierung 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo) und einmal eine erhöhte Wirksamkeit für Männer (in Dosierung

8mg/Tag Perampanel vs. Placebo) nahe. Die Effektschätzer in Altersstrata sind nicht konsistent. Auf Grund der kleinen Fallzahl im Altersstratum <18 Jahre liegt die Vermutung nahe, dass die gezeigte Interaktion mit Behandlung zufällig bedingt sein kann. Desweiteren konnte kein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Alter bzw. Geschlecht und Behandlung in einer der weiteren pivotalen Studien oder in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-311: Interaktions-p-Werte für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter			0,4711	0,2729
Geschlecht	0,3565	0,2504	0,4093	0,9177
Herkunft	0,4340	0,4528	0,4722	0,1212
Region	0,2398		0,6536	0,5915

Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt 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% (Erhaltungs-Phase)) ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien kein Hinweis für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304 und 305) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-312: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	37 23 (62,2)	43 27 (62,8)	43 13 (30,2)	3,79 [1,50; 9,61]	0,32 [0,11; 0,53]	2,06 [1,22; 3,46]	3,89 [1,59; 9,56]	0,33 [0,13; 0,52]	2,08 [1,25; 3,46]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	6 4 (66,7)	2 1 (50,0)	5 0 (0,0)		0,67 [0,28; 1,00]			0,50 [-0,19; 1,00]	
≥18 Jahre	31 19 (61,3)	41 26 (63,4)	38 13 (34,2)	3,04 [1,14; 8,16]	0,27 [0,04; 0,50]	1,79 [1,06; 3,02]	3,33 [1,32; 8,39]	0,29 [0,08; 0,50]	1,85 [1,13; 3,05]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3565								
Männer	18 11 (61,1)	27 15 (55,6)	26 9 (34,6)	2,97 [0,85; 10,31]	0,26 [-0,03; 0,56]	1,77 [0,93; 3,36]	2,36 [0,78; 7,16]	0,21 [-0,05; 0,47]	1,60 [0,86; 3,00]
Frauen	19 12 (63,2)	16 12 (75,0)	17 4 (23,5)	5,57 [1,30; 23,93]	0,40 [0,10; 0,69]	2,68 [1,07; 6,76]	9,75 [1,98; 47,94]	0,51 [0,22; 0,81]	3,19 [1,29; 7,86]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4340								
Weiß	31 19 (61,3)	34 22 (64,7)	33 12 (36,4)	2,77 [1,01; 7,63]	0,25 [0,01; 0,49]	1,69 [0,99; 2,87]	3,21 [1,18; 8,71]	0,28 [0,05; 0,51]	1,78 [1,06; 2,98]
Nicht Weiß	6 4 (66,7)	9 5 (55,6)	10 1 (10,0)	18,00 [1,24; 260,92]	0,57 [0,15; 0,99]	6,67 [0,95; 46,56]	11,25 [0,97; 130,22]	0,46 [0,08; 0,83]	5,56 [0,79; 39,01]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,2398								
Nordamerika	23 13 (56,5)	27 19 (70,4)	29 8 (27,6)	3,41 [1,07; 10,87]	0,29 [0,03; 0,55]	2,05 [1,03; 4,09]	6,23 [1,95; 19,89]	0,43 [0,19; 0,66]	2,55 [1,35; 4,83]
Zentral- und Südamerika	14 10 (71,4)	16 8 (50,0)	14 5 (35,7)	4,50 [0,91; 22,15]	0,36 [0,01; 0,70]	2,00 [0,92; 4,35]	1,80 [0,41; 7,81]	0,14 [-0,21; 0,49]	1,40 [0,59; 3,30]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-313: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	35 16 (45,7)	33 16 (48,5)	36 7 (19,4)	3,49 [1,21; 10,07]	0,26 [0,05; 0,47]	2,35 [1,10; 5,01]	3,90 [1,34, 11,38]	0,29 [0,08; 0,50]	2,49 [1,18; 5,29]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	7 4 (57,1)	2 0 (0,0)	5 1 (20,0)	5,33 [0,38; 75,78]	0,37 [-0,14; 0,88]	2,86 [0,44; 18,48]	0,00	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,00
≥18 Jahre	28 12 (42,9)	31 16 (51,6)	31 6 (19,4)	3,13 [0,98; 10,01]	0,24 [0,00; 0,47]	2,21 [0,96; 5,11]	4,44 [1,43; 13,84]	0,32 [0,10; 0,55]	2,67 [1,20; 5,91]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2504								
Männer	14 9 (64,3)	14 6 (42,9)	19 4 (21,1)	6,75 [1,43; 31,90]	0,43 [0,12; 0,74]	3,05 [1,18; 7,93]	2,81 [0,61; 12,97]	0,22 [-0,10; 0,54]	2,04 [0,71; 5,88]
Frauen	21 7 (33,3)	19 10 (52,6)	17 3 (17,6)	2,33 [0,50; 10,91]	0,16 [-0,11; 0,43]	1,89 [0,57; 6,22]	5,19 [1,11; 24,14]	0,35 [0,06; 0,64]	2,98 [0,98; 9,07]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4528								
Weiß	31 13 (41,9)	30 15 (50,0)	30 5 (16,7)	3,61 [1,09; 11,94]	0,25 [0,03; 0,47]	2,52 [1,02; 6,19]	5,00 [1,51; 16,56]	0,33 [0,11; 0,56]	3,00 [1,25;7,21]
Nicht Weiß	4 3 (75,0)	3 1 (33,3)	6 2 (33,3)	6,00 [0,35; 101,57]	0,42 [-0,15; 0,98]	2,25 [0,63; 7,97]	1,00 [0,05; 18,91]	0,00 [-0,65; 0,65]	1,00 [0,14; 7,10]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	21 9 (42,9)	22 13 (59,1)	20 3 (15,0)	4,25 [0,95; 19,07]	0,28 [0,02; 0,54]	2,86 [0,90; 9,06]	8,19 [1,84; 36,42]	0,44 [0,18; 0,70]	3,94 [1,31; 11,83]
Nordamerika	10 5 (50,0)	9 3 (33,3)	11 3 (27,3)	2,67 [0,43; 16.39]	0,23 [-0,18; 0,63]	1,83 [0,58; 5,77]	1,33 [0,20; 9,08]	0,06 [-0,34; 0,47]	1,22 [0,32; 4,65]
Asien-Pazifik	2 2 (100,0)	2 0 (0,0)	2 0 (0,0)		1,00 [1,00; 1,00]				

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-314: Ergebnisse für die Subgruppen für 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% (Erhaltungs-Phase)) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	55 25 (45,5)	44 26 (59,1)	54 22 (40,7)	1,21 [0,57; 2,59]	0,05 [-0,14; 0,23]	1,12 [0,72; 1,72]	2,10 [0,93; 4,72]	0,18 [-0,01; 0,38]	1,45 [0,97; 2,17]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4711								
<18 Jahre	4 3 (75,0)	2 1 (50,0)	6 2 (33,3)	6,00 [0,35; 101,57]	0,42 [-0,15; 0,98]	2,25 [0,63; 7,97]	2,00 [0,08; 51,59]	0,17 [-0,62; 0,96]	1,50 [0,25; 8,98]
≥18 Jahre	51 22 (43,1)	42 25 (59,5)	48 20 (41,7)	1,06 [0,48; 2,36]	0,01 [-0,18; 0,21]	1,04 [0,65; 1,64]	2,06 [0,89; 4,78]	0,18 [-0,03; 0,38]	1,43 [0,94; 2,17]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4093								
Männer	28 13 (46,4)	18 8 (44,4)	33 12 (36,4)	1,52 [0,54; 4,24]	0,10 [-0,15; 0,35]	1,28 [0,70; 2,33]	1,40 [0,43; 4,51]	0,08 [-0,20; 0,36]	1,22 [0,62; 2,43]
Frauen	27 12 (44,4)	25 18 (69,2)	21 10 (47,6)	0,88 [0,28; 2,76]	-0,03 [-0,32; 0,25]	0,93 [0,50; 1,73]	2,48 [0,75; 8,17]	0,22 [-0,06; 0,49]	1,45 [0,87; 2,44]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4722								
Weiß	36 18 (50,0)	37 21 (56,8)	35 16 (45,7)	1,19 [0,47; 3,02]	0,04 [-0,19; 0,28]	1,09 [0,67; 1,78]	1,56 [0,61;3,95]	0,11 [-0,12; 0,34]	1,24 [0,79; 1,96]
Nicht Weiß	19 7 (36,8)	7 5 (71,4)	19 6 (31,6)	1,26 [0,33; 4,84]	0,05 [-0,25; 0,35]	1,17 [0,48, 2,83]	5,42 [0,81; 36,36]	0,40 [0,00; 0,79]	2,26 [1,01; 5,09]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6536								
Europa	35 17 (48,6)	34 19 (55,9)	32 14 (43,8)	1,21 [0,46; 3,18]	0,05 [-0,19; 0,29]	1,11 [0,66, 1,87]	1,63 [0,62; 4,31]	0,12 [-0,12; 0,36]	1,28 [0,78; 2,09]
Asien - Pazifik	16 6 (37,5)	6 4 (66,7)	19 6 (31,6)	1,30 [0,32, 5,27]	0,06 [-0,26; 0,38]	1,19 [0,48; 2,97]	4,33 [0,61; 30,57]	0,35 [-0,08; 0,78]	2,11 [0,88; 5,04]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-315: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	116 65 (56,0)	133 42 (31,6)	2,76 [1,65; 4,63]	0,24 [0,12; 0,36]	1,77 [1,32; 2,39]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,2729				
<18 Jahre	15 9 (60,0)	16 3 (18,8)	6,50 [1,28; 33,03]	0,41 [0,10; 0,73]	3,20 [1,06; 9,62]
≥18 Jahre	101 56 (55,4)	117 39 (33,3)	2,49 [1,44; 4,31]	0,22 [0,09; 0,35]	1,66 [1,22; 2,27]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9177				
Männer	50 28 (56,0)	78 25 (32,1)	2,70 [1,30; 5,62]	0,24 [0,07; 0,41]	1,75 [1,16; 2,62]
Frauen	66 37 (56,1)	55 17 (30,9)	2,85 [1,35; 6,04]	0,25 [0,08; 0,42]	1,81 [1,16; 2,84]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1212				
Weiß	99 53 (53,5)	98 33 (33,7)	2,27 [1,28; 4,04]	0,20 [0,06; 0,33]	1,59 [1,14; 2,22]
Nicht Weiß	17 12 (70,6)	35 9 (25,7)	6,93 [1,91; 25,18]	0,45 [0,19, 0,71]	2,75 [1,45; 5,21]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,5915				
Europa	55 28 (50,9)	52 17 (32,7)	2,14 [0,97; 4,68]	0,18 [-0,00; 0,37]	1,56 [0,97; 2,49]
Nordamerika	33 18 (54,5)	40 11 (27,5)	3,16 [1,19; 8,39]	0,27 [0,05; 0,49]	1,98 [1,10; 3,58]
Zentral- und Südamerika	14 10 (71,4)	14 5 (35,7)	4,50 [0,91; 22,15]	0,36 [0,01; 0,70]	2,00 [0,92; 4,35]
Asien - Pazifik	8 6 (75,0)	21 6 (28,6)	7,50 [1,17; 48,15]	0,46 [0,11; 0,82]	2,63 [1,20; 5,76]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

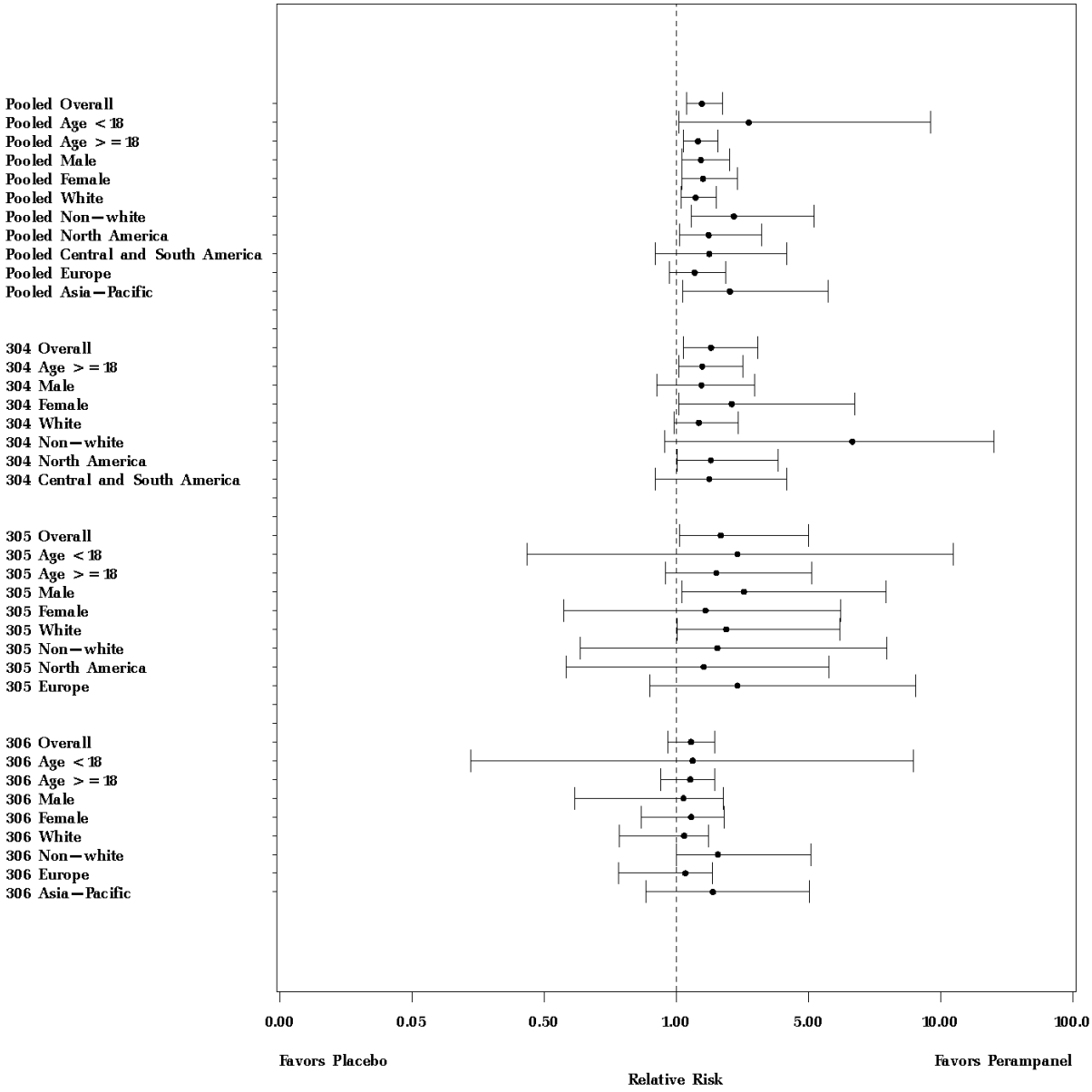

Abbildung 110: Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

4.3.1.3.2.7 Gesamtmortalität – RCT

Da weder in den Perampanel-Gruppen noch in der Placebo-Gruppe Todesfälle aufgetreten sind, ist eine Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität unnötig. Es wurden daher keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt.

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-316: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,6465	0,2772	0,4418	0,2904
Geschlecht	0,5655	0,2530	0,8980	0,4297
Herkunft	0,9462	0,3398	0,4459	0,7842
Region	0,0855[a]	0,6620	0,6155	0,4226

a Hinweis auf Interaktion
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Region (in Studie 304).

Tabelle 4-317: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 117 (88,0)	134 123 (91,8)	121 100 (82,6)	1,54 [0,76; 3,10]	0,05 [-0,03; 0,14]	1,06 [0,96; 1,18]	2,35 [1,08; 5,10]	0,09 [0,01; 0,17]	1,11 [1,01; 1,22]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,6465								
<18 Jahre	15 13 (86,7)	10 8 (80,0)	14 11 (78,6)	1,77 [0,25; 12,60]	0,08 [-0,19; 0,36]	1,10 [0,79; 1,55]	1,09 [0,15; 8,12]	0,01 [-0,31; 0,34]	1,02 [0,67; 1,54]
≥18 Jahre	118 104 (88,1)	124 115 (92,7)	107 89 (83,2)	1,50 [0,71; 3,19]	0,05 [-0,04; 0,14]	1,06 [0,95; 1,18]	2,58 [1,11; 6,03]	0,10 [0,01; 0,18]	1,11 [1,01; 1,23]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5655								
Männer	65 55 (84,6)	69 62 (89,9)	54 45 (83,3)	1,10 [0,41; 2,94]	0,01 [-0,12; 0,15]	1,02 [0,87; 1,19]	1,77 [0,61; 5,11]	0,07 [-0,06; 0,19]	1,08 [0,93; 1,24]
Frauen	68 62 (91,2)	65 61 (93,8)	67 55 (82,1)	2,25 [0,79; 6,41]	0,09 [-0,02; 0,20]	1,11 [0,97; 1,27]	3,33 [1,01; 10,92]	0,12 [0,01; 0,23]	1,14 [1,01; 1,30]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9462								
Weiß	115 101 (87,8)	116 106 (91,4)	103 85 (82,5)	1,53 [0,72; 3,25]	0,05 [-0,04; 0,15]	1,06 [0,95; 1,19]	2,24 [0,98; 5,12]	0,09 [-0,00; 0,18]	1,11 [1,00; 1,23]
Nicht Weiß	18 16 (88,9)	18 17 (94,4)	18 15 (83,3)	1,60 [0,23; 10,94]	0,06 [-0,17; 0,28]	1,07 [0,82; 1,39]	3,40 [0,32; 36,27]	0,11 [-0,09; 0,31]	1,13 [0,90; 1,43]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert= 0,0855								
Nordamerika	74 71 (95,9)	81 74 (91,4)	73 63 (86,3)	3,76 [0,99; 14,26]	0,10 [0,01; 0,19]	1,11 [1,00; 1,23]	1,68 [0,60; 4,67]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,06 [0,95; 1,19]
Zentral- und Südamerika	59 46 (78,0)	53 49 (92,5)	48 37 (77,1)	1,05 [0,42; 2,62]	0,01 [-0,15; 0,17]	1,01 [0,82; 1,24]	3,64 [1,07; 12,35]	0,15 [0,02; 0,29]	1,20 [1,01; 1,43]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-318: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 112 (86,8)	121 104 (86,0)	136 93 (68,4)	3,05 [1,63; 5,69]	0,18 [0,09; 0,28]	1,27 [1,11; 1,45]	2,83 [1,51; 5,30]	0,18 [0,08; 0,28]	1,26 [1,10; 1,44]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,2772								
<18 Jahre	17 13 (76,5)	10 6 (60,0)	17 11 (64,7)	1,77 [0,40; 7,93]	0,12 [-0,19; 0,42]	1,18 [0,76; 1,83]	0,82 [0,16; 4,09]	-0,05 [-0,43; 0,33]	0,93 [0,50; 1,72]
≥18 Jahre	112 99 (88,4)	111 98 (88,3)	119 82 (68,9)	3,44 [1,71; 6,89]	0,19 [0,09; 0,30]	1,28 [1,12; 1,47]	3,40 [1,69; 6,83]	0,19 [0,09; 0,30]	1,28 [1,12; 1,47]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2530								
Männer	65 57 (87,7)	50 41 (82,0)	71 42 (59,2)	4,92 [2,04; 11,84]	0,29 [0,15; 0,42]	1,48 [1,20; 1,84]	3,15 [1,33; 7,45]	0,23 [0,07; 0,38]	1,39 [1,10; 1,75]
Frauen	64 55 (85,9)	71 63 (88,7)	65 51 (78,5)	1,68 [0,67; 4,21]	0,07 [-0,06; 0,21]	1,10 [0,93; 1,29]	2,16 [0,84; 5,56]	0,10 [-0,02; 0,23]	1,13 [0,97; 1,32]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3398								
Weiß	107 95 (88,8)	100 91 (91,0)	115 82 (71,3)	3,19 [1,54; 6,57]	0,17 [0,07; 0,28]	1,25 [1,09; 1,42]	4,07 [1,84; 9,01]	0,20 [0,10; 0,30]	1,28 [1,12; 1,46]
Nicht Weiß	22 17 (77,3)	21 13 (61,9)	21 11 (52,4)	3,09 [0,83; 11,51]	0,25 [-0,03; 0,53]	1,48 [0,93; 2,35]	1,48 [0,43; 5,05]	0,10 [-0,20; 0,39]	1,18 [0,70; 2,00]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6620								
Europa	76 66 (86,8)	75 67 (89,3)	87 56 (64,4)	3,65 [1,65; 8,11]	0,22 [0,10; 0,35]	1,35 [1,13; 1,61]	4,64 [1,97; 10,90]	0,25 [0,13; 0,37]	1,39 [1,17; 1,65]
Nordamerika	31 29 (93,5)	27 25 (92,6)	33 30 (90,9)	1,45 [0,23; 9,32]	0,03 [-0,10; 0,16]	1,03 [0,89; 1,19]	1,25 [0,19; 8,08]	0,02 [-0,12; 0,16]	1,02 [0,88; 1,19]
Asien-Pazifik	14 9 (64,3)	14 8 (57,1)	10 2 (20,0)	7,20 [1,08; 47;96]	0,44 [0,09; 0,80]	3,21 [0,88; 11,79]	5,33 [0,82; 34,83]	0,37 [0,01; 0,73]	2,86 [0,76; 10,70]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-319: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	172 111 (64,5)	169 121 (71,6)	185 101 (54,6)	1,51 [0,99; 2,32]	0,10 [-0,00; 0,20]	1,18 [1,00; 1,40]	2,10 [1,35; 3,26]	0,17 [0,07; 0,27]	1,31 [1,12; 1,54]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,4418								
<18 Jahre	13 8 (61,5)	12 7 (58,3)	14 9 (64,3)	0,89 [0,19; 4,24]	-0,03 [-0,39; 0,34]	0,96 [0,54; 1,71]	0,78 [0,16; 3,79]	-0,06 [-0,43; 0,32]	0,91 [0,49; 1,68]
≥18 Jahre	159 103 (64,8)	157 114 (72,6)	171 92 (53,8)	1,58 [1,01; 2,46]	0,11 [0,00; 0,22]	1,20 [1,01; 1,44]	2,28 [1,43; 3,61]	0,19 [0,09; 0,29]	1,35 [1,14; 1,60]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8980								
Männer	88 56 (63,6)	77 56 (72,7)	95 53 (55,8)	1,39 [0,77; 2,51]	0,08 [-0,06; 0,22]	1,14 [0,90; 1,45]	2,11 [1,11; 4,03]	0,17 [0,03; 0,31]	1,30 [1,04; 1,63]
Frauen	84 55 (65,5)	92 65 (70,7)	90 48 (53,3)	1,66 [0,90; 3,06]	0,12 [-0,02;0,27]	1,23 [0,96; 1,57]	2,11 [1,14; 3,88]	0,17 [0,03; 0,31]	1,32 [1,05; 1,67]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4459								
Weiß	105 61 (58,1)	116 81 (69,8)	119 63 (52,9)	1,23 [0,73; 2,09]	0,05 [-0,08; 0,18]	1,10 [0,87; 1,39]	2,06 [1,20; 3,51]	0,17 [0,05; 0,29]	1,32 [1,07; 1,62]
Nicht Weiß	67 50 (74,6)	53 40 (75,5)	66 38 (57,6)	2,17 [1,04; 4,52]	0,17 [0,01; 0,33]	1,30 [1,01; 1,66]	2,27 [1,03; 5,01]	0,18 [0,01; 0,35]	1,31 [1,01; 1,70]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6155								
Europa	95 51 (53,7)	105 69 (65,7)	105 52 (49,5)	1,18 [0,68; 2,06]	0,04 [-0,10; 0,18]	1,08 [0,83; 1,42]	1,95 [1,12; 3,41]	0,16 [0,03; 0,29]	1,33 [1,05; 1,68]
Asien - Pazifik	62 45 (72,6)	51 39 (76,5)	65 38 (58,5)	1,88 [0,89; 3,96]	0,14 [-0,02; 0,30]	1,24 [0,96; 1,60]	2,31 [1,02; 5,21]	0,18 [0,01; 0,35]	1,31 [1,01; 1,69]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-320: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 350 (81,2)	442 294 (66,5)	2,18 [1,59; 2,97]	0,15 [0,09; 0,20]	1,22 [1,13; 1,32]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,2904				
<18 Jahre	44 33 (75,0)	45 31 (68,9)	1,35 [0,53; 3,43]	0,06 [-0,13; 0,25]	1,09 [0,84; 1,41]
≥18 Jahre	387 317 (81,9)	397 263 (66,2)	2,31 [1,66; 3,22]	0,16 [0,10; 0,22]	1,24 [1,14; 1,35]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4297				
Männer	207 168 (81,2)	220 140 (63,6)	2,46 [1,58; 3,84]	0,18 [0,09; 0,26]	1,28 [1,13; 1,44]
Frauen	224 182 (81,3)	222 154 (69,4)	1,91 [1,23; 2,97]	0,12 [0,04; 0,20]	1,17 [1,05; 1,30]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7842				
Weiß	338 277 (82,0)	337 230 (68,2)	2,11 [1,47; 3,03]	0,14 [0,07; 0,20]	1,20 [1,10; 1,31]
Nicht Weiß	93 73 (78,5)	105 64 (61,0)	2,34 [1,24; 4,40]	0,18 [0,05; 0,30]	1,29 [1,07; 1,55]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,4226				
Europa	181 135 (74,6)	192 108 (56,3)	2,28 [1,47; 3,54]	0,18 [0,09; 0,28]	1,33 [1,14; 1,54]
Nordamerika	105 100 (95,2)	106 93 (87,7)	2,80 [0,96; 8,15]	0,08 [0,00; 0,15]	1,09 [1,00; 1,18]
Zentral- und Südamerika	59 46 (78,0)	48 37 (77,1)	1,05 [0,42; 2,62]	0,01 [-0,15; 0,17]	1,01 [0,82; 1,24]
Asien - Pazifik	65 48 (73,8)	75 40 (53,3)	2,47 [1,21; 5,05]	0,21 [0,05; 0,36]	1,38 [1,07; 1,79]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

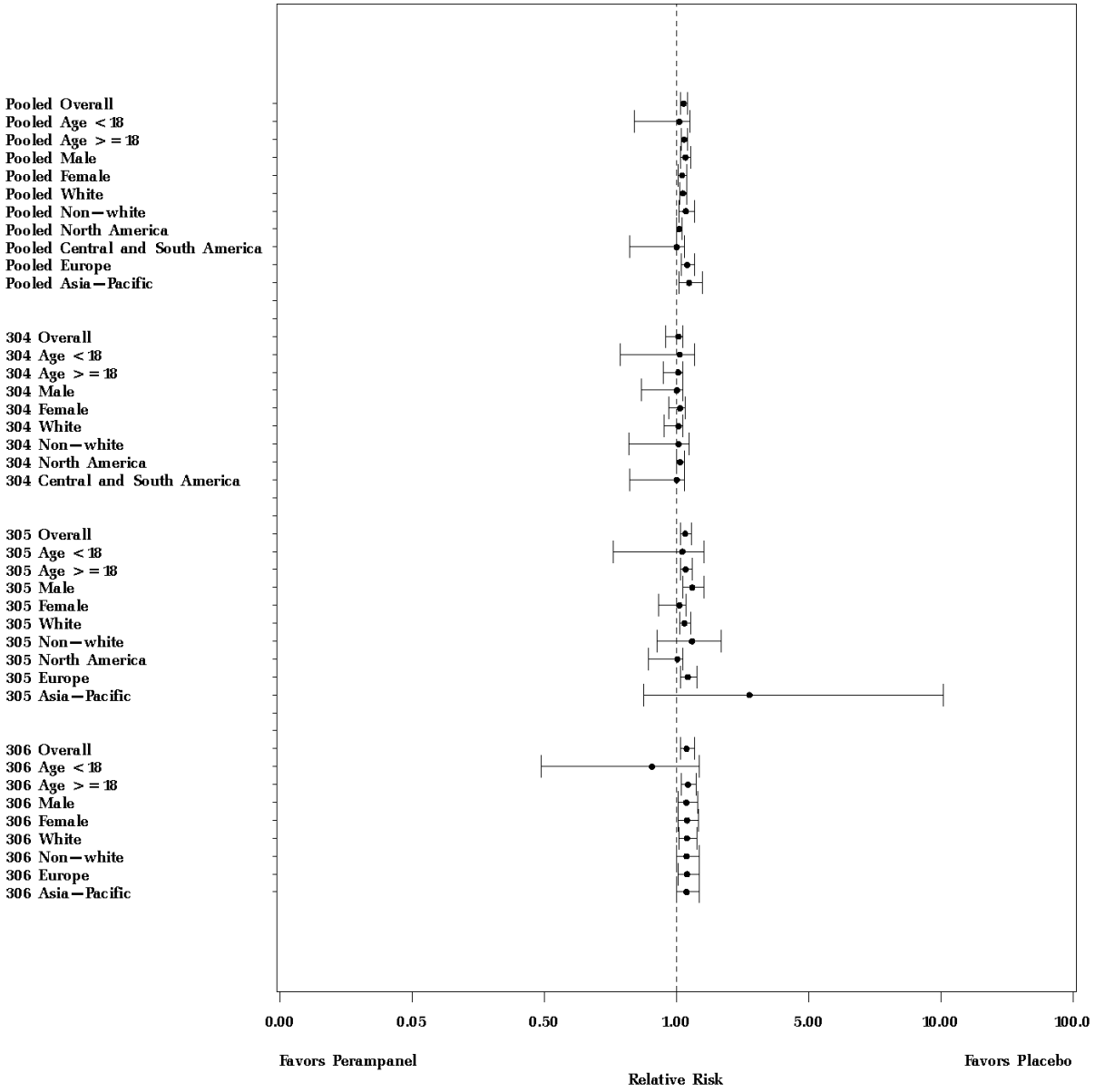

Abbildung 111: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppe mit einem Hinweis auf Interaktion sind gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Region und Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-321: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter		0,0148[a]	0,8185	0,8380
Geschlecht	0,7527	0,2422	0,6327	0,4054
Herkunft		0,6031	0,5834	0,6376
Region	0,1046[a]	0,8974	0,7970	0,7172

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Alter (in Studie 305) und Region (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter und Herkunft (in Studie 304) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-322: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 90 (90,9)	105 96 (91,4)	90 76 (84,4)	1,84 [0,76; 4,49]	0,06 [-0,03; 0,16]	1,08 [0,97; 1,20]	1,96 [0,81; 4,78]	0,07 [-0,02; 0,16]	1,08 [0,97; 1,20]
Alter	Interaktions-p-Wert= MDNC								
<18 Jahre	8 8 (100,0)	7 5 (71,4)	9 7 (77,8)		0,22 [-0,05; 0,49]	1,29 [0,91; 182]	0,71 [0,07; 6,92]	-0,06 [-0,49; 0,37]	0,92 [0,51; 1,65]
≥18 Jahre	91 82 (90,1)	98 91 (92,9)	81 69 (85,2)	1,58 [0,63; 3,98]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,06 [0,94; 1,18]	2,26 [0,85; 6,04]	0,08 [-0,02; 0,17]	1,09 [0,98; 1,21]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7527								
Männer	47 41 (87,2)	56 50 (89,3)	48 40 (83,3)	1,37 [0,44; 4,29]	0,04 [-0,10; 0,18]	1,05 [0,89; 1,24]	1,67 [0,53; 5,20]	0,06 [-0,07; 0,19]	1,07 [0,92; 1,25]
Frauen	52 49 (94,2)	49 46 (93,9)	42 36 (85,7)	2,72 [0,64; 11,62]	0,09 [-0,04; 0,21]	1,10 [0,96; 1,27]	2,56 [0,60; 10,93]	0,08 [-0,04; 0,21]	1,10 [0,95; 1,26]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=MDNC								
Weiß	88 79 (89,8)	90 82 (91,1)	76 63 (82,9)	1,81 [0,73; 4,51]	0,07 [-0,04; 0,17]	1,08 [0,96; 1,23]	2,12 [0,83; 5,41]	0,08 [-0,02; 0,19]	1,10 [0,97; 1,24]
Nicht Weiß	11 11 (100,0)	15 14 (93,3)	14 13 (92,9)		0,07 [-0,06; 0,21]	1,08 [0,93; 1,25]	1,08 [0,06; 19,05]	0,00 [-0,18; 0,19]	1,01 [0,82; 1,23]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,1046								
Nordamerika	58 56 (96,6)	67 60 (89,6)	60 52 (86,7)	4,31 [0,87; 21,23]	0,10 [0,00; 0,20]	1,11 [1,00; 1,24]	1,32 [0,45; 3,88]	0,03 [-0,08; 0,14]	1,03 [0,91; 1,18]
Zentral- und Südamerika	41 34 (82,9)	38 36 (94,7)	30 24 (80,0)	1,21 [0,36; 4,07]	0,03 [-0,15; 0,21]	1,04 [0,83; 1,30]	4,50 [0,84; 24,18]	0,15 [-0,01; 0,31]	1,18 [0,98; 1,44]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-323: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 87 (86,2)	95 84 (88,4)	99 74 (74,7)	2,10 [1,02; 4,33]	0,11 [0,00; 0,22]	1,15 [1,00; 1,32]	2,58 [1,19 5,60]	0,14 [0,03; 0,24]	1,18 [1,03; 1,35]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,0148								
<18 Jahre	12 10 (83,3)	6 2 (33,3)	10 8 (80,0)	1,25 [0,14; 10,94]	0,03 [-0,29; 0,36]	1,04 [0,70; 1,55]	0,13 [0,01; 1,24]	-0,47 [-0,92; -0,02]	0,42 [0,13; 1,35]
≥18 Jahre	89 77 (86,5)	89 82 (92,1)	89 66 (74,2)	2,24 [1,03; 4,84]	0,12 [0,01; 0,24]	1,17 [1,01; 1,35]	4,08 [1,65; 10,10]	0,18 [0,07; 0,29]	1,24 [1,08; 1,42]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2422								
Männer	52 46 (88,5)	41 35 (85,4)	52 35 (67,3)	3,72 [1,33; 10,42]	0,21 [0,06; 0,37]	1,31 [1,06; 1,63]	2,83 [1,00; 8,03]	0,18 [0,01; 0,35]	1,27 [1,01; 1,59]
Frauen	49 41 (83,7)	54 49 (90,7)	47 39 (83,0)	1,05 [0,36; 3,08]	0,01 [-0,14; 0,16]	1,01 [0,84; 1,21]	2,01 [0,61; 6,63]	0,08 [-0,05; 0,21]	1,09 [0,94; 1,28]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6031								
Weiß	87 77 (88,5)	84 77 (91,7)	87 67 (77,0)	2,30 [1,01; 5,25]	0,11 [0,00; 0,23]	1,15 [1,00; 1,32]	3,28 [1,31; 8,25]	0,15 [0,04; 0,25]	1,19 [1,04; 1,36]
Nicht Weiß	14 10 (71,4)	11 7 (63,6)	12 7 (58,3)	1,79 [0,35; 9,13]	0,13 [-0,23; 0,50]	1,22 [0,68; 2,19]	1,25 [0,23; 6,71]	0,05 [-0,35; 0,45]	1,09 [0,57; 2,10]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 305									
Region	Interaktions-p-Wert=0,8974								
Europa	61 53 (86,9)	63 57 (90,5)	64 46 (71,9)	2,59 [1,03; 6,52]	0,15 [0,01; 0,29]	1,21 [1,01; 1,45]	3,72 [1,36; 10,13]	0,19 [0,05; 0,32]	1,26 [1,06; 1,50]
Nordamerika	23 21 (91,3)	23 21 (91,3)	25 22 (88,0)	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	1,04 [0,86; 1,26]	1,43 [0,22; 9,44]	0,03 [-0,14; 0,20]	1,04 [0,86; 1,26]
Asien-Pazifik	10 6 (60,0)	7 4 (57,1)	4 1 (25,0)	4,50 [0,34; 60,15]	0,35 [-0,17; 0,87]	2,40 [0,41; 14,11]	4,00 [0,27; 60,32]	0,32 [-0,24; 088]	2,29 [0,37; 14,03]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-324: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 87 (63,5)	129 97 (75,2)	140 78 (55,7)	1,38 [0,85; 2,24]	0,08 [-0,04; 0,19]	1,14 [0,94; 1,38]	2,41 [1,43; 4,05]	0,19 [0,08; 0,31]	1,35 [1,13; 1,61]
Alter	Interaktions-p-Wert= 0,8185								
<18 Jahre	8 5 (62,5)	6 4 (66,7)	8 5 (62,5)	1,00 [0,13; 7,57]	0,00 [-0,47; 0,47]	1,00 [0,47; 2,14]	1,20 [0,13; 11,05]	0,04 [-0,46; 0,55]	1,07 [0,49; 2,33]
≥18 Jahre	129 82 (63,6)	123 93 (75,6)	132 73 (55,3)	1,41 [0,86; 2,32]	0,08 [-0,04; ,020]	1,15 [0,94; 1,41]	2,51 [1,47; 4,28]	0,20 [0,09; 0,32]	1,37 [1,14; 1,64]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6327								
Männer	70 44 (62,9)	54 43 (79,6)	74 44 (59,5)	1,15 [0,59; 2,26]	0,03 [-0,13; 0,19]	1,06 [0,81; 1,37]	2,67 [1,19; 5,98]	0,20 [0,05; 0,36]	1,34 [1,06; 1,69]
Frauen	67 43 (64,2)	75 54 (72,0)	66 34 (51,5)	1,69 [0,84; 3,38]	0,13 [-0,04; 0,29]	1,25 [0,93; 1,67]	2,42 [1,20; 4,86]	0,20 [0,05; 0,36]	1,40 [1,06; 1,84]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,5834								
Weiß	81 45 (55,6)	87 64 (73,6)	95 49 (51,6)	1,17 [0,65; 2,13]	0,04 [-0,11; 0,19]	1,08 [0,82; 1,42]	2,61 [1,40; 4,87]	0,22 [0,08; 0,36]	1,43 [1,13; 1,80]
Nicht Weiß	56 42 (75,0)	42 33 (78,6)	45 29 (64,4)	1,66 [0,70; 3,91]	0,11 [-0,07; 0,29]	1,16 [0,89; 1,52]	2,02 [0,78; 5,27]	0,14 [-0,05; 0,33]	1,22 [0,93; 1,59]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,7970								
Europa	73 37 (50,7)	80 56 (70,0)	83 40 (48,2)	1,10 [0,59; 2,07]	0,02 [-0,13; 0,18]	1,05 [0,77; 1,45]	2,51 [1,32; 4,77]	0,22 [0,07; 0,37]	1,45 [1,11; 1,89]
Asien - Pazifik	51 37 (72,5)	40 32 (80,0)	44 29 (65,9)	1,37 [0,57; 3,28]	0,07 [-0,12; 0,25]	1,10 [0,84; 1,44]	2,07 [0,77; 5,59]	0,14 [-0,05; 0,33]	1,21 [0,93; 1,58]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-325: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 274 (83,3)	329 228 (69,3)	2,21 [1,52; 3,20]	0,14 [0,08; 0,20]	1,20 [1,10; 1,31]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8380				
<18 Jahre	26 22 (84,6)	27 20 (74,1)	1,93 [0,49; 7,57]	0,11 [-0,11; 0,32]	1,14 [0,87; 1,51]
≥18 Jahre	303 252 (83,2)	302 208 (68,9)	2,23 [1,52; 3,29]	0,14 [0,08; 0,21]	1,21 [1,10; 1,32]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4054				
Männer	153 130 (85,0)	174 119 (68,4)	2,61 [1,51; 4,51]	0,17 [0,08; 0,26]	1,24 [1,10; 1,40]
Frauen	176 144 (81,8)	155 109 (70,3)	1,90 [1,13; 3,18]	0,11 [0,02; 0,21]	1,16 [1,03; 1,32]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6376				
Weiß	262 220 (84,0)	258 179 (69,4)	2,31 [1,51; 3,53]	0,15 [0,07; 0,22]	1,21 [1,10; 1,33]
Nicht Weiß	67 54 (80,6)	71 49 (69,0)	1,86 [0,85; 4,10]	0,12 [-0,03; 0,26]	1,17 [0,96; 1,42]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,7172				
Europa	141 109 (77,3)	147 86 (58,5)	2,42 [1,45; 4,03]	0,19 [0,08; 0,29]	1,32 [1,12; 1,56]
Nordamerika	81 77 (95,1)	85 74 (87,1)	2,86 [0,87; 9,39]	0,08 [-0,01; 0,17]	1,09 [0,99; 1,20]
Zentral- und Südamerika	41 34 (82,9)	30 24 (80,0)	1,21 [0,36; 4,07]	0,03 [-0,15; 0,21]	1,04 [0,83; 1,30]
Asien - Pazifik	50 38 (76,0)	48 30 (62,5)	1,90 [0,79; 4,55]	0,14 [-0,05; 0,32]	1,22 [0,93; 1,59]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

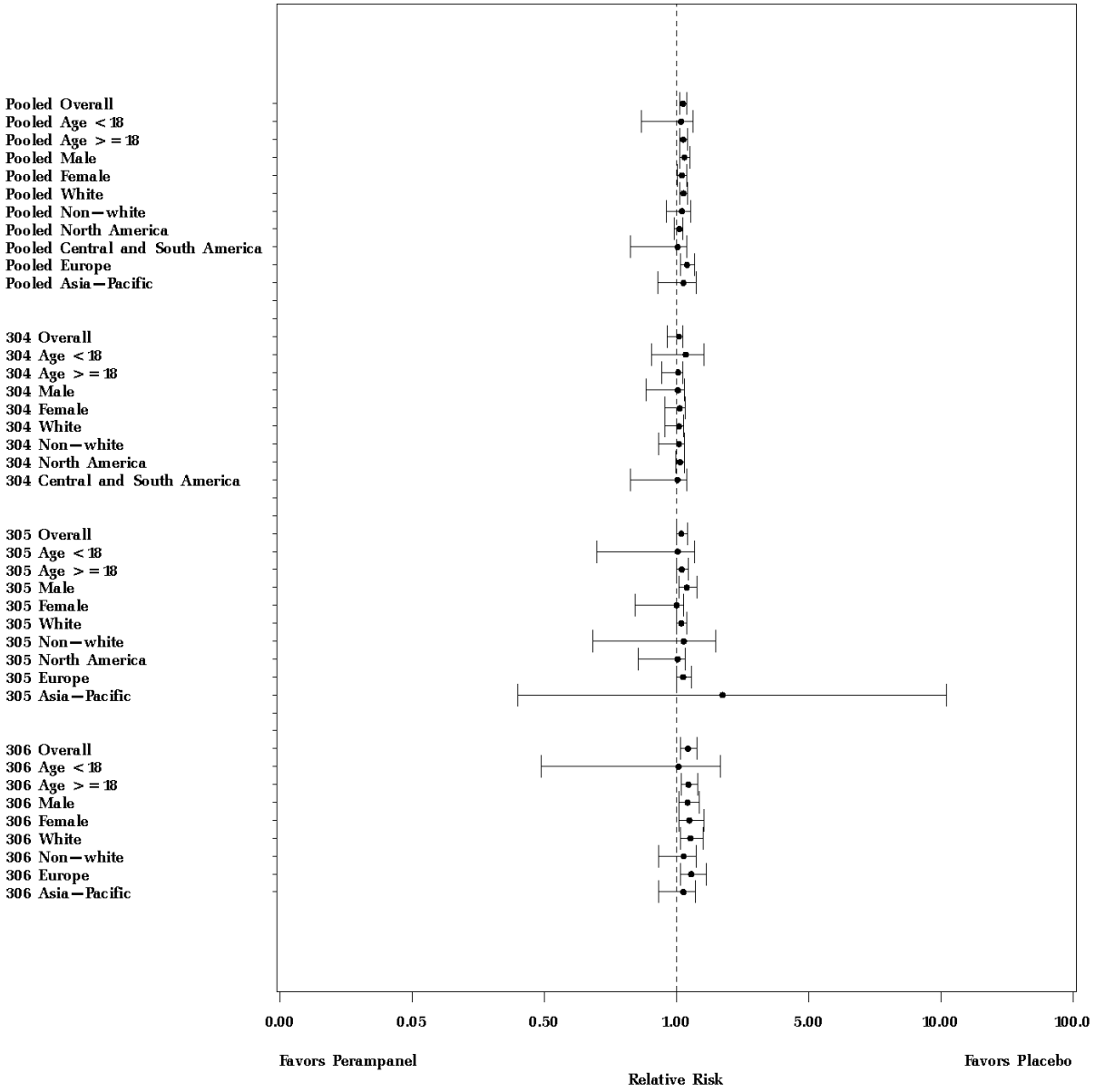

Abbildung 112: Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in Strata der Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Für die Subgruppe Alter (Studie 305) zeigt sich zwar eine qualitative Interaktion (in der Dosierung 12mg/Tag Perampanel), die aber auch zufällig bedingt sein kann, da die Stichprobengröße in diesem Fall für die nicht

gleichgerichtete Kategorie (Alter <18 Jahre) sehr klein ist. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen den Subgruppenmerkmalen Alter bzw. Region und Behandlung konnte weder in einer der weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

4.3.1.3.2.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-326: Interaktions-p-Werte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				
Geschlecht	0,8055	0,2043	0,9754	0,6967
Herkunft	0,9310		0,6935	0,7339
Region			0,3720	

Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305, 306 und in der gepoolten Analyse), Region (in den Studien 304, 305 und in der gepoolten Analyse) und Herkunft (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-327: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 8 (6,0)	134 9 (6,7)	121 6 (5,0)	1,23 [0,41; 3,64]	0,01 [-0,05; 0,07]	1,21 [0,43; 3,40]	1,38 [0,48; 4,00]	0,02 [-0,04; 0,07]	1,35 [0,50; 3,69]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre									
≥18 Jahre	118 8(6,8)	124 9 (7,3)	107 6 (5,6)	1,22 [0,41; 3,65]	0,01 [-0,05; 0,07]	1,21 [0,43; 3,37]	1,32 [0,45; 3,83]	0,02 [-0,05; 0,08]	1,29 [0,48; 3,52]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8055								
Männer	65 3 (4,6)	69 4 (5,8)	54 3 (5,6)	0,82 [0,16; 4,25]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,83 [0,17; 3,95]	1,05 [0,22; 4,89]	0,00 [-0,08; 0,08]	1,04 [0,24; 4,47]
Frauen	68 5 (7,4)	65 5 (7,7)	67 3 (4,5)	1,69 [0,39; 7,39]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,64 [0,41; 6,60]	1,78 [0,41; 7,76]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,72 [0,43; 6,90]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9310								
Weiß	115 6 (5,2)	116 7 (6,0)	103 4 (3,9)	1,36 [0,37; 4,97]	0,01 [-0,04; 0,07]	1,34 [0,39; 4,63]	1,59 [0,45; 5,59]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,55 [0,47; 5,16]
Nicht Weiß	18 2 (11,1)	18 2 (11,1)	18 2 (11,1)	1,00 [0,13; 8,00]	0,00 [-0,21; 0,21]	1,00 [0,16, 6,35]	1,00 [0,13; 8,00]	0,00 [-0,21; 0,21]	1,00 [0,16, 6,35]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Nordamerika	74 8 (10,8)	81 8 (9,9)	73 6 (8,2)	1,35 [0,45; 4,11]	0,03 [-0,07; 0,12]	1,32 [0,48; 3,60]	1,22 [0,40; 3,71]	0,02 [-0,07; 0,11]	1,20 [0,44; 3,30]
Zentral- und Südamerika	0 (0,0)	53 1 (1,9)	48 0 (0,0)					0,02 [-0,02; 0,06]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (): Anzahl () Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-328: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 10 (7,8)	121 12 (9,9)	136 7 (5,1)	1,55 [0,57; 4,20]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,51 [0,59; 3,84]	2,03 [0,77; 5,33]	0,05 [-0,02; 0,11]	1,93 [0,78; 4,74]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	17 0 (0,0)	10 2 (20,0)	17 1 (5,9)	0,00	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,00	4,00 [0,31; 51,03]	0,14 [-0,13; 0,41]	3,40 [0,35; 32,90]
≥18 Jahre	112 10 (8,9)	111 10 (9,0)	119 6 (5,0)	1,85 [0,65; 5,26]	0,04 [-0,03; 0,10]	1,77 [0,67; 4,71]	1,86 [0,65; 5,31]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,79 [0,67; 4,75]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2043								
Männer	65 7 (10,8)	50 3 (6,0)	71 3 (4,2)	2,74 [0,68; 11,06]	0,07 [-0,02; 0,15]	2,55 [0,69; 9,45]	1,45 [0,28; 7,48]	0,02 [-0,06; 0,10]	1,42 [0,30; 6,75]
Frauen	64 3 (4,7)	71 9 (12,7)	65 4 (6,2)	0,75 [0,16; 3,49]	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,76 [0,18; 3,27]	2,21 [0,65; 7,57]	0,07 [-0,03; 0,16]	2,06 [0,67; 6,37]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	107 10 (9,3)	100 11(11,0)	115 6 (5,2)	1,87 [0,66; 5,34]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,79 [0,67; 4,76]	2,25 [0,80; 6,31]	0,06 [-0,02; 0,13]	2,11 [0,81; 5,50]
Nicht Weiß	22 0 (0,0)	21 1 (4,8)	21 1 (4,8)	0,00	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,00	1,00 [0,06; 17,12]	0,00 [-0,13; 0,13]	1,00 [0,07; 15,0]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 7 (9,2)	75 8 (10,7)	87 6 (6,9)	1,37 [0,44; 4,27]	0,02 [-0,06; 0,11]	1,34 [0,47; 3,80]	1,61 [0,53; 4,88]	0,04 [-0,05; 0,13]	1,55 [0,56; 4,26]
Nordamerika	31 1 (3,2)	27 4 (14,8)	33 1 (3,0)	1,07 [0,06; 17,83]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,06 [0,07; 16,29]	5,57 [0,58; 53,11]	0,12 [-0,03; 0,26]	4,89 [0,58; 41,20]
Asien-Pazifik									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-329: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	172 6 (3,5)	169 6 (3,6)	185 9 (4,9)	0,71 [0,25; 2,03]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,72 [0,26; 1,97]	0,72 [0,25; 2,07]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,73 [0,27; 2,01]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	13 0 (0,0)	12 0 (0,0)	14 2 (14,3)	0,00	-0,14 [-0,33; 0,04]	0,00	0,00	-0,14 [-0,33; 0,04]	0,00
≥18 Jahre	159 6 (3,8)	157 6 (3,8)	171 7 (4,1)	0,92 [0,30; 2,79]	-0,00 [-0,05; 0,04]	0,92 [0,32; 2,68]	0,93 [0,31; 2,83]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,93 [0,32; 2,72]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9754								
Männer	88 4 (4,5)	77 4 (5,2)	95 6 (6,3)	0,71 [0,19; 2,59]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,72 [0,21; 2,47]	0,81 [0,22; 2,99]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,82 [0,24; 2,81]
Frauen	84 2 (2,4)	92 2 (2,2)	90 3 (3,3)	0,71 [0,12; 4,34]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,71 [0,12; 4,17]	0,64 [0,11; 3,95]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,65 [0,11; 3,81]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6935								
Weiß	105 3 (2,9)	116 3 (2,6)	119 6 (5,0)	0,55 [0,14; 2,27]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,57 [0,15; 2,21]	0,50 [0,12; 2,05]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,51 [0,13; 2,00]
Nicht Weiß	67 3 (4,5)	53 3 (5,7)	66 3 (4,5)	0,98 [0,19; 5,06]	-0,00 [-0,07; 0,07]	0,99 [0,21; 4,71]	1,26 [0,24, 6,51]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,25 [0,26; 5,92]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,3720								
Europa	95 2 (2,1)	105 1 (1,0)	105 5 (4,8)	0,43 [0,08; 2,27]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,44 [0,09; 2,23]	0,19 [0,02; 1,68]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,20 [0,02; 1,68]
Asien - Pazifik	62 3 (4,8)	51 3 (5,9)	65 3 (4,6)	1,05 [0,20; 5,41]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,05 [0,22; 5,00]	1,29 [0,25; 6,69]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,27 [0,27;6,05]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-330: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 24 (5,6)	442 22 (5,0)	1,13 [0,62; 2,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	1,12 [0,64; 1,96]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC				
<18 Jahre	44 0 (0,0)	45 3 (6,7)	0,00	-0,07 [-0,14; 0,01]	0,00
≥18 Jahre	387 24 (6,2)	397 19 (4,8)	1,32 [0,71; 2,44]	0,01 [-0,02; 0,05]	1,30 [0,72; 2,33]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6967				
Männer	207 14 (6,8)	220 12 (5,5)	1,26 [0,57; 2,79]	0,01 [-0,03; 0,06]	1,24 [0,59; 2,62]
Frauen	224 10 (4,5)	222 10 (4,5)	0,99 [0,40; 2,43]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,99 [0,42; 2,33]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7339				
Weiß	338 19 (5,6)	337 16 (4,7)	1,19 [0,60; 2,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	1,18 [0,62; 2,26]
Nicht Weiß	93 5 (5,4)	105 6 (5,7)	0,94 [0,28; 3,18]	-0,00 [-0,07; 0,06]	0,94 [0,30; 2,98]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC				
Europa	181 8 (4,4)	192 11 (5,7)	0,76 [0,30; 1,94]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,77 [0,32; 1,87]
Nordamerika	105 9 (8,6)	106 7 (6,6)	1,33 [0,47; 3,70]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,30 [0,50; 3,36]
Zentral- und Südamerika					
Asien - Pazifik	65 3 (4,6)	75 3 (4,0)	1,16 [0,23; 5,96]	0,01 [-0,06; 0,07]	1,15 [0,24; 5,52]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

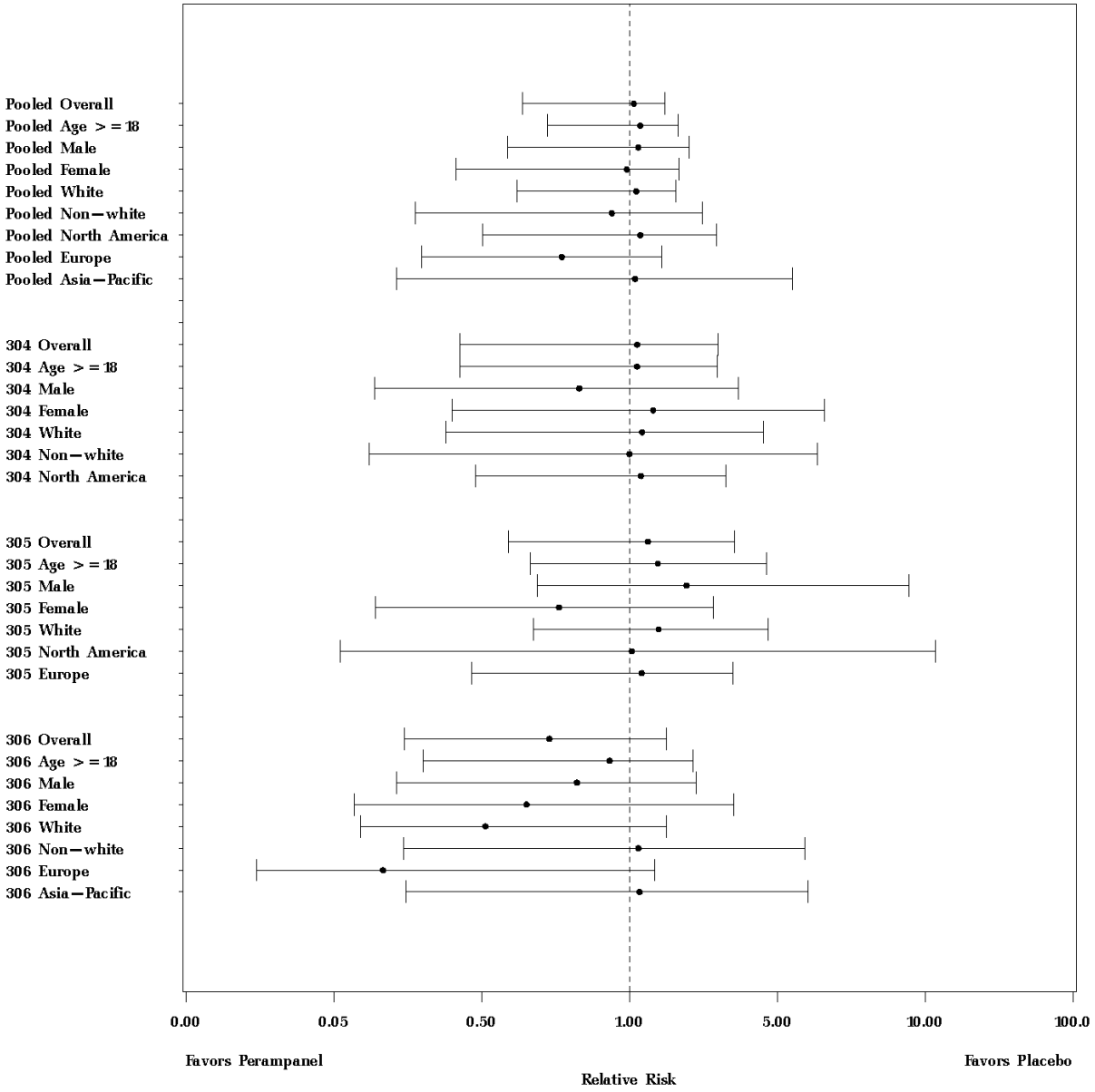

Abbildung 113: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-331: Interaktions-p-Werte für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				
Geschlecht	0,8946	0,0523[a]	0,6016	0,2261
Herkunft			0,6104	0,7157
Region				

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 305). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter und Region (in den Studien 304, 305, 306 und in der gepoolten Analyse) und Herkunft (in den Studien 304 und 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-332: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 7 (7,1)	105 5 (4,8)	90 5 (5,6)	1,29 [0,40; 4,23]	0,02 [-0,05; 0,08]	1,27 [0,42; 3,87]	0,85 [0,24; 3,04]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,86 [0,26; 2,87]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre									
≥18 Jahre	91 7 (7,7)	98 5 (5,1)	81 5 (6,2)	1,27 [0,39; 4,16]	0,02 [-0,06; 0,09]	1,25 [0,41; 3,77]	0,82 [0,23; 2,93]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,83 [0,25; 2,76]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8946								
Männer	47 3 (6,4)	56 3 (5,4)	48 3 (6,3)	1,02 [0,20; 5,34]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,02 [0,22; 4,81]	0,85 [0,16; 4,42]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,86 [0,18; 4,05]
Frauen	52 4 (7,7)	49 2 (4,1)	42 2 (4,8)	1,67 [0,29; 9,58]	0,03 [-0,07; 0,13]	1,62 [0,31; 8,39]	0,85 [0,11; 6,32]	-0,01 [-0,09; 0,08]	0,86 [0,13; 5,82]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	88 5 (5,7)	90 5 (5,6)	76 3 (3,9)	1,47 [0,34; 6,35]	0,02 [-0,05; 0,08]	1,44 [0,36; 5,83]	1,43 [0,33; 6,20]	0,02 [-0,05; 0,08]	1,41 [0,35; 5,70]
Nicht Weiß	11 2 (18,2)	15 0 (0,0)	14 2 (14,3)	1,33 [0,16; 11,36]	0,04 [-0,25; 0,33]	1,27 [0,21; 7,65]	0,00	-0,14 [-0,33; 0,04]	0,00

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Nordamerika	58 7 (12,1)	67 5 (7,5)	60 5 (8,3)	1,51 [0,45; 5,06]	0,04 [-0,07; 0,15]	1,45 [0,49;4,31]	0,89 [0,24; 3,23]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,90 [0,27; 2,94]
Zentral- und Südamerika									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-333: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 8 (7,9)	95 8 (8,4)	99 5 (5,1)	1,62 [0,51; 5,13]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,57 [0,53; 4,63]	1,73 [0,54; 5,49]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,68 [0,57; 4,92]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre									
≥18 Jahre	89 8 (9,0)	89 8 (9,0)	89 5 (5,6)	1,66 [0,52; 5,28]	0,03 [-0,04; 0,11]	1,60 [0,54; 4,70]	1,66 [0,52; 5,28]	0,03 [-0,04; 0,11]	1,60 [0,54; 4,70]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0523								
Männer	52 6 (11,5)	41 1 (2,4)	52 1 (1,9)	6,65 [0,77; 57,35]	0,10 [0,00; 0,19]	6,00 [0,75; 48,11]	1,28 [0,08; 21,02]	0,01 [-0,06; 0,07]	1,27 [0,08; 19,67]
Frauen	49 2 (4,1)	54 7 (13,0)	47 4 (8,5)	0,46 [0,08; 2,62]	-0,04 [-0,14; 0,05]	0,48 [0,09; 2,50]	1,60 [0,44; 5,85]	0,04 [-0,08; 0,16]	1,52 [0,48; 4,88]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 8 (9,2)	84 8 (9,5)	87 4 (4,6)	2,10 [0,61; 7,25]	0,05 [-0,03; 0,12]	2,00 [0,63; 6,40]	2,18 [0,63; 7,55]	0,05 [-0,03; 0,13]	2,07 [0,65; 6,62]
Nicht Weiß	14 0 (0,0)	11 0 (0,0)	12 1 (8,3)	0,00	-0,08 [-0,24; 0,07]	0,00	0,00	-0,08 [-0,24; 0,07]	0,00

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 5 (8,2)	63 6 (9,5)	64 5 (7,8)	1,05 [0,29; 3,84]	0,00 [-0,09; 0,10]	1,05 [0,32; 3,45]	1,24 [0,36; 4,30]	0,02 [-0,08; 0,11]	1,22 [0,39; 3,79]
Nordamerika	23 1 (4,3)	23 2 (8,7)	25 0 (0,0)		0,04 [-0,04; 0,13]			0,09 [-0,03; 0,20]	
Asien-Pazifik									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-334: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 5 (3,6)	129 5 (3,9)	140 9 (6,4)	0,55 [0,18; 1,69]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,57 [0,20; 1,65]	0,59 [0,19; 1,80]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,60 [0,21; 1,75]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 0 (0,0)	6 0 (0,0)	8 2 (25,0)	0,00	-0,25 [-0,55; 0,05]	0,00	0,00	-0,25 [-0,55; 0,05]	0,00
≥18 Jahre	129 5 (3,9)	123 5 (4,1)	132 7 (5,3)	0,72 [0,22; 2,33]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,73 [0,24; 2,24]	0,76 [0,23; 2,45]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,77 [0,25; 2,35]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6016								
Männer	70 3 (4,3)	54 4 (7,4)	74 6 (8,1)	0,51 [0,12; 2,11]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,53 [-0,14; 2,03]	0,91 [0,24; 3,38]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,91 [0,27; 3,08]
Frauen	67 2 (3,0)	75 1 (1,3)	66 3 (4,5)	0,65 [0,10; 4,00]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,66 [0,11; 3,80]	0,28 [0,03; 2,80]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,29 [0,03; 2,75]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6104								
Weiß	81 2 (2,5)	87 2 (2,3)	95 6 (6,3)	0,38 [0,07; 1,91]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,39 [0,08; 1,88]	0,35 [0,07; 1,78]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,36 [0,08; 1,76]
Nicht Weiß	56 3 (5,4)	42 3 (7,1)	45 3 (6,7)	0,79 [0,15; 4,13]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,80 [0,17; 3,79]	1,08 [0,21; 5,66]	0,00 [-0,10; 0,11]	1,07 [0,23; 5,02]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	73 1 (1,4)	80 0 (0,0)	83 5 (6,0)	0,22 [0,02; 1,90]	-0,05 [-0,10; 0,01]	0,23 [0,03; 1,90]	0,00	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,00
Asien - Pazifik	51 3 (5,9)	40 3 (7,5)	44 3 (6,8)	0,85 [0,16; 4,46]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,86 [0,18; 4,06]	1,11 [0,21; 5,83]	0,01 [-0,10; 0,12]	1,10 [0,24; 5,14]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-335: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 20 (6,1)	329 19 (5,8)	1,06 [0,55; 2,02]	0,00 [-0,03; 0,04]	1,05 [0,57; 1,94]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC				
<18 Jahre	26 0 (0,0)	27 2 (7,4)	0,00	-0,07 [-0,17; 0,02]	0,00
≥18 Jahre	303 20 (6,6)	302 17 (5,6)	1,18 [0,61; 2,31]	0,01 [-0,03; 0,05]	1,17 [0,63; 2,19]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2261				
Männer	153 13 (8,5)	174 10 (5,7)	1,52 [0,65; 3,58]	0,03 [-0,03; 0,08]	1,48 [0,67; 3,27]
Frauen	176 7 (4,0)	155 9 (5,8)	0,67 [0,24; 1,85]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,68 [0,26; 1,80]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7157				
Weiß	262 15 (5,7)	258 13 (5,0)	1,15 [0,53; 2,46]	0,01 [-0,03; 0,05]	1,14 [0,55; 2,34]
Nicht Weiß	67 5 (7,5)	71 6 (8,5)	0,87 [0,25; 3,01]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,88 [0,28; 2,76]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC				
Europa	141 5 (3,5)	147 10 (6,8)	0,50 [0,17; 1,51]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,52 [0,18; 1,49]
Nordamerika	81 8 (9,9)	85 5 (5,9)	1,75 [0,55; 5,60]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,68 [0,57; 4,92]
Zentral- und Südamerika					
Asien - Pazifik	50 3 (6,0)	48 3 (6,3)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,00 [-0,10; 0,09]	0,96 [0,20; 4,53]

* N:Anzahl der Patienten
** n (): Anzahl () Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

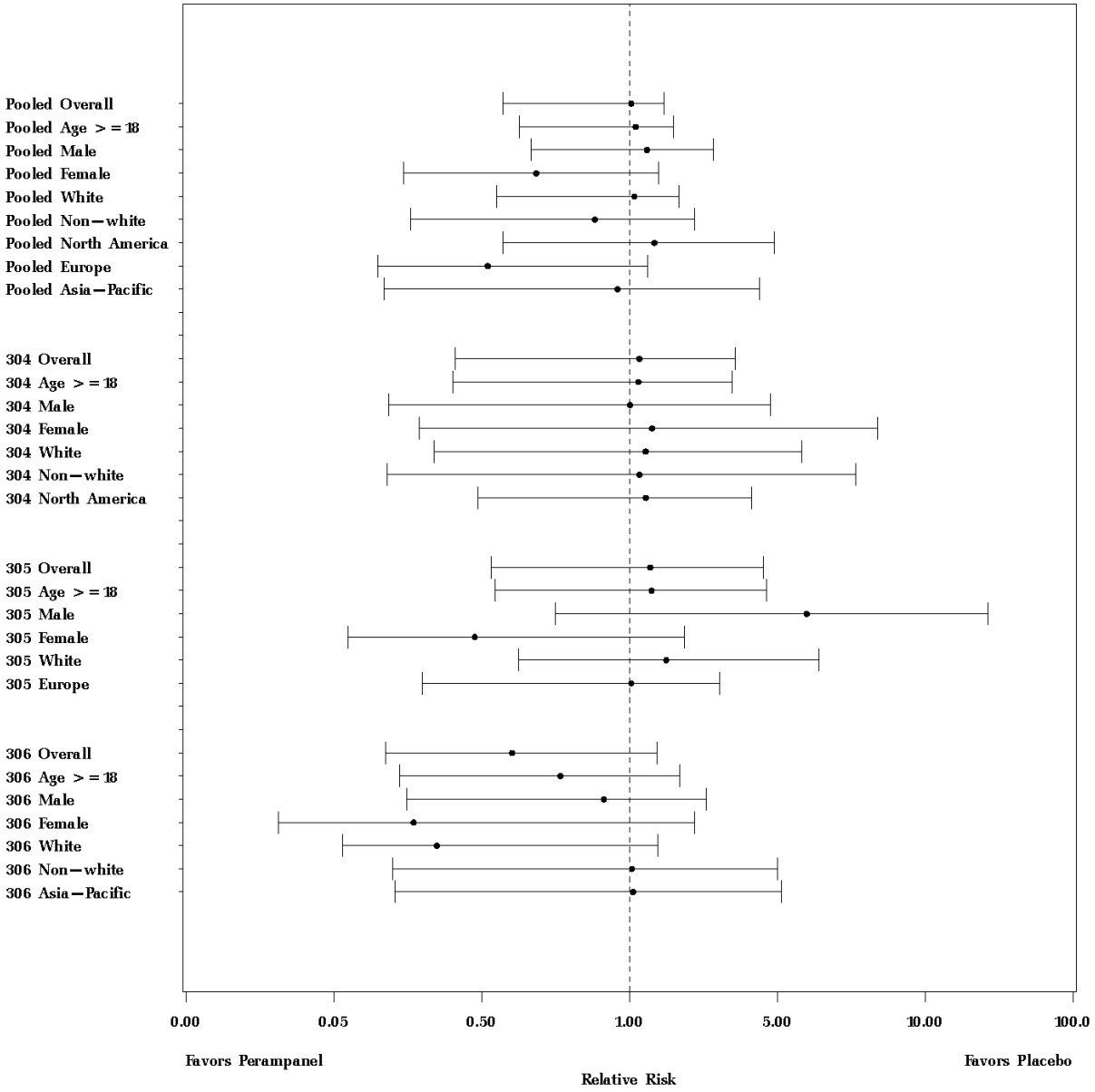

Abbildung 114: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effekte in Strata der Subgruppe mit einem Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Es ist aber zu beachten, dass der Anteil an Patienten, für die ein SUE berichtet wurde, sehr niedrig ist und aus dem Grund die

Unterschiede zwischen den Strata zufallsbedingt sein könnten. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und der Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

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

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-336: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,1463
Geschlecht	0,2820	0,4081	0,0485[a]	0,5313
Herkunft		0,4947	0,4703	0,4694
Region	0,3783		0,5226	0,2382

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 306) . Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305 und 306), Herkunft (in Studie 304) und Region (in Studien 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-337: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 9(6,8)	134 26 (19,4)	121 8 (6,6)	1,03 [0,39; 2,75]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,02 [0,41; 2,57]	3,40 [1,48; 7,84]	0,13 [0,05; 0,21]	2,93 [1,38; 6,23]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre		10 1 (10,0)	14 0 (0,0)					0,10 [-0,09; 0,29]	
≥18 Jahre	118 9 (7,6)	124 25 (20,2)	107 8 (7,5)	1,02 [0,38; 2,75]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,02 [0,41; 2,55]	3,13 [1,34; 7,26]	0,13 [0,04; 0,21]	2,70 [1,27; 5,73]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2820								
Männer	65 2 (3,1)	69 12 (17,4)	54 1 (1,9)	1,68 [0,15, 19,08]	0,01 [-0,04; 0,07]	1,66 [0,15, 17,83]	11,16 [1,40, 88,78]	0,16 [0,06, 0,25]	9,39 [1,26, 70,00]
Frauen	68 7 (10,3)	65 14 (21,5)	67 7 (10,4)	0,98 [0,33, 2,97]	-0,00 [-0,10; 0,10]	0,99 [0,37; 2,66]	2,35 [0,88;6,28]	0,11 [-0,01; 0,23]	2,06 [0,89, 4,78]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	115 9 (7,8)	116 23 (19,8)	103 5 (4,9)	1,66 [0,54; 5,14]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,61 [0,56; 4,66]	4,85 [1,77, 13,28]	0,15 [0,07; 0,23]	4,08 [1,61; 10,35]
Nicht Weiß	18 0 (0,0)	18 3 (16,7)	18 3 (16,7)	0,00	-0,17 [-0,34; 0,01]	0,00	1,00 [0,17; 5,77]	0,00 [-0,24; 0,24]	1,00 [0,23; 4,31]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,3783								
Nordamerika	74 5 (6,8)	81 20 (24,7)	73 7 (9,6)	0,68 [0,21; 2,26]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,70 [0,23; 2,12]	3,09 [1,22; 7,82]	0,15 [0,04; 0,27]	2,57 [1,16; 5,73]
Zentral- und Südamerika	59 4 (6,8)	53 6 (11,3)	48 1 (2,1)	3,42 [0,37; 31,65]	0,05 [-0,03; 0,12]	3,25 [0,38; 28,16]	6,00 [0,70; 51,78]	0,09 [-0,0; 0,19]	5,43 [0,68; 43,53]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-338: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 12 (9,3)	121 23 (19,0)	136 6 (4,4)	2,22 [0,81; 6,11]	0,05 [-0,01; 0,11]	2,11 [0,82; 5,45]	5,09 [1,99; 12,97]	0,15 [0,07; 0,22]	4,31 [1,82; 10,23]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	17 1 (5,9)	10 0 (0,0)	17 1 (5,9)	1,00 [0,06; 17,41]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,00 [0,07; 14,72]	0,00	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,00
≥18 Jahre	112 11 (9,8)	111 23 (20,7)	119 5 (4,2)	2,48 [0,83; 7,39]	0,06 [-0,01; 0,12]	2,34 [0,84; 6,52]	5,96 [2,18; 16,30]	0,16 [0,08; 0,25]	4,93 [1,94, 12,52]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4081								
Männer	65 7 (10,8)	50 7 (14,0)	71 2 (2,8)	4,16 [0,83; 20,83]	0,08 [-0,01; 0,16]	3,82 [0,82, 17,74]	5,62 [1,11, 28,29]	0,11 [0,01; 0,22]	4,97 [1,08, 22,93]
Frauen	64 5 (7,8)	71 16 (22,5)	65 4 (6,2)	1,29 [0,33, 5,05]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,27 [0,36, 4,51]	4,44 [1,40; 14,08]	0,16 [0,05, 0,28]	3,66 [1,29, 10,39]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4947								
Weiß	107 11 (10,3)	100 22 (22,0)	115 5 (4,3)	2,52 [0,85; 7,51]	0,06 [-0,01; 0,13]	2,36 [0,85, 6,58]	6,21 [2,25; 17,10]	0,18 [0,09; 0,27]	5,06 [1,99; 12,87]
Nicht Weiß	22 1 (4,5)	21 1 (4,8)	21 1 (4,8)	0,95 [0,06; 16,28]	-0,00 [-0,13; 0,12]	0,95 [0,06; 14,30]	1,00 [0,06; 17,12]	0,00 [-0,13; 0,13]	1,00 [0,07; 14,95]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Europa	76 11 (14,5)	75 15 (20,0)	87 5 (5,7)	2,78 [0,92; 8,39]	0,09 [-0,01; 0,18]	2,52 [0,92; 6,92]	4,10 [1,41, 11,90]	0,14 [0,04; 0,25]	3,48 [1,33; 9,12]
Nordamerika	31 0 (0,0)	27 6 (22,2)	33 1 (3,0)	0,00	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,00	9,14 [1,03; 81,48]	0,19 [0,02; 0,36]	7,33 [0,94; 57,25]
Asien-Pazifik									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-339: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 306									
Alle Patienten	172 5 (2,9)	169 12 (7,1)	185 7 (3,8)	0,76 [0,24; 2,45]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,77 [0,25; 2,38]	1,94 [0,75; 5,06]	0,03 [-0,01; 0,08]	1,88 [0,76; 4,66]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	13 0 (0,0)	12 0 (0,0)	14 2 (14,3)	0,00	-0,14 [-0,33; 0,04]	0,00	0,00	-0,14 [-0,33; 0,04]	0,00
≥18 Jahre	159 5 (3,1)	157 12 (7,6)	171 5 (2,9)	1,08 [0,31; 3,80]	0,00 [-0,03; 0,04]	1,08 [0,32; 3,65]	2,75 [0,95; 7,98]	0,05 [-0,00, 0,10]	2,61 [0,94;7,25]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0485								
Männer	88 2 (2,3)	77 2 (2,6)	95 6 (6,3)	0,34 [0,07; 1,76]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,36 [0,07; 1,74]	0,40 [0,08; 2,02]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,41 [0,09; 1,98]
Frauen	84 3 (3,6)	92 10 (10,9)	90 1 (1,1)	3,30 [0,34; 32,33]	0,02 [-0,02; 0,07]	3,21 [0,34; 30,30]	10,85 [1,36; 86,65]	0,10 [0,03; 0,16]	9,78 [1,28; 74,86]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4703								
Weiß	105 4 (3,8)	116 7 (6,0)	119 5 (4,2)	0,90 [0,24, 3,45]	-0,00 [-0,06; 0,05]	0,91 [0,25; 3,29]	1,46 [0,45; 4,75]	0,02 [-0,04; 0,07]	1,44 [0,47; 4,40]
Nicht Weiß	67 1 (1,5)	53 5 (9,4)	66 2 (3,0)	0,48 [0,04, 5,48]	-0,02 [-0,07, 0,04]	0,49 [0,05; 5,30]	3,33 [0,62; 17,92]	0,06 [-0,02, 0,15]	3,11 [0,63, 15,41]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,5226								
Europa	95 3 (3,2)	105 5(4,8)	105 3 (2,9)	1,11 [0,22; 5,63]	0,00 [-0,04; 0,05]	1,11 [0,23; 5,34]	1,70 [0,40; 7,30]	0,02 [-0,03; 0,07]	1,67 [0,41; 6,80]
Asien - Pazifik	62 1 (1,6)	51 5 (9,8)	65 2 (3,1)	0,52 [0,05; 5,84]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,52 [0,05; 5,64]	3,42 [0,64; 18,43]	0,07 [-0,02; 0,16]	3,19 [0,64; 15,76]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-340: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 33 (7,7)	442 21 (4,8)	1,66 [0,95; 2,92]	0,03 [-0,00; 0,06]	1,61 [0,95; 2,74]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,1463				
<18 Jahre	44 1 (2,3)	45 3 (6,7)	0,33 [0,03; 3,26]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0,34 [0,04; 3,15]
≥18 Jahre	387 32 (8,3)	397 18 (4,5)	1,90 [1,05; 3,44]	0,04 [0,00; 0,07]	1,82 [1,04; 3,19]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5313				
Männer	207 11 (5,3)	220 9 (4,1)	1,32 [0,53; 3,24]	0,01 [-0,03, 0,05]	1,30 [0,55, 3,07]
Frauen	224 22 (9,8)	222 12 (5,4)	1,91 [0,92, 3,95]	0,04 [-0,00, 0,09]	1,82 [0,92, 3,58]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4694				
Weiß	338 27 (8,0)	337 15 (4,5)	1,86 [0,97; 3,57]	0,04 [-0,00; 0,07]	1,79 [0,97, 3,31]
Nicht Weiß	93 6 (6,5)	105 6 (5,7)	1,14 [0,35, 3,66]	0,01 [-0,06, 0,07]	1,13 [0,38; 3,38]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,2382				
Europa	181 16 (8,8)	192 8 (4,2)	2,23 [0,93; 5,35]	0,05 [-0,00, 0,10]	2,12 [0,93; 4,84]
Nordamerika	105 5 (4,8)	106 8 (7,5)	0,61 [0,19; 1,94]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,63 [0,21, 1,87]
Zentral- und Südamerika	59 4 (6,8)	48 1 (2,1)	3,42 [0,37; 31,65]	0,05 [-0,03; 0,12]	3,25 [0,38; 28,16]
Asien - Pazifik	65 5 (7,7)	75 2 (2,7)	3,04 [0,57; 16,24]	0,05 [-0,02; 0,12]	2,88 [0,58; 14,37]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

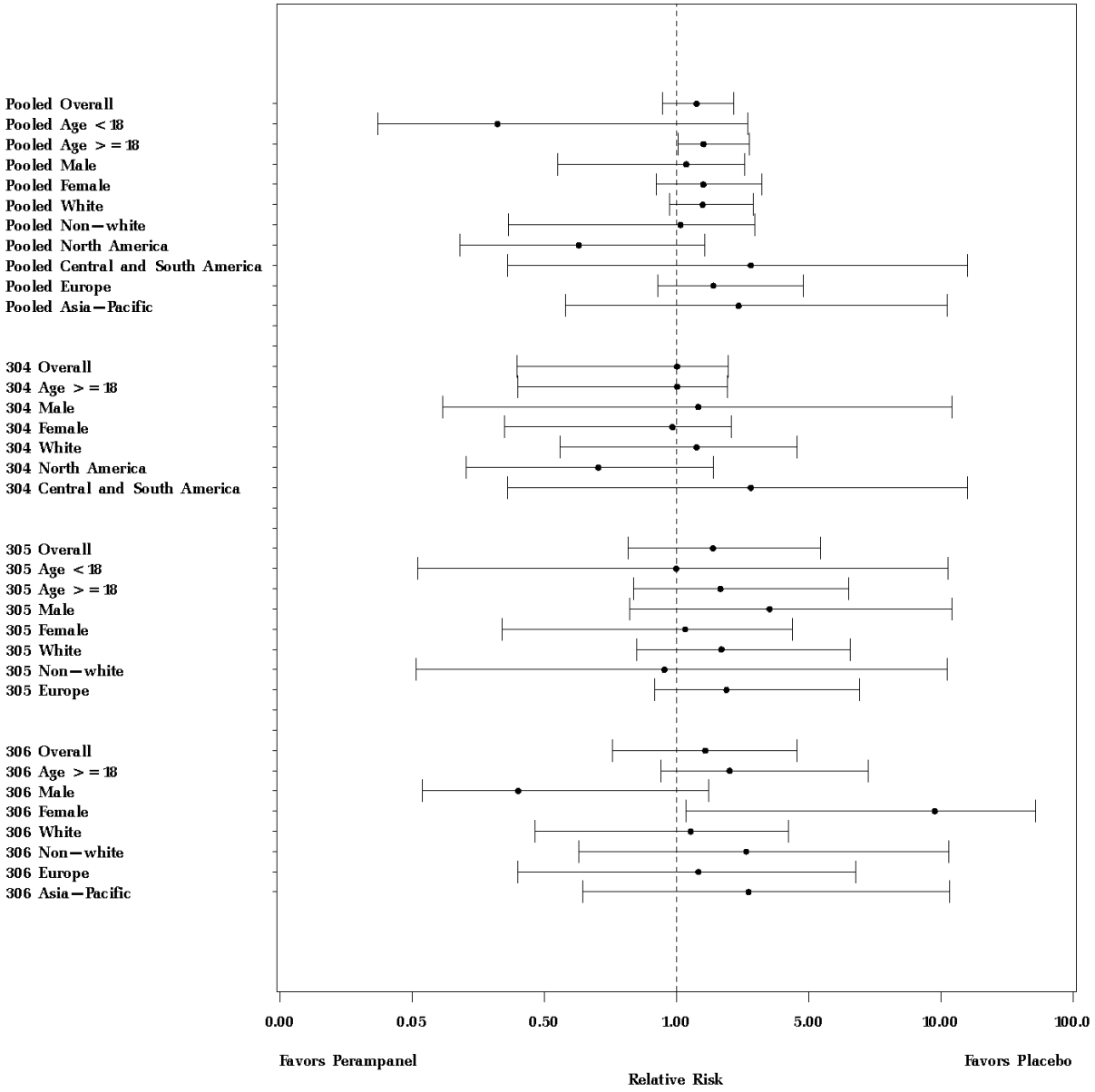

Abbildung 115: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in Strata sind nicht gleichgerichtet, so dass das Ergebnis, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, für eine qualitative Interaktion sprechen kann. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und der Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-341: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,1565
Geschlecht	0,2428	0,4605	0,1657[a]	0,8641
Herkunft			0,7995	0,1544
Region	0,7492		0,7364	0,4890

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 306). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305 und 306), Herkunft (in den Studien 304 und 305) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-342: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 8 (8,1)	105 20 (19,0)	90 7 (7,8)	1,04 [0,36; 3,00]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,04 [0,39; 2,75]	2,79 [1,12; 6,95]	0,11 [0,02; 0,21]	2,45 [1,09; 5,52]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre		7 1 (14,3)	9 0 (0,0)					0,14 [-0,12; 0,40]	
≥18 Jahre	91 8 (8,8)	98 19 (19,4)	81 7 (8,6)	1,02 [0,35; 2,95]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,02 [0,39; 2,68]	2,54 [1,01; 6,40]	0,11 [0,01; 0,21]	2,24 [0,99; 5,07]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2428								
Männer	47 2 (4,3)	56 10 (17,9)	48 1 (2,1)	2,09 [0,18; 23,85]	0,02 [-0,05; 0,09]	2,04 [0,19, 21,77]	10,22 [1,26; 83,06]	0,16 [0,05; 0,27]	8,57 [1,14; 64,56]
Frauen	52 6 (11,5)	49 10 (20,4)	42 6 (14,3)	0,78 [0,23; 2,63]	-0,03 [-0,16, 0,11]	0,81 [0,28; 2,32]	1,54 [0,51; 4,66]	0,06 [-0,09, 0,22]	1,43 [0,57, 3,60]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	88 8 (9,1)	90 19 (21,1)	76 4 (5,3)	1,80 [0,52, 6,23]	0,04 [-0,04, 0,12]	1,73 [0,54; 5,51]	4,82 [1,56, 14,87]	0,16 [0,06, 0,26]	4,01 [1,43, 11,28]
Nicht Weiß	11 0 (0,0)	15 1 (6,7)	14 3 (21,4)	0,00	-0,21 [-0,43; 0,00]	0,00	0,26 [0,02, 2,88]	-0,15 [-0,40; 0,10]	0,31 [0,04; 2,65]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,7492								
Nordamerika	58 5 (8,6)	67 15 (22,4)	60 6 (10,0)	0,85 [0,24; 2,95]	-0,01 [-0,12; 0,09]	0,86 [0,28; 2,67]	2,60 [0,94; 7,20]	0,12 [-0,00; 0,25]	2,24 [0,93, 5,40]
Zentral- und Südamerika	41 3 (7,3)	38 5 (13,2)	30 1 (3,3)	2,29 [0,23; 23,16]	0,04 [-0,06; 0,14]	2,20 [0,24; 20,08]	4,39 [0,48; 39,82]	0,10 [-0,03; 0,22]	3,95 [0,49; 32,01]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-343: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 9 (8,9)	95 20 (21,1)	99 4 (4,0)	2,32 [0,69; 7,81]	0,05 [-0,02; 0,12]	2,21 [0,70; 6,93]	6,33 [2,08; 19,32]	0,17 [0,08; 0,26]	5,21 [1,85; 14,68]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	12 1 (8,3)	6 0 (0,0)	10 1 (10,0)	0,82 [0,04; 15,00]	-0,02 [-0,26; 0,23]	0,83 [0,06; 11,70]	0,00	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,00
≥18 Jahre	89 8 (9,0)	89 20 (22,5)	89 3 (3,4)	2,83 [0,73; 11,04]	0,06 [-0,01; 0,13]	2,67 [0,73; 9,73]	8,31 [2,37, 29,12]	0,19 [0,10; 0,29]	6,67 [2,05; 21,64]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4605								
Männer	52 6 (11,5)	41 7 (17,1)	52 2 (3,8)	3,26 [0,63; 16,97]	0,08 [-0,02; 0,18]	3,00 [0,63; 14,18]	5,15 [1,01; 26,29]	0,13 [0,01; 0,26]	4,44 [0,97; 20,24]
Frauen	49 3 (6,1)	54 13 (24,1)	47 2 (4,3)	1,47 [0,23; 9,20]	0,02 [-0,07, 0,11]	1,44 [0,25, 8,23]	7,13 [1,52; 33,53]	0,20 [0,07; 0,33]	5,66 [1,35; 23,79]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 9 (10,3)	84 20 (23,8)	87 3 (3,4)	3,23 [0,84, 12,37]	0,07 [-0,01, 0,14]	3,00 [0,84; 10,71]	8,75 [2,49, 30,73]	0,20 [0,10, 0,30]	6,90 [2,13, 22,38]
Nicht Weiß	14 0 (0,00)	11 0 (0,0)	12 1 (8,3)	0,00	-0,08 [-0,24; 0,07]	0,00	0,00	-0,08 [-0,24, 0,07]	0,00

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 9 (14,8)	63 14 (22,2)	64 3 (4,7)	3,52 [0,91; 13,68]	0,10 [-0,00; 0,20]	3,15 [0,89; 11,08]	5,81 [1,58; 21,37]	0,18 [0,06; 0,29]	4,74 [1,43; 15,70]
Nordamerika	23 0 (0,0)	23 6 (26,1)	25 1 (4,0)	0,00	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,00	8,47 [0,93; 76,93]	0,22 [0,03; 0,42]	6,52 [0,85; 50,15]
Asien-Pazifik									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-344: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 3 (2,2)	129 9 (7,0)	140 6 (4,3)	0,50 [0,12; 2,04]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,51 [0,13; 2,00]	1,68 [0,58; 4,84]	0,03 [-0,03; 0,08]	1,63 [0,60; 4,45]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 0 (0,0)	6 0 (0,0)	8 2 (25,0)	0,00	-0,25 [-0,55; 0,05]	0,00	0,00	-0,25 [-0,55; 0,05]	0,00
≥18 Jahre	129 3 (2,3)	123 9 (7,3)	132 4 (3,0)	0,76 [0,17; 3,47]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,77 [0,18; 3,36]	2,53 [0,76, 8,43]	0,04 [-0,01; 0,10]	2,41 [0,76; 7,64]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1657								
Männer	70 1 (1,4)	54 2 (3,7)	74 5 (6,8)	0,20 [0,02: 1,76]	-0,05 [-0,12; 0,01]	0,21 [0,03; 1,77]	0,53 [0,10; 2,84]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,55 [0,11; 2,72]
Frauen	67 2 (3,0)	75 7 (9,3)	66 1 (1,5)	2,00 [0,18; 22,60]	0,01 [-0,04; 0,06]	1,97 [0,18; 21,21]	6,69 [0,80; 55,90]	0,08 [0,01; 0,15]	6,16 [0,78; 48,77]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7995								
Weiß	81 2 (2,5)	87 5 (5,7)	95 4 (4,2)	0,58 [0,10, 3,23]	-0,02 [-0,07, 0,04]	0,59 [0,11, 3,12]	1,39 [0,36, 5,34]	0,02 [-0,05; 0,08]	1,36 [0,38, 4,92]
Nicht Weiß	56 1 (1,8)	42 4 (9,5)	45 2 (4,4)	0,39 [0,03, 4,46]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,40 [0,04, 4,29]	2,26 [0,39, 13,06]	0,05 [-0,06, 0,16]	2,14 [0,41; 11,10]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,7364								
Europa	73 2 (2,7)	80 4 (5,0)	83 3 (3,6)	0,75 [0,12; 4,62]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,76 [0,13; 4,41]	1,40 [0,30; 6,48]	0,01 [-0,05; 0,08]	1,38 [0,32; 5,99]
Asien - Pazifik	51 1 (2,0)	40 4 (10,0)	44 2 (4,5)	0,42 [0,04; 4,80]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,43 [0,04, 4,60]	2,33 [0,40; 13,49]	0,05 [-0,06; 0,17]	2,20 [0,43; 11,37]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-345: Ergebnisse für die Subgruppen für für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 26 (7,9)	329 17 (5,2)	1,57 [0,84; 2,96]	0,03 [-0,01; 0,07]	1,53 [0,85; 2,76]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,1565				
<18 Jahre	26 1 (3,8)	27 3 (11,1)	0,32 [0,03; 3,29]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,35 [0,04; 3,12]
≥18 Jahre	303 25 (8,3)	302 14 (4,6)	1,85 [0,94; 3,63]	0,04 [-0,00; 0,08]	1,78 [0,94, 3,36]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8641				
Männer	153 10 (6,5)	174 8 (4,6)	1,45 [0,56; 3,78]	0,02 [-0,03; 0,07]	1,42 [0,58, 3,51]
Frauen	176 16 (9,1)	155 9 (5,8)	1,62 [0,70; 3,78]	0,03 [-0,02, 0,09]	1,56 [0,71, 3,44]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1544				
Weiß	262 22 (8,4)	258 11 (4,3)	2,06 [0,98; 4,34]	0,04 [-0,00, 0,08]	1,97 [0,98; 3,98]
Nicht Weiß	67 4 (6,0)	71 6 (8,5)	0,69 [0,19, 2,55]	-0,02 [-0,11, 0,06]	0,71 [0,21, 2,39]

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

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,4890				
Europa	141 13 (9,2)	147 6 (4,1)	2,39 [0,88; 6,47]	0,05 [-0,01; 0,11]	2,26 [0,88; 5,78]
Nordamerika	81 5 (6,2)	85 7 (8,2)	0,73 [0,22; 2,41]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,75 [0,25; 2,27]
Zentral- und Südamerika	41 3 (7,3)	30 1 (3,3)	2,29 [0,23; 23,16]	0,04 [-0,06; 0,14]	2,20 [0,24; 20,08]
Asien - Pazifik	50 4 (8,0)	48 2 (4,2)	2,00 [0,35; 11,46]	0,04 [-0,06; 0,13]	1,92 [0,37; 10,00]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

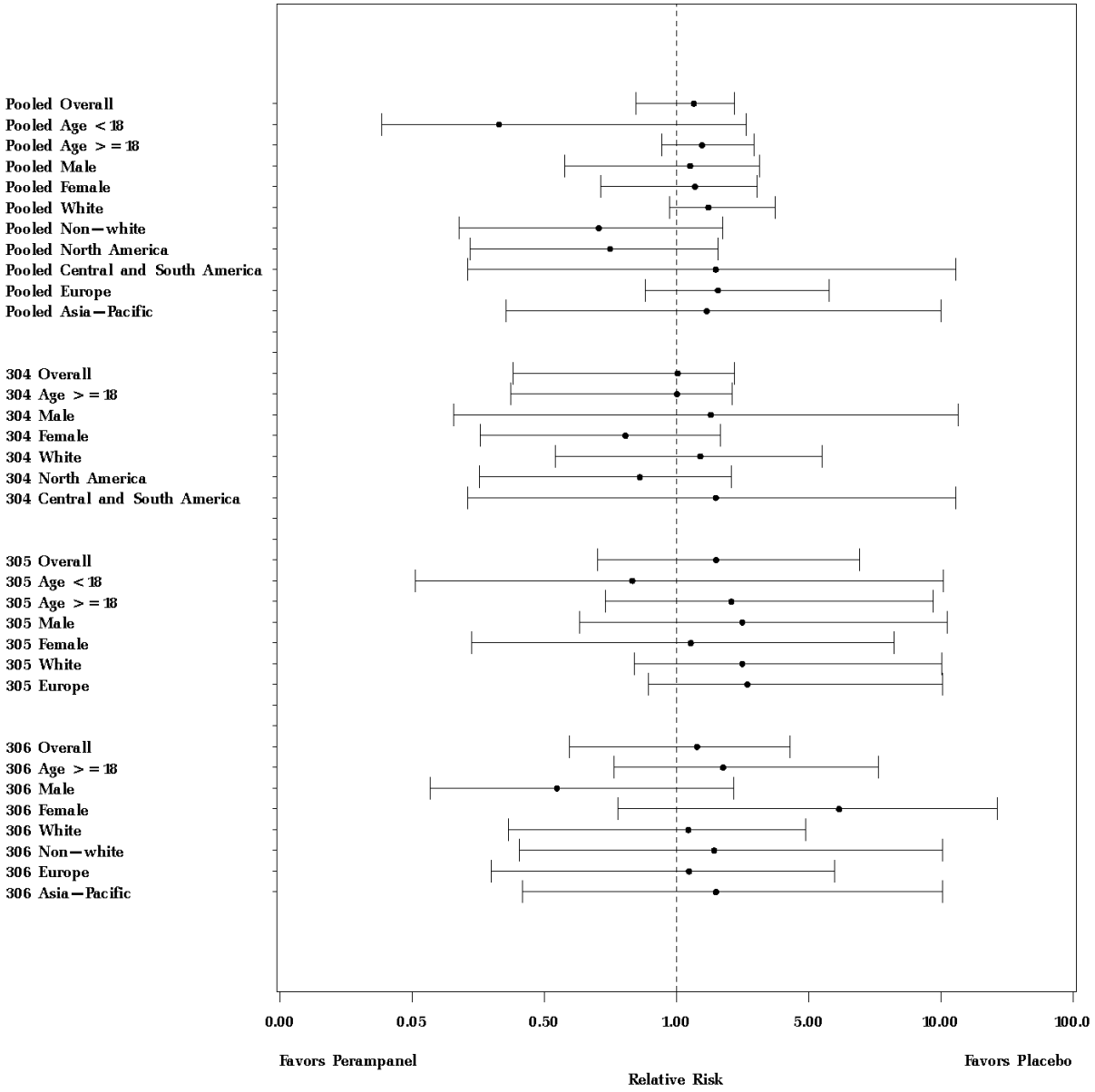

Abbildung 116: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in Strata der Subgruppe mit Hinweis auf Interaktion sind nicht gleichgerichtet, so dass das Ergebnis, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, für eine qualitative Interaktion sprechen kann. Es ist aber zu beachten, dass der Anteil an Patienten, für die ein UE das zum Studienabbruch führte berichtet wurde, sehr niedrig ist und aus dem

Grund die Unterschiede zwischen den Strata zufallsbedingt sein könnten. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und der Behandlung konnte weder in einer der weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-346: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,2366	0,6457	0,8164	0,7389
Geschlecht	0,1607[a]	0,6541	0,5935	0,2690
Herkunft	0,9238	0,8675	0,6194	0,4827
Region	0,6378		0,2581	0,5938

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Schwindel ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppe Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-347: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 304									
Alle Patienten	133 50 (37,6)	134 51 (38,1)	121 12 (9,9)	5,47 [2,74; 10,93]	0,28 [0,18; 0,37]	3,79 [2,12; 6,77]	5,58 [2,80; 11,13]	0,28 [0,18; 0,38]	3,84 [12,15; 6,85]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,2366								
<18 Jahre	15 4 (26,7)	10 1 (10,0)	14 2 (14,3)	2,18 [0,33; 14,36]	0,12 [-0,17; 0,41]	1,87 [0,40; 8,65]	0,67 [0,05; 8,55]	-0,04 [-0,30; 0,22]	0,70 [0,07; 6,70]
≥18 Jahre	118 46 (39,0)	124 50 (40,3)	107 10 (9,3)	6,20 [2,93; 13,10]	0,30 [0,19; 0,40]	4,17 [2,22; 7,85]	6,55 [3,12; 13,78]	0,31 [0,21; 0,41]	4,31 [2,30; 8,08]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1607								
Männer	65 15 (23,1)	69 23 (33,3)	54 5 (9,3)	2,94 [0,99; 8,71]	0,14 [0,01; 0,27]	2,49 [0,97; 6,42]	4,90 [1,72; 13,97]	0,24 [0,11; 0,38]	3,60 [1,46; 8,85]
Frauen	68 35 (51,5)	65 28 (43,1)	67 7 (10,4)	9,09 [3,64; 22,72]	0,41 [0,27; 0,55]	4,93 [2,36; 10,31]	6,49 [2,57; 16,34]	0,33 [0,19; 0,47]	4,12 [1,94; 8,77]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9238								
Weiß	115 42 (36,5)	116 44 (37,9)	103 10 (9,7)	5,35 [2,52; 11,38]	0,27 [0,16; 0,37]	3,76 [1,99; 7,11]	5,68 [2,68; 12,06]	0,28 [0,18; 0,39]	3,91 [2,07; 7,36]
Nicht Weiß	18 8 (44,4)	18 7 (38,9)	18 2 (11,1)	6,40 [1,12; 36,44]	0,33 [0,06; 0,60]	4,00 [0,98; 16,30]	5,09 [0,89; 29,27]	0,28 [0,01, 0,55]	3,50 [0,84; 14,61]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,6378								
Nordamerika	74 30 (40,5)	81 31 (38,3)	73 9 (12,3)	4,85 [2,10; 11,21]	0,28 [0,15; 0,42]	3,29 [1,68; 6,43]	4,41 [1,92; 10,10]	0,26 [0,13; 0,39]	3,10 [1,59; 6,07]
Zentral- und Südamerika	59 20 (33,9)	53 20 (37,7)	48 3 (6,3)	7,69 [2,12; 27,86]	0,28 [0,14; 0,42]	5,42 [1,71; 17,17]	9,09 [2,49; 33,16]	0,31 [0,17; 0,46]	6,04 [1,91; 19,05]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-348: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 305									
Alle Patienten	129 42 (32,6)	121 58 (47,9)	136 10 (7,4)	6,08 [2,90; 12,77]	0,25 [0,16; 0,34]	4,43 [2,32; 8,45]	11,60 [5,56; 24,22]	0,41 [0,31; 0,51]	6,52 [3,49; 12,18]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,6457								
<18 Jahre	17 5 (29,4)	10 4 (40,0)	17 2 (11,8)	3,13 [0,51; 19,04]	0,18 [-0,09; 0,44]	2,50 [0,56; 11,16]	5,00 [0,72; 34,92]	0,28 [-0,06; 0,62]	3,40 [0,75; 15,34]
≥18 Jahre	112 37 (33,0)	111 54 (48,6)	119 8 (6,7)	6,85 [3,02; 15,52]	0,26 [0,17; 0,36]	4,91 [2,39; 10,09]	13,14 [5,86; 29,50]	0,42 [0,32; 0,52]	7,24 [3,61; 14,51]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6541								
Männer	65 22 (33,8)	50 25 (50,0)	71 4 (5,6)	8,57 [2,76; 26,58]	0,28 [0,16; 0,41]	6,01 [2,19; 16,51]	16,75 [5,30; 52,96]	0,44 [0,30; 0,59]	8,88 [3,29; 23,92]
Frauen	64 20 (31,3)	71 33 (46,5)	65 6 (9,2)	4,47 [1,66; 12,06]	0,22 [0,09; 0,35]	3,39 [1,45; 7,88]	8,54 [3,27; 22,32]	0,37 [0,24; 0,51]	5,04 [2,26; 11,23]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,8675								
Weiß	107 40 (37,4)	100 53 (53,0)	115 10 (8,7)	6,27 [2,94; 13,37]	0,29 [0,18; 0,39]	4,30 [2,26; 8,16]	11,84 [5,55; 25,27]	0,44 [0,33; 0,55]	6,10 [3,28; 11,33]
Nicht Weiß	22 2 (9,1)	21 5 (23,8)	21 0 (0,0)		0,09 [-0,03; 0,21]			0,24 [0,06; 0,42]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 29 (38,2)	75 43 (57,3)	87 6 (6,9)	8,33 [3,22; 21,53]	0,31 [0,19; 0,43]	5,53 [2,43; 12,61]	18,14 [7,04; 46,77]	0,50 [0,38; 0,63]	8,31 [3,75; 18,43]
Nordamerika	31 10 (32,3)	27 12 (44,4)	33 4 (12,1)	3,45 [0,95; 12,52]	0,20 [0,00; 0,40]	2,66 [0,93; 7,61]	5,80 [1,59; 21,11]	0,32 [0,11; 0,54]	3,67 [1,33; 10,08]
Asien-Pazifik	14 1 (7,1)	14 3 (21,4)	10 0 (0,0)		0,07 [-0,06; 0,21]			0,21 [0,00; 0,43]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-349: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 306									
Alle Patienten	172 28 (16,3)	169 45 (26,6)	185 18 (9,7)	1,80 [0,96; 3,40]	0,07 [-0,00; 0,14]	1,67 [0,96; 2,91]	3,37 [1,86; 6,10]	0,17 [0,09; 0,25]	2,74 [1,65; 4,54]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8164								
<18 Jahre	13 1 (7,7)	12 3 (25,0)	14 0 (0,0)		0,08 [-0,07; 0,22]			0,25 [0,01; 0,50]	
≥18 Jahre	159 27 (17,0)	157 42 (26,8)	171 18 (10,5)	1,74 [0,92; 3,30]	0,06 [-0,01; 0,14]	1,61 [0,93; 2,81]	3,10 [1,70; 5,67]	0,16 [0,08; 0,25]	2,54 [1,53; 4,22]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5935								
Männer	88 14 (15,9)	77 19 (24,7)	95 11 (11,6)	1,44 [0,62; 3,38]	0,04 [-0,06; 014]	1,37 [0,66; 2,86]	2,50 [1,11; 5,65]	0,13 [0,02; 0,25]	2,13 [1,08; 4,20]
Frauen	84 14 (16,7)	92 26 (28,3)	90 7 (7,8)	2,37 [0,91; 6,20]	0,09 [-0,01; 0,19]	2,14 [0,91; 5,05]	4,67 [1,91; 11,43]	0,20 [0,10; 0,31]	3,63 [1,66; 7,95]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6194								
Weiß	105 11 (10,5)	116 27 (23,3)	119 9 (7,6)	1,43 [0,57; 3,60]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,39 [0,60; 3,21]	3,71 [1,66; 8,29]	0,16 [0,07; 0,25]	3,08 [1,51; 6,26]
Nicht Weiß	67 17 (25,4)	53 18 (34,0)	66 9 (13,6)	2,15 [0,88; 5,26]	0,12 [-0,02; 0,25]	1,86 [0,89; 3,87]	3,26 [1,32; 8,04]	0,20 [0,05; 0,36]	2,49 [1,22; 5,09]

Region	Interaktions-p-Wert=0,2581								
Europa	95 6 (6,3)	105 24 (22,9)	105 7 (6,7)	0,94 [0,31; 2,91]	0,00 [-0,07; 0,06]	0,95 [0,33; 2,72]	4,15 [1,70; 10,12]	0,16 [0,07; 0,26]	3,43 [1,54; 7,61]
Asien - Pazifik	62 16 (25,8)	51 18 (35,3)	65 9 (13,8)	2,16 [0,88; 5,35]	0,12 [-0,02; 0,26]	1,86 [0,89; 3,90]	3,39 [1,37; 8,42]	0,21 [0,06; 0,37]	2,55 [1,25; 5,19]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-350: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 137 (31,8)	442 40 (9,0)	4,68 [3,19; 6,87]	0,23 [0,18; 0,28]	3,51 [2,53; 4,87]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7389				
<18 Jahre	44 12 (27,3)	45 4 (8,9)	3,84 [1,13; 13,05]	0,18 [0,03; 0,34]	3,07 [1,07; 8,79]
≥18 Jahre	387 125 (32,3)	397 36 (9,1)	4,78 [3,20; 7,16]	0,23 [0,18; 0,29]	3,56 [2,53; 5,02]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2690				
Männer	207 56 (27,1)	220 20 (9,1)	3,71 [2,13; 6,44]	0,18 [0,11; 0,25]	2,98 [1,85; 4,78]
Frauen	224 81 (36,2)	222 20 (9,0)	5,72 [3,35; 9,76]	0,27 [0,20;0,34]	4,01 [2,55; 6,31]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4827				
Weiß	338 109 (32,2)	337 29 (8,6)	5,06 [3,24; 7,88]	0,24 [0,18; 0,29]	3,75 [2,56; 5,48]
Nicht Weiß	93 28 (30,1)	105 11 (10,5)	3,68 [1,71; 7,92]	0,20 [0,09; 0,31]	2,87 [1,52; 5,45]

Region	Interaktions-p-Wert=0,5938				
Europa	181 53 (29,3)	192 13 (6,8)	5,70 [2,98; 10,90]	0,23 [0,15; 0,30]	4,32 [2,44; 7,66]
Nordamerika	105 40 (38,1)	106 13 (12,3)	4,40 [2,18; 8,88]	0,26 [0,15; 0,37]	3,11 [1,77; 5,46]
Zentral- und Südamerika	59 20 (33,9)	48 3 (6,3)	7,69 [2,12; 27,86]	0,28 [0,14; 0,42]	5,42 [1,71; 17,17]
Asien - Pazifik	65 19 (29,2)	75 9 (12,0)	3,03 [1,26; 7,29]	0,17 [0,04; 0,31]	2,44 [1,19; 5,01]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

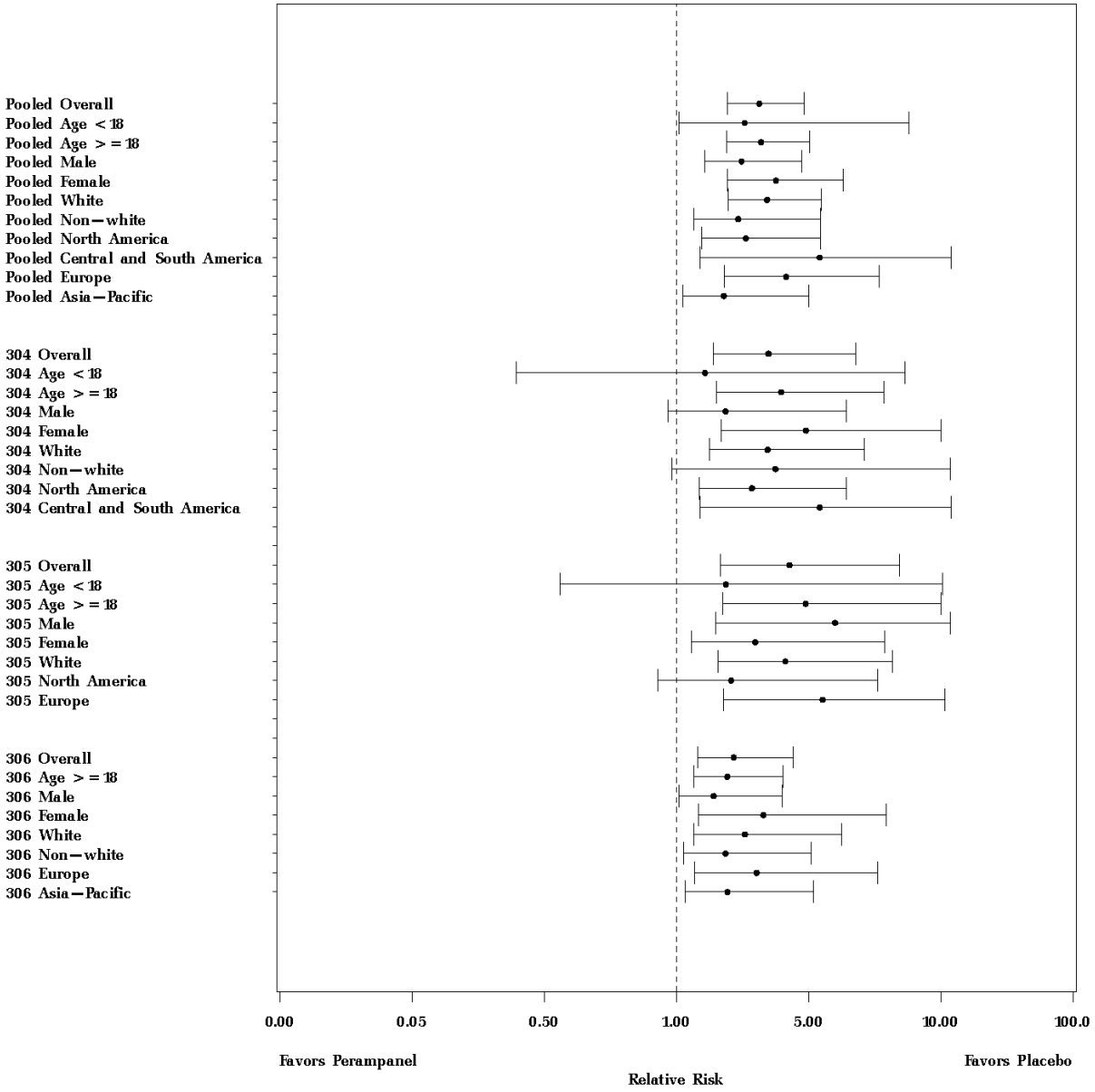

Abbildung 117: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in den Strata der Subgruppe mit einem Hinweis auf Interaktion sind gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und der Behandlung konnte weder in einer der weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-351: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,2247	0,0903[a]		0,1944
Geschlecht	0,1771[a]	0,9877	0,2379	0,0821
Herkunft	0,7148		0,4971	0,3572
Region	0,4146		0,3543	0,5263

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Schwindel ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Geschlecht (in Studie 304) und Alter (in Studie 305). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in Studie 306), Herkunft und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-352: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 36 (36,4)	105 39 (37,1)	90 10 (11,1)	4,57 [2,11; 9,92]	0,25 [0,14; 0,37]	3,27 [1,73; 6,21]	4,73 [2,19; 10,18]	0,26 [0,15; 0,37]	3,34 [1,77; 6,31]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,2247								
<18 Jahre	8 2 (25,0)	7 1 (14,3)	9 2 (22,2)	1,17 [0,12; 10,99]	0,03 [-0,38; 0,43]	1,13 [0,20; 6,24]	0,58 [0,04; 8,15]	-0,08 [-0,45; 0,30]	0,64 [0,07; 5,73]
≥18 Jahre	91 34 (37,4)	98 38 (38,8)	81 8 (9,9)	5,44 [2,34; 12,66]	0,27 [0,16; 0,39]	3,78 [1,86; 7,69]	5,78 [2,51; 13,33]	0,29 [0,17; 0,41]	3,93 [1,94; 7,93]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1771								
Männer	47 9 (19,1)	56 17 (30,4)	48 5 (10,4)	2,04 [0,63; 6,61]	0,09 [-0,05; 0,23]	1,84 [0,67; 5,08]	3,75 [1,26; 11,12]	0,20 [0,05; 0,35]	2,91 [1,16; 7,31]
Frauen	52 27 (51,9)	49 22 (44,9)	42 5 (11,9)	7,99 [2,71; 23,55]	0,40 [0,23; 0,57]	4,36 [1,84; 10,34]	6,03 [2,03; 17,94]	0,33 [0,16; 0,50]	3,77 [1,57; 9,09]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7148								
Weiß	88 30 (34,1)	90 33 (36,7)	76 8 (10,5)	4,40 [1,87; 10,34]	0,24 [0,11; 0,36]	3,24 [1,58; 6,63]	4,92 [2,11; 11,50]	0,26 [0,14; 0,38]	3,48 [1,71; 7,08]
Nicht Weiß	11 6 (54,5)	15 6 (40,0)	14 2 (14,3)	7,20 [1,07; 48,64]	0,40 [0,06; 0,75]	3,82 [0,95; 15,36]	4,00 [0,65; 24,66]	0,26 [-0,05; 0,57]	2,80 [0,67; 11,64]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,4146								
Nordamerika	58 24 (41,4)	67 24 (35,8)	60 8 (13,3)	4,59 [1,85; 11,39]	0,28 [0,13; 0,43]	3,10 [1,52; 6,34]	3,63 [1,48; 8,89]	0,22 [0,08; 0,37]	2,69 [1,31; 5,52]
Zentral- und Südamerika	41 12 (29,3)	38 15 (39,5)	30 2 (6,7)	5,79 [1,19; 28,25]	0,23 [0,06; 0,39]	4,39 [1,06; 18,18]	9,13 [1,89; 44,11]	0,33 [0,15; 0,51]	5,92 [1,47; 23,91]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-353: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 29 (28,7)	95 47 (49,5)	99 7 (7,1)	5,29 [2,19; 2,78]	0,22 [0,11; 0,32]	4,06 [1,87; 8,84]	12,87 [5,41; 30,64]	0,42 [0,31; 0,54]	7,00 [3,33; 14,70]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,0903								
<18 Jahre	12 3 (25,0)	6 1 (16,7)	10 2 (20,0)	1,33 [0,18; 10,12]	0,05 [-0,30; 0,40]	1,25 [0,26; 6,07]	0,80 [0,06; 11,30]	-0,03 [-0,42; 0,35]	0,83 [0,09; 7,35]
≥18 Jahre	89 26 (29,2)	89 46 (51,7)	89 5 (5,6)	6,93 [2,52; 19,06]	0,24 [0,13; 0,34]	5,20 [2,09; 12,93]	17,97 [6,66; 48,53]	0,46 [0,35; 0,57]	9,20 [3,84; 22,07]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9877								
Männer	52 16 (30,8)	41 22 (53,7)	52 4 (7,7)	5,33 [1,64; 17,32]	0,23 [0,09; 0,38]	4,00 [1,43; 11,16]	13,89 [4,23; 45,69]	0,46 [0,29; 0,63]	6,98 [2,61; 18,65]
Frauen	49 13 (26,5)	54 25 (46,3)	47 3 (6,4)	5,30 [1,40; 20,03]	0,20 [0,06; 0,34]	4,16 [1,26; 13,66]	12,64 [3,49; 45,75]	0,40 [0,25; 0,55]	7,25 [2,34; 22,50]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 28 (32,2)	84 45 (53,6)	87 7 (8,0)	5,42 [2,22; 13,26]	0,24 [0,13; 0,35]	4,00 [1,85; 8,67]	13,19 [5,45; 31,91]	0,46 [0,33; 0,58]	6,66 [3,18; 13,92]
Nicht Weiß	14 1 (7,1)	11 2 (18,2)	12 0 (0,0)		0,07 [-0,06; 0,21]			0,18 [-0,05; 0,41]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 21 (34,4)	63 38 (60,3)	64 4 (6,3)	7,88 [2,51; 24,66]	0,28 [0,15; 0,41]	5,51 [2,01; 15,12]	22,80 [7,36; 70,65]	0,54 [0,41; 0,68]	9,65 [3,66; 25,45]
Nordamerika	23 5 (21,7)	23 8 (34,8)	25 3 (12,0)	2,04 [0,43; 9,70]	0,10 [-0,11; 0,31]	1,81 [0,49; 6,74]	3,91 [0,89; 17,19]	0,23 [0,00; 0,46]	2,90 [0,87; 9,62]
Asien-Pazifik	10 1 (10,0)	7 1 (14,3)	4 0 (0,0)		0,10 [-0,09; 0,29]			0,14 [-0,12; 0,40]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-354: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 23 (16,8)	129 35 (27,1)	140 14 (10,0)	1,82 [0,89; 3,70]	0,07 [-0,01; 0,15]	1,68 [0,90; 3,12]	3,35 [1,71; 6,58]	0,17 [0,08; 0,26]	2,71 [1,53; 4,81]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 1 (12,5)	6 1 (16,7)	8 0 (0,0)		0,13 [-0,10; 0,35]			0,17 [-0,13; 0,46]	
≥18 Jahre	129 22 (17,1)	123 34 (27,6)	132 14 (10,6)	1,73 [0,84; 3,56]	0,06 [-0,02; 0,15]	1,61 [0,86; 3,00]	3,22 [1,63; 6,36]	0,17 [0,08; 0,27]	2,61 [1,47; 4,62]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2379								
Männer	70 14 (20,0)	54 12 (22,2)	74 9 (12,2)	1,81 [0,73; 4,49]	0,08 [-0,04; 0,20]	1,64 [0,76; 3,56]	2,06 [0,80; 5,32]	0,10 [-0,03; 0,23]	1,83 [0,83; 4,03]
Frauen	67 9 (13,4)	75 23 (30,7)	66 5 (7,6)	1,89 [0,60; 5,98]	0,06 [-0,05; 0,16]	1,77 [0,63; 5,01]	5,40 [1,92; 15,20]	0,23 [0,11; 0,35]	4,05 [1,63; 10,04]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,4971								
Weiß	81 9 (11,1)	87 22 (25,3)	95 7 (7,4)	1,57 [0,56; 4,43]	0,04 [-0,05; 0,12]	1,51 [0,59; 3,87]	4,25 [1,71; 10,56]	0,18 [0,07; 0,28]	3,43 [1,54; 7,63]
Nicht Weiß	56 14 (25,0)	42 13 (31,0)	45 7 (15,6)	1,81 [0,66; 4,96]	0,09 [-0,06; 0,25]	1,61 [0,71; 3,64]	2,43 [0,86; 6,87]	0,15 [-0,02; 0,33]	1,99 [0,88; 4,50]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,3543								
Europa	73 6 (8,2)	80 20 (25,0)	83 6 (7,2)	1,15 [0,35; 3,73]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,14 [0,38; 3,37]	4,28 [1,62; 11,32]	0,18 [0,07; 0,29]	3,46 [1,46; 8,17]
Asien - Pazifik	51 13 (25,5)	40 13 (32,5)	44 7 (15,9)	1,81 [0,65; 5,04]	0,10 [-0,07; 0,26]	1,60 [0,70; 3,66]	2,54 [0,90; 7,23]	0,17 [-0,02; 0,35]	2,04 [0,91; 4,61]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-355: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 100 (30,4)	329 31 (9,4)	4,20 [2,71; 6,51]	0,21 [0,15; 0,27]	3,23 [2,22; 4,68]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,1944				
<18 Jahre	26 6 (23,1)	27 4 (14,8)	1,73 [0,43; 6,99]	0,08 [-0,13; 0,29]	1,56 [0,50; 4,89]
≥18 Jahre	303 94 (31,0)	302 27 (8,9)	4,58 [2,88; 7,29]	0,22 [0,16; 0,28]	3,47 [2,33; 5,16]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0821				
Männer	153 37 (24,2)	174 18 (10,3)	2,76 [1,50; 5,10]	0,14 [0,06; 0,22]	2,34 [1,39; 3,93]
Frauen	176 63 (35,8)	155 13 (8,4)	6,09 [3,19; 11,62]	0,27 [0,19; 0,36]	4,27 [2,45; 7,45]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3572				
Weiß	262 80 (30,5)	258 22 (8,5)	4,72 [2,83; 7,85]	0,22 [0,15; 0,29]	3,58 [2,31; 5,56]
Nicht Weiß	67 20 (29,9)	71 9 (12,7)	2,93 [1,22; 7,02]	0,17 [0,04; 0,31]	2,35 [1,16; 4,80]
Region	Interaktions-p-Wert=0,5263				
Europa	141 41 (29,1)	147 10 (6,8)	5,62 [2,69; 11,75]	0,22 [0,14;0,31]	4,27 [2,23; 8,20]
Nordamerika	81 29 (35,8)	85 11 (12,9)	3,75 [1,72; 8,18]	0,23 [0,10; 0,36]	2,77 [1,48; 5,16]
Zentral- und Südamerika	41 12 (29,3)	30 2 (6,7)	5,79 [1,19; 28,25]	0,23 [0,06; 0,39]	4,39 [1,06; 18,18]
Asien - Pazifik	50 14 (28,00)	48 7 (14,6)	2,28 [0,83; 6,26]	0,13 [-0,03; 0,29]	1,92 [0,85; 4,34]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

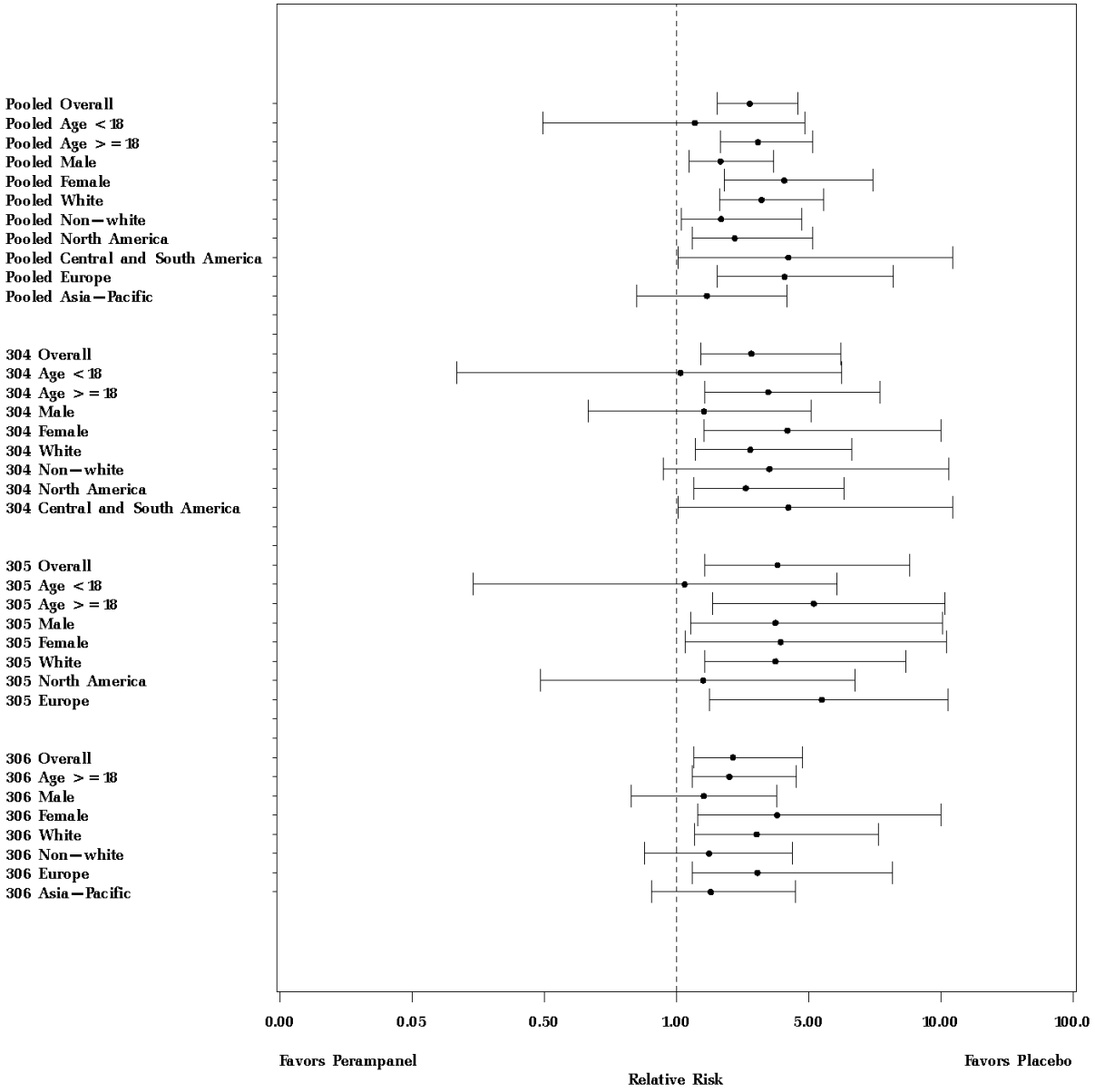

Abbildung 118: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in den Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Bei der Subgruppe Alter (Studie 305) in Perampanel-Dosierung 12mg/Tag spricht die Lage der Schätzer für einen qualitativen Unterschied. In diesem Fall liegt wegen der geringen Fallzahl im Stratum „<18 Jahre“ die Vermutung nahe, dass der Hinweis auf Interaktion zufallsbedingt ist. Ein Hinweis auf

Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht bzw. Alter und Behandlung konnte weder in einer der weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-356: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,8469			0,9268
Geschlecht	0,5255	0,0136[a]	0,7586	0,8841
Herkunft	0,9106	0,3410	0,7580	0,8742
Region	0,0519[a]		0,8610	0,1331

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz ergab sich ein Hinweis auf Interaktion ergab sich für die Subgruppen Geschlecht (in Studien 305) und Region (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 305 und 306) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-357: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 304									
Alle Patienten	133 24 (18,0)	134 23 (17,2)	121 16 (13,2)	1,44 [0,73; 2,87]	0,05 [-0,04; 0,14]	1,36 [0,76; 2,44]	1,36 [0,68; 2,72]	0,04 [-0,05; 0,13]	1,30 [0,72; 2,34]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,8469								
<18 Jahre	15 3 (20,0)	10 2 (20,0)	14 3 (21,4)	0,92 [0,15; 5,53]	-0,01 [-0,31; 0,28]	0,93 [0,22; 3,88]	0,92 [0,12; 6,83]	-0,01 [-0,34; 0,31]	0,93 [0,19; 4,60]
≥18 Jahre	118 21 (17,8)	124 21 (16,9)	107 13 (12,1)	1,57 [0,74; 3,31]	0,06 [-0,04; 0,15]	1,46 [0,77; 2,78]	1,47 [0,70; 3,11]	0,05 [-0,04; 0,14]	1,39 [0,73; 2,65]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,5255								
Männer	65 14 (21,5)	69 12 (17,4)	54 10 (18,5)	1,21 [0,49; 2,99]	0,03 [-0,11; 0,17]	1,16 [0,56; 2,41]	0,93 [0,37; 2,34]	-0,01 [-0,15; 0,13]	0,94 [0,44; 2,01]
Frauen	68 10 (14,7)	65 11 (16,9)	67 6 (9,0)	1,75 [0,60; 5,13]	0,06 [-0,05; 0,17]	1,64 [0,63; 4,26]	2,07 [0,72; 5,98]	0,08 [-0,03; 0,19]	1,89 [0,74; 4,81]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9106								
Weiß	115 20 (17,4)	116 20 (17,2)	103 13 (12,6)	1,46 [0,68; 3,10]	0,05 [-0,05; 0,14]	1,38 [0,72; 2,63]	1,44 [0,68; 3,07]	0,05 [-0,05; 0,14]	1,37 [0,72; 2,61]
Nicht Weiß	18 4 (22,2)	18 3 (16,7)	18 3 (16,7)	1,43 [0,27; 7,55]	0,06 [-0,20; 0,31]	1,33 [0,35; 5,13]	1,00 [0,17; 5,77]	0,00 [-0,24; 0,24]	1,00 [0,23; 4,31]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,0519								
Nordamerika	74 13 (17,6)	81 8 (9,9)	73 11 (15,1)	1,20 [0,50; 2,89]	0,02 [-0,09; 0,14]	1,17 [0,56; 2,43]	0,62 [0,23; 1,63]	-0,05 [-0,16; 0,05]	0,66 [0,28; 1,54]
Zentral- und Südamerika	59 11 (18,6)	53 15 (28,3)	48 5 (10,4)	1,97 [0,63; 6,13]	0,08 [-0,05; 0,21]	1,79 [0,67; 4,80]	3,39 [1,13; 10,22]	0,18 [0,03; 0,33]	2,72 [1,07; 6,91]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-358: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 305									
Alle Patienten	129 16 (12,4)	121 22 (18,2)	136 4 (2,9)	4,67 [1,52; 14,38]	0,09 [0,03; 0,16]	4,22 [1,45; 12,28]	7,33 [2,45; 21,96]	0,15 [0,08; 0,23]	6,18; [2,19; 17,43]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	17 2 (11,8)	10 3 (30,0)	17 0 (0,0)		0,12 [-0,04; 0,27]			0,30 [0,02; 0,58]	
≥18 Jahre	112 14 (12,5)	111 19 (17,1)	119 4 (3,4)	4,11 [1,31;12,89]	0,09 [0,02; 0,16]	3,72 [1,26; 10,96]	5,94 [1,95; 18,06]	0,14 [0,06; 0,21]	5,09 [1,79; 14,50]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0136								
Männer	65 12 (18,5)	50 5 (10,0)	71 1 (1,4)	15,85 [2,00; 125,72]	0,17 [0,07; 0,27]	13,11 [1,75; 98,03]	7,78 [0,88; 68,77]	0,09 [0,00; 0,17]	7,10 [0,86; 58,93]
Frauen	64 4 (6,3)	71 17 (23,9)	65 3 (4,6)	1,38 [0,30; 6,42]	0,02 [-0,06; 0,09]	1,35 [0,32; 5,81]	6,51 [1,81; 23,41]	0,19 [0,08; 0,30]	5,19 [1,59; 16,89]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3410								
Weiß	107 14 (13,1)	100 21 (21,0)	115 3 (2,6)	5,62 [1,57; 20,15]	0,10 [0,03; 0,17]	5,02 [1,48; 16,97]	9,92 [2,86; 34,41]	0,18 [0,10; 0,27]	8,05 [2,47; 26,19]
Nicht Weiß	22 2 (9,1)	21 1 (4,8)	21 1 (4,8)	2,00 [0,17; 23,86]	0,04 [-0,11; 0,19]	1,91 [0,19; 19,52]	1,00 [0,06; 17,12]	0,00 [-0,13; 0,13)	1,00 [0,07; 14,95]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 10 (13,2)	75 15 (20,0)	87 0 (0,0)		0,13 [0,06; 0,21]			0,20 [0,11; 0,29]	
Nordamerika	31 4 (12,9)	27 5 (18,5)	33 2 (6,1)	2,30 [0,39;13,54]	0,07 [-0,07; 0,21]	2,13 [0,42; 10,81]	3,52 [0,63; 19,84]	0,12 [-0,04; 0,29]	3,06 [0,64; 14,53]
Asien-Pazifik	14 1 (7,1)		10 0 (0,0)		0,07 [-0,06; 0,21]				

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-359: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 306									
Alle Patienten	172 16 (9,3)	169 27 (16,0)	185 12 (6,5)	1,48 [0,68; 3,22]	0,03 [-0,03; 0,08]	1,43 [0,70; 2,94]	2,74 [1,34; 5,61]	0,09 [0,03; 0,16]	2,46 [1,29; 4,70]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	13 1 (7,7)	12 1 (8,3)	14 0 (0,0)		0,08 [-0,07; 0,22]			0,08 [-0,07; 0,24]	
≥18 Jahre	159 15 (9,4)	157 26 (16,6)	171 12 (7,0)	1,38 [0,63; 3,05]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,34 [0,65; 2,78]	2,63 [1,28; 5,41]	0,10 [0,03; 0,17]	2,36 [1,23; 4,52]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7586								
Männer	88 9 (10,2)	77 13 (16,9)	95 8 (8,42)	1,24 [0,46; 3,37]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,21 [0,49; 3,01]	2,21 [0,86; 5,64]	0,08 [-0,02; 0,19]	2,00 [0,88; 4,59]
Frauen	84 7 (8,3)	92 14 (15,2)	90 4 (4,4)	1,95 [0,55; 6,93]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,88 [0,57; 6,18]	3,86 [1,22;12,22]	0,11 [0,02; 0,19]	3,42 [1,17; 10,01]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7580								
Weiß	105 8 (7,6)	116 17 (14,7)	119 8 (6,7)	1,14 [0,41; 3,16]	0,01 [-0,06; 0,08]	1,13 [0,44; 2,91]	2,38 [0,99; 5,76]	0,08 [0,00; 0,16]	2,18 [0,98; 4,85]
Nicht Weiß	67 8 (11,9)	53 10 (18,9)	66 4 (6,1)	2,10 [0,60; 7,35]	0,06 [-0,04; 0,16]	1,97 [0,62; 6,23]	3,60 [1,06; 12,25]	0,13 [0,01; 0,25]	3,11 [1,03; 9,37]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,8610								
Europa	95 7 (7,4)	105 15 (14,3)	105 5 (4,8)	1,59 [0,49; 5,19]	0,03 [-0,04; 0,09]	1,55 [0,51; 4,71]	3,33 [1,16; 9,54]	0,10 [0,02; 0,17]	3,00 [1,13; 7,96]
Asien - Pazifik	62 8 (12,9)	51 9 (17,6)	65 4 (6,2)	2,26 [0,64; 7,92]	0,07 [-0,03; 0,17]	2,10 [0,66; 6,61]	3,27 [0,94; 11,31]	0,11 [-0,00; 0,23]	2,87 [0,94; 8,78]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-360: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 67 (15,5)	442 32 (7,2)	2,36 [1,51; 3,68]	0,08 [0,04; 0,12]	2,15 [1,44; 3,20]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9268				
<18 Jahre	44 6 (13,6)	45 3 (6,7)	2,21 [0,52; 9,46]	0,07 [-0,06; 0,19]	2,05 [0,55; 7,67]
≥18 Jahre	387 61 (15,8)	397 29 (7,3)	2,37 [1,49; 3,79]	0,08 [0,04; 0,13]	2,16 [1,42; 3,28]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8841				
Männer	207 39 (18,8)	220 19 (8,6)	2,46 [1,37; 4,41]	0,10 [0,04; 0,17]	2,18 [1,30; 3,65]
Frauen	224 28 (12,5)	222 13 (5,9)	2,30 [1,16; 4,56]	0,07 [0,01; 0,12]	2,13 [1,14; 4,01]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,8742				
Weiß	338 51 (15,1)	337 24 (7,1)	2,32 [1,39; 3,86]	0,08 [0,03; 0,13]	2,12 [1,34; 3,36]
Nicht Weiß	93 16 (17,2)	105 8 (7,6)	2,52 [1,02; 6,20]	0,10 [0,00; 0,19]	2,26 [1,01; 5,03]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,1331				
Europa	181 25 (13,8)	192 5 (2,6)	5,99 [2,24; 16,02]	0,11 [0,06; 0,17]	5,30 [2,08; 13,56]
Nordamerika	105 17 (16,2)	106 13 (12,3)	1,38 [0,63; 3,01]	0,04 [-0,05; 0,13]	1,32 [0,68; 2,58]
Zentral- und Südamerika	59 11 (18,6)	48 5 (10,4)	1,97 [0,63; 6,13]	0,08 [-0,05; 0,21]	1,79 [0,67; 4,80]
Asien - Pazifik	65 10 (15,4)	75 4 (5,3)	3,23 [0,96; 10,84]	0,10 [-0,00; 0,20]	2,88 [0,95; 8,76]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

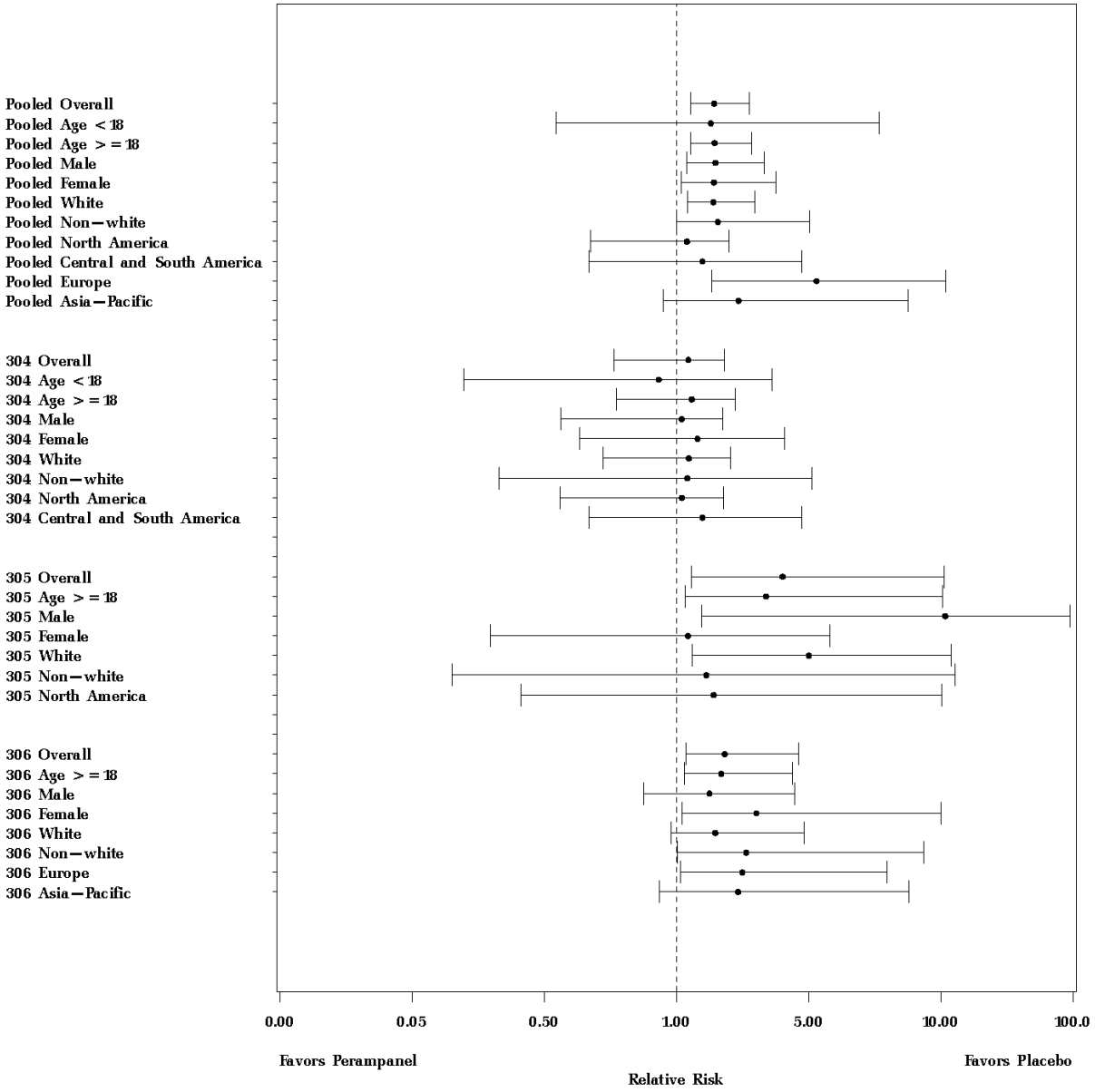

Abbildung 119: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion sind überwiegend gleichgerichtet, so dass, wenn keine zufallsbedingte Interaktion vorliegt, nur eine quantitative nicht aber eine qualitative Interaktion vorliegt. Der Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Region bzw. Geschlecht und Behandlung lässt sich weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse feststellen. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-361: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,1027
Geschlecht	0,3571	0,0265[a]	0,8504	0,7370
Herkunft	0,8978	0,3529	0,7552	0,9090
Region	0,3311		0,8164	0,0873

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Geschlecht (in Studie 305). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305 und 306) und Region (in Studien 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-362: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 17 (17,2)	105 17 (16,2)	90 13 (14,4)	1,23 [0,56; 2,70]	0,03 [-0,08; 0,13]	1,19 [0,61; 2,31]	1,14 [0,52; 2,51]	0,02 [-0,08; 0,12]	1,12 [0,58; 2,18]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 0 (0,0)	7 1 (14,3)	9 3 (33,3)	0,00	-0,33 [-0,64; -0,03]	0,00	0,33 [0,03; 4,19]	-0,19 [-0,59; 0,21]	0,43 [0,06; 3,28]
≥18 Jahre	91 17 (18,7)	98 16 (16,3)	81 10 (12,3)	1,63 [0,70; 3,80]	0,06 [-0,04; 0,17]	1,51 [0,74; 3,11]	1,39 [0,59; 3,25]	0,04 [-0,06; 0,14]	1,32 [0,64; 2,75]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3571								
Männer	47 10 (21,3)	56 9 (16,1)	48 10 (20,8)	1,03 [0,38; 2,75]	0,00 [-0,16; 0,17]	1,02 [0,47; 2,23]	0,73 [0,27; 1,97]	-0,05 [-0,20; 0,10]	0,77 [0,34; 1,74]
Frauen	52 7 (13,5)	49 8 (16,3)	42 3 (7,1)	2,02 [0,49; 8,36]	0,06 [-0,06; 0,18]	1,88 [0,52; 6,85]	2,54 [0,63; 10,26]	0,09 [-0,04; 0,22]	2,29 [0,65; 8,07]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,8978								
Weiß	88 15 (17,0)	90 14 (15,6)	76 10 (13,2)	1,36 [0,57; 3,23]	0,04 [-0,07; 0,15]	1,30 [0,62; 2,71]	1,22 [0,51; 2,92]	0,02 [-0,08; 0,13]	1,18 [0,56; 2,51]
Nicht Weiß	11 2 (18,2)	15 3 (20,0)	14 3 (21,4)	0,81 [0,11; 5,99]	-0,03 [-0,35; 0,28]	0,85 [0,17; 4,23]	0,92 [0,15; 5,53]	-0,01 [-0,31; 0,28]	0,93 [0,22; 3,88]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,3311								
Nordamerika	58 8 (13,8)	67 7 (10,4)	60 9 (15,0)	0,91 [0,32; 2,54]	-0,01 [-0,14; 0,11]	0,92 [0,38; 2,22]	0,66 [0,23; 1,90]	-0,05 [-0,16; 0,07]	0,70 [0,28; 1,76]
Zentral- und Südamerika	41 9 (22,0)	38 10 (26,3)	30 4 (13,3)	1,83 [0,51; 6,62]	0,09 [-0,09; 0,26]	1,65 [0,56; 4,85]	2,32 [0,65; 8,32]	0,13 [-0,06; 0,32]	1,97 [0,69; 5,67]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-363: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 10 (9,9)	95 19 (20,0)	99 3 (3,0)	3,52 [0,94; 13,19]	0,07 [0,00; 0,14]	3,27 [0,93, 11,52]	8,00 [2,28; 28,04]	0,17 [0,08;0,26]	6,60 [2,02; 21,58]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	12 1 (8,3)	6 1 (16,7)	10 0 (0,0)		0,08 [-0,07; 0,24]			0,17 [-0,13; 0,46]	
≥18 Jahre	89 9 (10,1)	89 18 (20,2)	89 3 (3,4)	3,23 [0,84; 12,34]	0,07 [-0,01; 0,14]	3,00 [0,84; 10,72]	7,27 [2,06; 25,67]	0,17 [0,08; 0,26]	6,00 [1,83; 19,65]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0265								
Männer	52 9 (17,3)	41 5 (12,2)	52 1 (1,9)	10,67 [1,30; 87,65]	0,15 [0,04; 0,26]	9,00 [1,18; 68,52]	7,08 [0,79; 63,23]	0,10 [0,00; 0,21]	6,34 [0,77; 52,18]
Frauen	49 1 (2,0)	54 14 (25,9)	47 2 (4,3)	0,47 [0,04; 5,35]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,48 [0,04; 5,11]	7,88 [1,69; 36,79]	0,22 [0,09; 0,35]	6,09 [1,46; 25,44]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3529								
Weiß	87 9 (10,3)	84 18 (21,4)	87 2 (2,3)	4,90 [1,03; 23,40]	0,08 [0,01; 0,15]	4,50 [1,00; 20,23]	11,59 [2,60; 51,73]	0,19 [0,10; 0,28]	9,32 [2,23; 38,94]
Nicht Weiß	14 1 (7,1)	11 1 (9,1)	12 1 (8,3)	0,85 [0,05; 15,16]	-0,01 [-0,22; 0,19]	0,86 [0,06; 12,28]	1,10 [0,06; 20,01]	0,01 [-0,22; 0,24]	1,09 [0,08; 15,41]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 7 (11,5)	63 14 (22,2)	64 0 (0,0)		0,11 [0,03; 0,19]			0,22 [0,12; 0,32]	
Nordamerika	23 1 (4,3)	23 4 (17,4)	25 1 (4,0)	1,09 [0,06; 18,51]	0,00 [-0,11; 0,12]	1,09 [0,07; 16,39]	5,05 [0,52; 49,03]	0,13 [-0,04; 0,31]	4,35 [0,52; 36,11]
Asien-Pazifik	10 1 (10,0)		4 0 (0,0)		0,10 [-0,09; 0,29]				

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-364: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 15 (10,9)	129 23 (17,8)	140 10 (7,1)	1,60 [0,69; 3,69]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,53 [0,71; 3,29]	2,82 [1,29; 6,19]	0,11 [0,03; 0,19]	2,50 [1,24; 5,04]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 1 (12,5)	0	8 0 (0,0)		0,13 [-0,10; 0,35]				
≥18 Jahre	129 14 (10,9)	123 23 (18,7)	132 10 (7,6)	1,49 [0,63; 3,48]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,43 [0,66; 3,11]	2,81 [1,28; 6,17]	0,11 [0,03; 0,19]	2,47 [1,22; 4,97]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8504								
Männer	70 8 (11,4)	54 12 (22,2)	74 6 (8,1)	1,46 [0,48; 4,45]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,41 [0,52; 3,86]	3,24 [1,13; 9,28]	0,14 [0,01; 0,27]	2,74 [1,10; 6,84]
Frauen	67 7 (10,4)	75 11 (14,7)	66 4 (6,1)	1,81 [0,50; 6,50]	0,04 [-0,05; 0,14]	1,72 [0,53; 5,61]	2,66 [0,81; 8,81]	0,09 [-0,01; 0,18]	2,42 [0,81; 7,24]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,7552								
Weiß	81 7 (8,6)	87 14 (16,1)	95 7 (7,4)	1,19 [0,40; 3,55]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,17 [0,43; 3,20]	2,41 [0,92; 6,29]	0,09 [-0,01; 0,18]	2,18 [0,92; 5,16]
Nicht Weiß	56 8 (14,3)	42 9 (21,4)	45 3 (6,7)	2,33 [0,58; 9,37]	0,08 [-0,04; 0,19]	2,14 [0,60; 7,61]	3,82 [0,96; 15,24]	0,15 [0,00; 0,29]	3,21 [0,93; 11,08]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,8164								
Europa	73 6 (8,2)	80 13 (16,3)	83 4 (4,8)	1,77 [0,48; 6,53]	0,03 [-0,04; 0,11]	1,71 [0,50; 5,81]	3,83 [1,19; 12,31]	0,11 [0,02; 0,21]	3,37 [1,15; 9,91]
Asien - Pazifik	51 8 (15,7)	40 8 (20,0)	44 3 (6,8)	2,54 [0,63; 10,25]	0,09 [-0,04; 0,21]	2,30 [0,65; 8,14]	3,42 [0,84; 13,93]	0,13 [-0,01; 0,28]	2,93 [0,84; 10,30]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-365: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 50 (15,2)	329 26 (7,9)	2,09 [1,27; 3,45]	0,07 [0,02; 0,12]	1,92 [1,23; 3,01]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,1027				
<18 Jahre	26 1 (3,8)	27 3 (11,1)	0,32 [0,03; 3,29]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,35 [0,04; 3,12]
≥18 Jahre	303 49 (16,2)	302 23 (7,6)	2,34 [1,39; 3,95]	0,09 [0,03; 0,14]	2,12 [1,33; 3,39]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7370				
Männer	153 31 (20,3)	174 17 (9,8)	2,35 [1,24; 4,44]	0,10 [0,03; 0,18]	2,07 [1,20; 3,60]
Frauen	176 19 (10,8)	155 9 (5,8)	1,96 [0,86; 4,48]	0,05 [-0,01; 0,11]	1,86 [0,87; 3,99]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9090				
Weiß	262 38 (14,5)	258 19 (7,4)	2,13 [1,19; 3,81]	0,07 [0,02; 0,12]	1,97 [1,17; 3,32]
Nicht Weiß	67 12 (17,9)	71 7 (9,9)	1,99 [0,73; 5,42]	0,08 [-0,03; 0,20]	1,82 [0,76;4,34]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,0873				
Europa	141 20 (14,2)	147 4 (2,7)	5,91 [1,97; 17,76]	0,11 [0,05; 0,18]	5,21 [1,83; 14,87]
Nordamerika	81 9 (11,1)	85 10 (11,8)	0,94 [0,36; 2,44]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,94 [0,40; 2,20]
Zentral- und Südamerika	41 9 (22,0)	30 4 (13,3)	1,83 [0,51; 6,62]	0,09 [-0,09; 0,26]	1,65 [0,56; 4,85]
Asien - Pazifik	50 9 (18,0)	48 3 (6,3)	3,29 [0,83; 13,00]	0,12 [-0,01; 0,24]	2,88 [0,83; 10,00]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

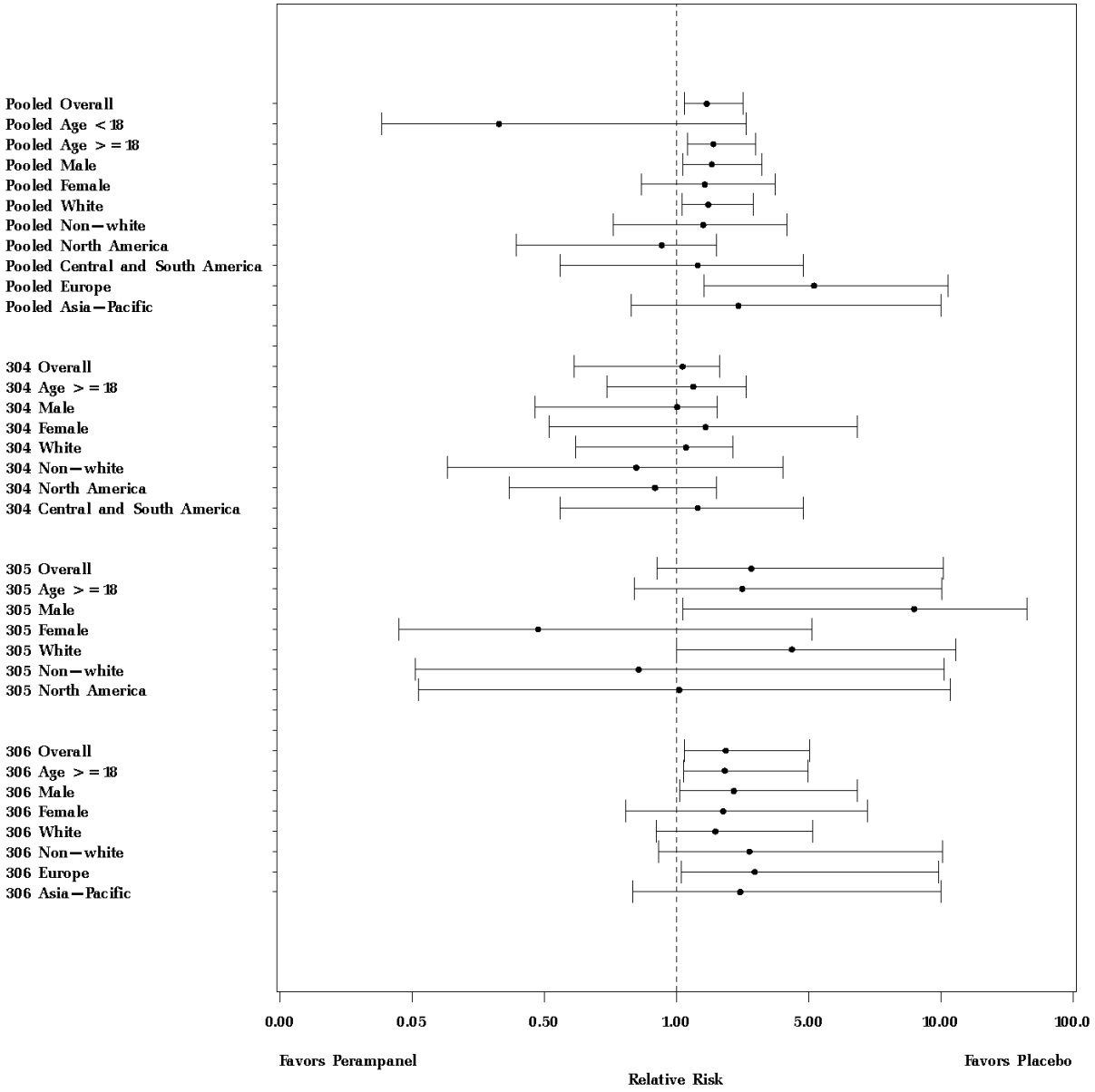

Abbildung 120: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit - bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 - ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer der Strata sind nicht konsistent. Es ist aber zu beachten, dass der Anteil an Patienten, für die das UE Somnolenz berichtet wurde, in einigen Strata sehr niedrig ist und aus dem Grund die Unterschiede zwischen den Strata zufallsbedingt sein könnten. Der Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und der Behandlung konnte in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt

werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse: Ataxie – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünschte Ereignis: Erbrechen trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 0,0% der Patienten unter Placebo und bei 4,7% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-366: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter			0,9455	0,4499
Geschlecht	0,3255	0,4794		0,4437
Herkunft	0,2954			0,3668
Region	0,9027			

Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit ergab sich in keiner der pivotalen Studien ein ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304 und 305), Geschlecht (in Studie 306), Herkunft (in den Studien 305 und 306) und Region (in den Studien 305, 306 und in der gepoolten Analyse) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-367: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 304									
Alle Patienten	133 9 (6,8)	134 8 (6,0)	121 8 (6,6)	1,03 [0,38; 2,75]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,02 [0,41; 2,57]	0,90 [0,33; 2,47]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,90 [0,35; 2,33]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	15 0 (0,0)	10 1 (10,0)	14 1 (7,1)	0,00	-0,07 [-0,21; 0,06]	0,00	1,44 [0,08; 26,23]	0,03 [-0,20; 0,26]	1,40 [0,10; 19,82]
≥18 Jahre	118 9 (7,6)	124 7 (5,6)	107 7 (6,5)	1,18 [0,42; 3,29]	0,01 [-0,06; 0,08]	1,17 [0,45; 3,02]	0,85 [0,29; 2,52]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,86 [0,31; 2,38]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3255								
Männer	65 2 (3,1)	69 4 (5,8)	54 1 (1,9)	1,68 [0,15; 19,08]	0,01 [-0,04; 0,07]	1,66 [0,15; 17,83]	3,26 [0,35; 30,06]	0,04 [-0,03; 0,11]	3,13 [0,36; 27,20]
Frauen	68 7 (10,3)	65 4 (6,2)	67 7 (10,4)	0,98 [0,33; 2,97]	-0,00 [-0,10; 0,10]	0,99 [0,37; 2,66]	0,56 [0,16; 2,02]	-0,04 [-0,14; 0,05]	0,59 [0,18; 1,92]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2954								
Weiß	115 8 (7,0)	116 5 (4,3)	103 7 (6,8)	1,03 [0,36; 2,93]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,02 [0,38; 2,72]	0,62 [0,19; 2,01]	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,63 [0,21; 1,94]
Nicht Weiß	18 1 (5,6)	18 3 (16,7)	18 1 (5,6)	1,00 [0,06; 17,33]	0,00 [-0,15; 0,15]	1,00 [0,07; 14,79]	3,40 [0,32; 36,27]	0,11 [-0,09; 0,31]	3,00 [0,34; 26,19]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,9027								
Nordamerika	74 7 (9,5)	81 7 (8,6)	73 7 (9,6)	0,99 [0,33; 2,96]	0,00 [-0,10; 0,09]	0,99 [0,36; 2,67]	0,89 [0,30; 2,68]	-0,01 [-0,10;0,08]	0,90 [0,33; 2,45]
Zentral- und Südamerika	59 2 (3,4)	53 1 (1,9)	48 1 (2,1)	1,65 [0,14; 18,76]	0,01 [-0,05; 0,07]	1,63 [0,15; 17,41]	0,90 [0,05; 14,86]	0,00 [-0,06; 0,05]	0,91 [0,06; 14,08]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-368: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 305									
Alle Patienten	129 11 (8,5)	121 12 (9,9)	136 5 (3,7)	2,44 [0,82; 7,24]	0,05 [-0,01; 0,11]	2,32 [0,83; 6,49]	2,88 [0,99; 8,44]	0,06 [0,00; 0,12]	2,70 [0,98; 7,44]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	17 1 (5,9)	10 0 (0,0)	17 1 (5,9)	1,00 [0,06; 17,41]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,00 [0,07; 14,72]	0,00	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,00
≥18 Jahre	112 10 (8,9)	111 12 (10,8)	119 4 (3,4)	2,82 [0,86; 9,26]	0,06 [-0,01; 0,12]	2,66 [0,86; 8,23]	3,48 [1,09; 11,15]	0,07 [0,01; 0,14]	3,22 [1,07; 9,68]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4794								
Männer	65 4 (6,2)	50 6 (12,0)	71 2 (2,8)	2,26 [0,40; 12,79]	0,03 [-0,04; 0,10]	2,18 [0,41; 11,53]	4,70 [0,91; 24,36]	0,09 [-0,01; 0,19]	4,26 [0,90; 20,25]
Frauen	64 7 (10,9)	71 6 (8,5)	65 3 (4,6)	2,54 [0,63; 10,29]	0,06 [-0,03; 0,16]	2,37 [0,64; 8,76]	1,91 [0,46; 7,96]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,83 [0,48; 7,02]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	107 11 (10,3)	100 9 (9,0)	115 5 (4,3)	2,52 [0,85; 7,51]	0,06 [-0,01; 0,13]	2,36 [0,85; 6,58]	2,18 [0,70; 6,72]	0,05 [-0,02; 0,11]	2,07 [0,72; 5,97]
Nicht Weiß		21 3 (14,3)	21 0 (0,0)					0,14 [-0,01; 0,29]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 7 (9,2)	75 5 (6,7)	87 3 (3,4)	2,84 [0,71; 11,40]	0,06 [-0,02; 0,13]	2,67 [0,72; 9,97]	2,00 [0,46; 8,66]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,93 [0,48; 7,82]
Nordamerika	31 4 (12,9)	27 5 (18,5)	33 2 (6,1)	2,30 [0,39; 13,54]	0,07 [-0,07; 0,21]	2,13 [0,42; 10,81]	3,52 [0,63; 19,84]	0,12 [-0,04; 0,29]	3,06 [0,64; 14,53]
Asien-Pazifik		14 2 (14,3)	10 0 (0,0)					0,14 [-0,04; 0,33]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-369: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 306									
Alle Patienten	172 5 (2,9)	169 5 (3,0)	185 7 (3,8)	0,76 [0,24; 2,45]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,77 [0,25; 2,38]	0,78 [0,24; 2,49]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,78 [0,25; 2,42]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9455								
<18 Jahre	13 1 (7,7)	12 1 (8,3)	14 1 (7,1)	1,08 [0,06; 19,31]	0,01 [-0,19; 0,20]	1,08 [0,07; 15,50]	1,18 [0,07; 21,17]	0,01 [-0,19; 0,22]	1,17 [0,08; 16,72]
≥18 Jahre	159 4 (2,5)	157 4 (2,5)	171 6 (3,5)	0,71 [0,20; 2,56]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,72 [0,21; 2,49]	0,72 [0,20; 2,60]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,73 [0,21; 2,53]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Männer	88 0 (0,0)	77 1 (1,3)	95 5 (5,3)	0,00	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,00	0,24 [0,03; 2,07]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,25 [0,03; 2,07]
Frauen	84 5 (6,0)	92 4 (4,4)	90 2 (2,2)	2,78 [0,53; 4,76]	0,04 [-0,02; 0,10]	2,68 [0,53; 13,44]	2,00 [0,36; 11,20]	0,02 [-0,03; 0,07]	1,96 [0,37; 10,42]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	105 2 (1,9)	116 3 (2,6)	112 7 (5,9)	0,31 [0,06; 1,53]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,32 [0,07; 1,52]	0,42 [0,11; 1,68]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,44 [0,12; 1,66]
Nicht Weiß	67 3 (4,5)	53 2 (3,8)	66 0 (0,0)		0,04 [0,00; 0,09]			0,04 [-0,01; 0,09]	

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	95 2 (2,1)	105 2 (1,9)	105 4 (3,8)	0,54 [0,10; 3,03]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,55 [0,10; 2,95]	0,49 [0,09; 2,74]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,50 [0,09; 2,67]
Asien - Pazifik	62 1 (1,6)	51 2 (3,9)	65 0 (0,0)		0,02 [-0,02; 0,05]			0,04 [-0,01; 0,09]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-370: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 25 (5,8)	442 20 (4,5)	1,30 [0,71; 2,38]	0,01 [-0,02; 0,04]	1,28 [0,72; 2,27]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4499				
<18 Jahre	44 2 (4,5)	45 3 (6,7)	0,67 [0,11; 4,20]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,68 [0,12; 3,89]
≥18 Jahre	387 23 (5,9)	397 17 (4,3)	1,41 [0,74; 2,69]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,39 [0,75; 2,56]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,4437				
Männer	200 7 (3,4)	220 8 (3,6)	0,93 [0,33; 2,60]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,93 [0,34; 2,52]
Frauen	224 18 (8,0)	222 12 (5,4)	1,53 [0,72; 3,25]	0,03 [-0,02; 0,07]	1,49 [0,73; 3,10]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3668				
Weiß	338 22 (6,5)	337 19 (5,6)	1,17 [0,62; 2,20]	0,01 [-0,03; 0,04]	1,15 [0,64; 2,09]
Nicht Weiß	93 3 (3,2)	105 1 (1,0)	3,47 [0,35; 33,92]	0,02 [-0,02; 0,06]	3,39 [0,36; 32,00]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC				
Europa	181 9 (5,0)	192 7 (3,6)	1,38 [0,50; 3,79]	0,01 [-0,03; 0,05]	1,36 [0,52; 3,59]
Nordamerika	105 11 (10,5)	106 9 (8,5)	1,26 [0,50; 3,18]	0,02 [-0,06; 0,10]	1,23 [0,53; 2,85]
Zentral- und Südamerika	59 2 (3,4)	48 1 (2,1)	1,65 [0,14; 18,76]	0,01 [-0,05; 0,07]	1,63 [0,15; 17,41]
Asien - Pazifik	65 2 (3,1)	75 0 (0,0)		0,03 [-0,01; 0,07]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

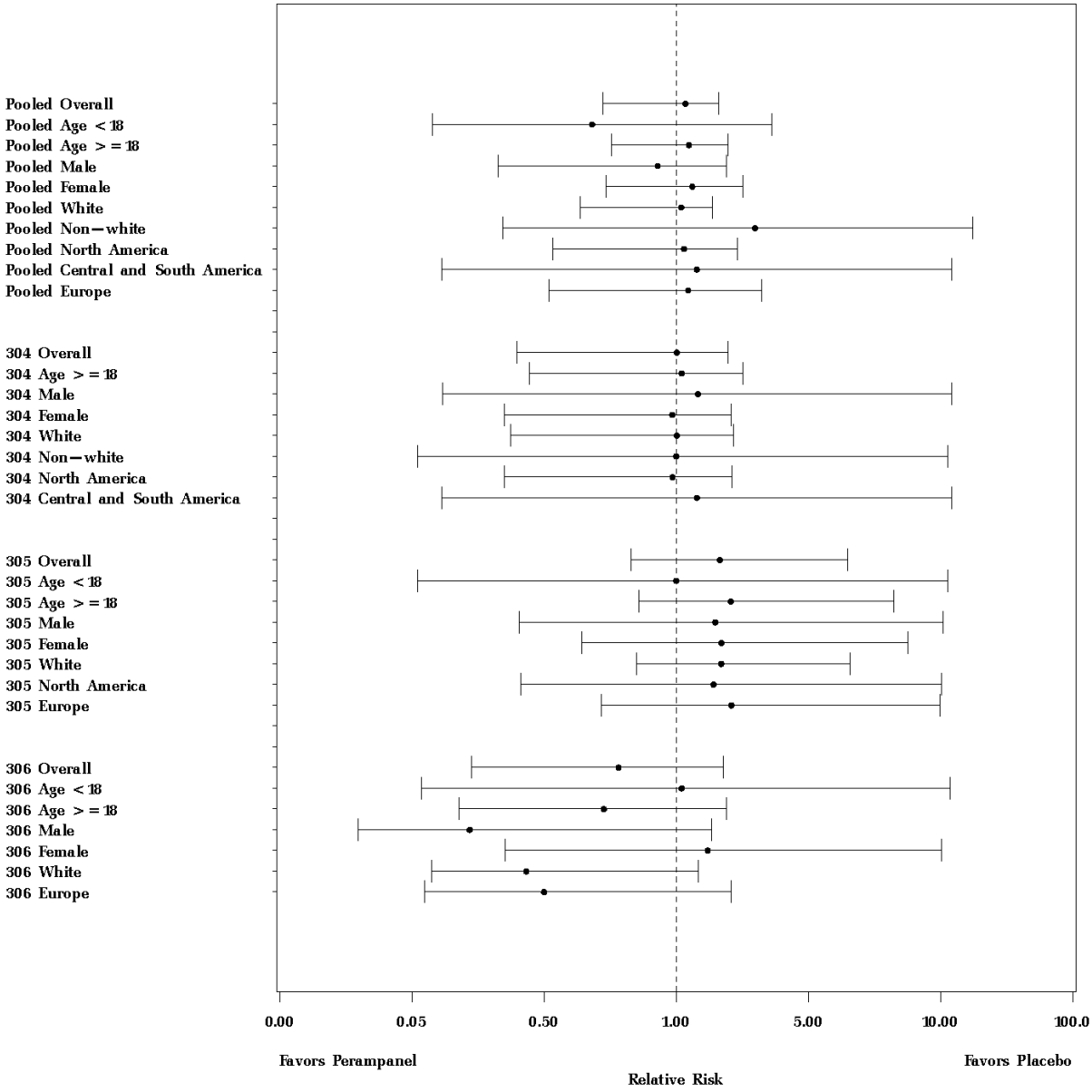

Abbildung 121: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-371: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,7942
Geschlecht	0,2089	0,2496		0,2306
Herkunft				
Region				

Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien kein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen sowohl in den pivotalen Studien als auch in der gepoolten Analyse.. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Herkunft und Region (in den Studien 304, 305, 306 und in der gepoolten Analyse), Alter (in den Studien 304, 305 und 306), Herkunft (in Studie 305 und in der gepoolten Analyse) und Geschlecht (in Studie 306) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-372: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 8 (8,0)	105 7 (6,7)	90 5 (5,6)	1,49 [0,47; 4,75]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,45 [0,49; 4,28]	1,21 [0,37; 3,97]	0,01 [-0,06; 0,08]	1,20 [0,39; 3,65]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre		7 1 (14,3)	9 0 (0,0)					0,14 [-0,12; 0,40]	
≥18 Jahre	91 8 (8,8)	98 6 (6,1)	81 5 (6,2)	1,47 [0,46; 4,67]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,42 [0,49; 4,18]	0,99 [0,29; 3,37]	0,00 [-0,07; 0,07]	0,99 [0,31; 3,13]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2089								
Männer	47 1 (2,1)	56 4 (7,1)	48 1 (2,1)	1,02 [0,06; 16,83]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,02 [0,07; 15,86]	3,62 [0,39; 33,51]	0,05 [-0,03; 0,13]	3,43 [0,40; 29,64]
Frauen	52 7 (13,5)	49 3 (6,1)	42 4 (9,5)	1,48 [0,40; 5,43]	0,04 [-0,09; 0,17]	1,41 [0,44; 4,51]	0,62 [0,13; 2,94]	-0,03 [-0,15; 0,08]	0,64 [0,15; 2,71]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	88 7 (8,0)	90 5 (5,6)	76 5 (6,6)	1,23 [0,37; 4,04]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,21 [0,40; 3,65]	0,84 [0,23; 3,00]	0,13 [-0,04; 0,31]	0,84 [0,25; 2,81]
Nicht Weiß	11 1 (9,1)	15 2 (13,3)	14 0 (0,0)		0,09 [-0,08; 0,26]			-0,01 [-0,08; 0,06]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Nordamerika	58 7 (12,1)	67 6 (9,0)	60 5 (8,3)	1,51 [0,45; 5,06]	0,04 [-0,07; 0,15]	1,45 [0,49; 4,31]	1,08 [0,31; 3,74]	0,01 [-0,09; 0,10]	1,07 [0,35; 3,34]
Zentral- und Südamerika	41 1 (2,4)	38 1 (2,6)	30 0 (0,0)		0,02 [-0,02; 0,07]			0,03 [-0,02; 0,08]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-373: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 9 (8,9)	95 10 (10,5)	99 5 (5,1)	1,84 [0,59; 5,70]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,76 [0,61; 5,08]	2,21 [0,73; 6,73]	0,05 [-0,02; 0,13]	2,08 [0,74; 5,87]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	12 0 (0,0)	6 0 (0,0)	10 1 (10,0)	0,00	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,00	0,00	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,00
≥18 Jahre	89 9 (10,1)	89 10 (11,2)	89 4 (4,5)	2,39 [0,71; 8,07]	0,06 [-0,02; 0,13]	2,25 [0,72; 7,04]	2,69 [0,81; 8,92]	0,07 [-0,01; 0,15]	2,50 [0,81; 7,68]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2496								
Männer	52 3 (5,8)	41 6 (14,6)	52 2 (3,8)	1,53 [0,25; 9,56]	0,02 [-0,06; 0,10]	1,50 [0,26; 8,61]	4,29 [0,82; 22,49]	0,11 [-0,01; 0,23]	3,80 [0,81; 17,87]
Frauen	49 6 (12,2)	54 4 (7,4)	47 3 (6,4)	2,05 [0,48; 8,71]	0,06 [-0,06; 0,17]	1,92 [0,51; 7,23]	1,18 [0,25; 5,53]	0,01 [-0,09; 0,11]	1,16 [0,27; 4,92]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 9 (10,3)	84 7 (8,3)	87 5 (5,7)	1,89 [0,61; 5,90]	0,05 [-0,03; 0,13]	1,80 [0,63; 5,15]	1,49 [0,45; 4,90]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,45 [0,48; 4,39]
Nicht Weiß		11 3 (27,3)	12 0 (0,0)					0,27 [0,01; 0,54]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 7 (11,5)	63 3 (4,8)	64 3 (4,7)	2,64 [0,65; 10,70]	0,07 [-0,03; 0,16]	2,45 [0,66; 9,04]	1,02 [0,20; 5,24]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,02 [0,21; 4,84]
Nordamerika	23 2 (8,7)	23 5 (21,7)	25 2 (8,0)	1,10 [0,14; 8,48]	0,01 [-0,15; 0,16]	1,09 [0,17; 7,10]	3,19 [0,55; 18,42]	0,14 [-0,06; 0,34]	2,72 [0,58; 12,66]
Asien-Pazifik		7 2 (28,6)	4 0 (0,0)					0,29 [-0,05; 0,62]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-374: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 3 (2,2)	129 5 (3,9)	140 5 (3,6)	0,60 [0,14; 2,58]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,61 [0,15; 2,52]	1,09 [0,31; 3,85]	0,00 [-0,04; 0,05]	1,09 [0,32; 3,66]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 1 (12,5)	6 1 (16,7)	8 0 (0,0)		0,13 [-0,10; 0,35]			0,17 [-0,13; 0,46]	
≥18 Jahre	129 2 (1,6)	123 4 (3,3)	132 5 (3,8)	0,40 [0,08; 2,10]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,41 [0,08; 2,07]	0,85 [0,22; 3,26]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,86 [0,24; 3,12]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Männer	70 0 (0,0)	54 1 (1,9)	66 1 (1,5)	0,00	-0,05 [-0,11; 0,00]	0,00	0,33 [0,04; 3,04]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,34 [0,04; 2,98]
Frauen	67 3 (4,5)	75 4 (5,3)	74 4 (5,4)	3,05 [0,31; 30,07]	0,03 [-0,03; 0,09]	2,96 [0,32; 27,69]	3,66 [0,40; 33,62]	0,04 [-0,02; 0,10]	3,52 [0,40; 30,71]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	81 1 (1,2)	87 3 (3,4)	95 5 (5,3)	0,23 [0,03; 1,97]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,23 [0,03; 1,97]	0,64 [0,15; 2,77]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,66 [0,16; 2,66]
Nicht Weiß	56 2 (3,6)	42 2 (4,8)	45 0 (0,0)		0,04 [-0,01; 0,08]			0,05 [-0,02; 0,11]	

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	73 2 (2,7)	80 2 (2,5)	83 2 (2,4)	1,14 [0,16; 8,31]	0,00 [-0,05; 0,05]	1,14 [0,16; 7,87]	1,04 [0,14; 7,56]	0,00 [-0,05; 0,05]	1,04 [0,15; 7,19]
Asien - Pazifik		40 2 (5,0)	44 0 (0,0)					0,50 [-0,02; 0,12]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-375: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 22 (6,7)	329 15 (4,6)	1,50 [0,76; 2,95]	0,02 [-0,01; 0,06]	1,47 [0,77; 2,78]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7942				
<18 Jahre	26 1 (3,8)	27 1 (3,7)	1,04 [0,06; 17,55]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,04 [0,07; 15,75]
≥18 Jahre	303 21 (6,9)	302 14 (4,6)	1,53 [0,76; 3,07]	0,02 [-0,01; 0,06]	1,50 [0,77; 2,88]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,2306				
Männer	153 5 (3,3)	174 7 (4,0)	0,81 [0,25; 2,59]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,81 [0,26; 2,51]
Frauen	176 17 (9,7)	155 8 (5,2)	1,96 [0,82; 4,69]	0,04 [-0,01; 0,10]	1,87 [0,83; 4,22]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC				
Weiß	262 19 (7,3)	258 15 (5,8)	1,27 [0,63; 2,55]	0,01 [-0,03; 0,06]	1,25 [065; 2,40]
Nicht Weiß	67 3 (4,5)	71 0 (0,0)		0,04 [0,00; 0,09]	

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC				
Europa	141 9 (6,3)	147 5 (3,4)	1,94 [0,63; 5,93]	0,03 [-0,02; 0,08]	1,88 [0,64; 5,46]
Nordamerika	81 9 (11,1)	85 7 (8,2)	1,39 [0,49; 3,93]	0,03 [-0,06; 0,12]	1,35 [0,53; 3,45]
Zentral- und Südamerika	41 1 (2,4)	30 0 (0,0)		0,02 [-0,02; 0,07]	
Asien - Pazifik	50 2 (4,0)	48 0 (0,0)		0,04 [-0,01; 0,09]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

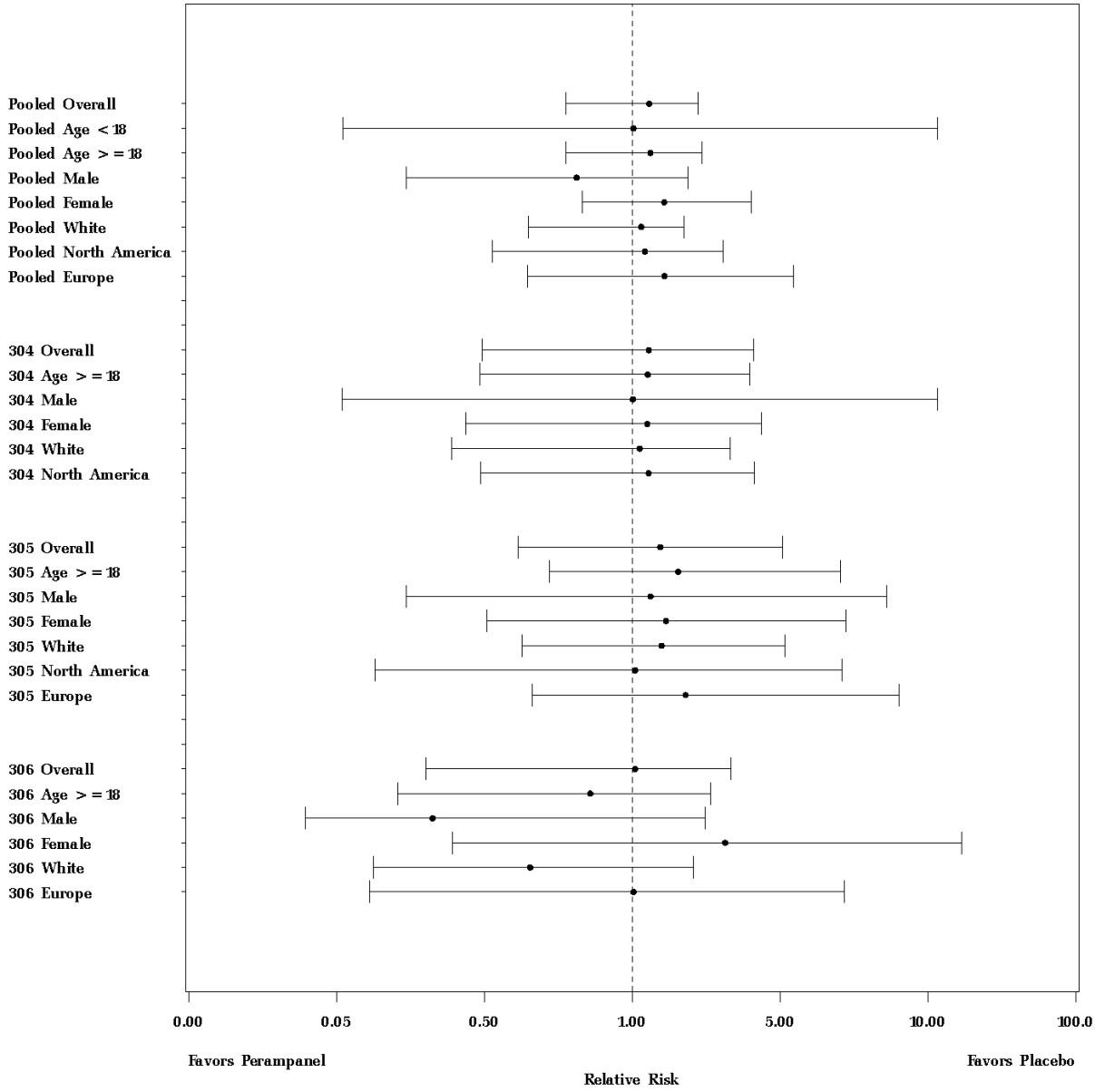

Abbildung 122: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

4.3.1.3.2.15 Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünschte Ereignis: Erbrechen trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 3,6% der Patienten unter Placebo und bei 3,8% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.16 Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-376: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter	0,4353	0,5621	0,6735	0,9624
Geschlecht	0,8368	0,6186	0,1828[a]	0,3081
Herkunft		0,6045	0,9345	0,1726
Region	0,1251[a]		0,7023	0,8514

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Geschlecht (in Studie 306) und Region (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Herkunft (in Studie 304) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-377: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	133 20 (15,0)	134 18 (13,4)	121 16 (13,2)	1,16 [0,57; 2,36]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,14 [0,62; 2,09]	1,02 [0,49; 2,10]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,02 [0,54; 1,90]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,4353								
<18 Jahre	15 5 (33,3)	10 1 (10,0)	14 3 (21,4)	1,83 [0,35; 9,72]	0,12 [-0,20; 0,44]	1,56 [0,45; 5,33]	0,41 [0,04; 4,62]	-0,11 [-0,40; 0,17]	0,47 [0,06; 3,86]
≥18 Jahre	118 15 (12,7)	124 17 (13,7)	107 13 (12,1)	1,05 [0,48; 2,33]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,05 [0,52; 2,10]	1,15 [0,53; 2,49]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,13 [0,57; 2,21]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8368								
Männer	65 8 (12,3)	69 9 (13,0)	54 7 (13,0)	0,94 [0,32; 2,79]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,95 [0,37; 2,45]	1,01 [0,35; 2,90]	0,00 [-0,11; 0,12]	1,01 [0,40; 2,53]
Frauen	68 12 (17,6)	65 9 (13,8)	67 9 (13,4)	1,38 [0,54; 3,53]	0,04 [-0,08; 0,16]	1,31 [0,59; 2,91]	1,04 [0,38; 2,80]	0,00 [-0,11; 0,12]	1,03 [0,44; 2,43]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	115 15 (13,0)	116 13 (11,2)	103 16 (15,5)	0,82 [0,38; 1,75]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,84 [0,44; 1,61]	0,69 [0,31; 1,51]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,72 [0,36; 1,43]
Nicht Weiß	18 5 (27,8)	18 5 (27,8)	18 0 (0,0)		0,28 [0,07; 0,48]			0,28 [0,07; 0,48]	

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,1251								
Nordamerika	74 13 (17,6)	81 7 (8,6)	73 9 (12,3)	1,52 [0,60; 3,80]	0,05 [-0,06; 0,17]	1,42 [0,65; 3,13]	0,67 [0,24; 1,91]	-0,04 [-0,13; 0,06]	0,70 [0,27; 1,79]
Zentral- und Südamerika	59 7 (11,9)	53 11 (20,8)	48 7 (14,6)	0,79 [0,26; 2,43]	-0,03 [-0,16; 0,10]	0,81 [0,31; 2,16]	1,53 [0,54; 4,34]	0,06 [-0,09; 0,21]	1,42 [0,60; 3,37]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-378: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	129 11 (8,5)	121 16 (13,2)	136 18 (13,2)	0,61 [0,28; 1,35]	-0,05 [-0,12; 0,03]	0,64 [0,32; 1,31]	1,00 [0,48; 2,06]	-0,00 [-0,08; 0,0]	1,00 [0,53; 1,87]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,5621								
<18 Jahre	17 3 (17,6)	10 1 (10,0)	17 4 (23,5)	0,70 [0,13; 3,72]	-0,06 [-0,33; 0,21]	0,75 [0,20; 2,86]	0,36 [0,03; 3,79]	-0,14 [-0,41; 0,14]	0,43 [0,05; 3,29]
≥18 Jahre	112 8 (7,1)	111 15 (13,5)	119 14 (11,8)	0,58 [0,23; 1,43]	-0,05 [-0,12; 0,03]	0,61 [0,26; 1,39]	1,17 [0,54; 2,56]	0,02 [-0,07; 0,10]	1,15 [0,58; 2,27]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6186								
Männer	65 7 (10,8)	50 6 (12,0)	71 9 (12,7)	0,83 [0,29; 2,38]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,85 [0,34; 2,15]	0,94 [0,31; 2,83]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,95 [0,36; 2,49]
Frauen	64 4 (6,3)	71 10 (14,1)	65 9 (13,8)	0,41 [0,12; 1,42]	-0,08 [-0,18; 0,03]	0,45 [0,15; 1,39]	1,02 [0,39; 2,69]	0,00 [-0,11; 0,12]	1,02 [0,44; 2,35]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6045								
Weiß	107 9 (8,4)	100 15 (15,0)	115 16 (13,9)	0,57 [0,24; 1,35]	-0,06 [-0,14; 0,03]	0,60 [0,28; 1,31]	1,09 [0,51; 2,34]	0,01 [-0,08; 0,11]	1,08 [0,56; 2,07]
Nicht Weiß	22 2 (9,1)	21 1 (4,8)	21 2 (9,5)	0,95 [0,12; 7,44]	-0,00 [-0,18; 0,17]	0,95 [0,15; 6,17]	0,48 [0,04; 5,68]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,50 [0,05; 5,10]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 4 (5,3)	75 14 (18,7)	87 12 (13,8)	0,35 [0,11; 1,13]	-0,09 [-0,17; 0,00]	0,38 [0,13; 1,13]	1,43 [0,62; 3,33]	0,05 [-0,07; 0,16]	1,35 [0,67; 2,74]
Nordamerika	31 5 (16,1)	27 1 (3,7)	33 6 (18,2)	0,87 [0,24; 3,19]	-0,02 [-0,21; 0,16]	0,89 [0,30; 2,61]	0,17 [0,02; 1,54]	-0,14 [-0,29; 0,00]	0,20 [0,03; 1,59]
Asien-Pazifik	14 2 (14,3)	14 1 (7,1)	10 0 (0,0)		0,14 [-0,04; 0,33]			0,07 [-0,06; 0,21]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-379: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	172 19 (11,0)	169 18 (10,7)	185 16 (8,6)	1,31 [0,65; 2,64]	0,02 [-0,04; 0,09]	1,28 [0,68; 2,40]	1,26 [0,62; 2,56]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,23 [0,65; 2,34]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,6735								
<18 Jahre	13 1 (7,7)	12 1 (8,3)	14 2 (14,3)	0,50 [0,04; 6,28]	-0,07 [-0,30; 0,17]	0,54 [0,06; 5,26]	0,55 [0,04; 6,89]	-0,06 [-0,30; 0,18]	0,58 [0,06; 5,66]
≥18 Jahre	159 18 (11,3)	157 17 (10,8)	171 14 (8,2)	1,43 [0,69; 2,98]	0,03 [-0,03; 0,10]	1,38 [0,71; 2,69]	1,36 [0,65; 2,86]	0,03 [-0,04; 0,09]	1,32 [0,67; 2,59]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1828								
Männer	88 8 (9,1)	77 3 (3,9)	95 8 (8,4)	1,09 [0,39; 3,03]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,08 [0,42; 2,75]	0,44 [0,11; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,03]	0,46 [0,13; 1,68]
Frauen	84 11 (13,1)	92 15 (16,3)	90 8 (8,9)	1,54 [0,59; 4,05]	0,04 [-0,05; 0,14]	1,47 [0,62; 3,48]	2,00 [0,80; 4,97]	0,07 [-0,02; 0,17]	1,83 [0,82; 4,11]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9345								
Weiß	105 12 (11,4)	116 13 (11,2)	119 10 (8,4)	1,41 [0,58; 3,40]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,36 [0,61; 3,02]	1,38 [0,58; 3,27]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,33 [0,61; 2,92]
Nicht Weiß	67 7 (10,4)	53 5 (9,4)	66 6 (9,1)	1,17 [0,37; 3,68]	0,01 [-0,09; 0,11]	1,15 [0,41; 3,24]	1,04 [0,30; 3,62]	0,00 [-0,10; 0,11]	1,04 [0,34; 3,21]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,7023								
Europa	95 9 (9,5)	105 12 (11,4)	105 6 (5,7)	1,73 [0,59; 5,05]	0,04 [-0,04; 0,11]	1,66 [0,61; 4,48]	2,13 [0,77; 5,90]	0,06 [-0,02; 0,13]	2,00 [0,78; 5,13]
Asien - Pazifik	62 7 (11,3)	51 5 (9,8)	65 6 (9,2)	1,25 [0,40; 396]	0,02 [-0,09; 0,13]	1,22 [0,44; 3,44]	1,07 [0,31; 3,72]	0,01 [-0,10; 0,11]	1,06 [0,34; 3,28]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-380: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 49 (11,4)	442 50 (11,3)	1,01 [0,66; 1,53]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,0 [0,69; 1,46]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,9624				
<18 Jahre	44 9 (20,5)	45 9 (20,0)	1,03 [0,37; 2,89]	0,00 [-0,16; 0,17]	1,02 [0,45; 2,33]
≥18 Jahre	387 40 (10,3)	397 41 (10,3)	1,00 [0,63; 1,59]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,00 [0,66; 1,51]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,3081				
Männer	207 18 (8,7)	220 24 (10,9)	0,78 [0,41; 1,48]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,80 [0,45; 1,42]
Frauen	224 31 (13,8)	222 26 (11,7)	1,21 [0,69; 2,12]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,18 [0,73; 1,92]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,1726				
Weiß	338 37 (10,9)	337 42 (12,5)	0,86 [0,54; 1,38]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,88 [0,58; 1,33]
Nicht Weiß	93 12 (12,9)	105 8 (7,6)	1,80 [0,70; 4,61]	0,05 [-0,03; 0,14]	1,69 [0,72; 3,96]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,8514				
Europa	181 16 (8,8)	192 18 (9,4)	0,94 [0,46; 1,90]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,94 [0,50; 1,79]
Nordamerika	105 18 (17,1)	106 15 (14,2)	1,26 [0,60; 2,65]	0,03 [-0,07; 0,13]	1,21 [0,65; 2,27]
Zentral- und Südamerika	59 7 (11,9)	48 7 (14,6)	0,79 [0,26; 2,43]	-0,03 [-0,16; 0,10]	0,81 [0,31; 2,16]
Asien - Pazifik	65 7 (10,8)	75 6 (8,0)	1,39 [0,44; 4,36]	0,03 [-0,07; 0,12]	1,35 [0,48; 3,80]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

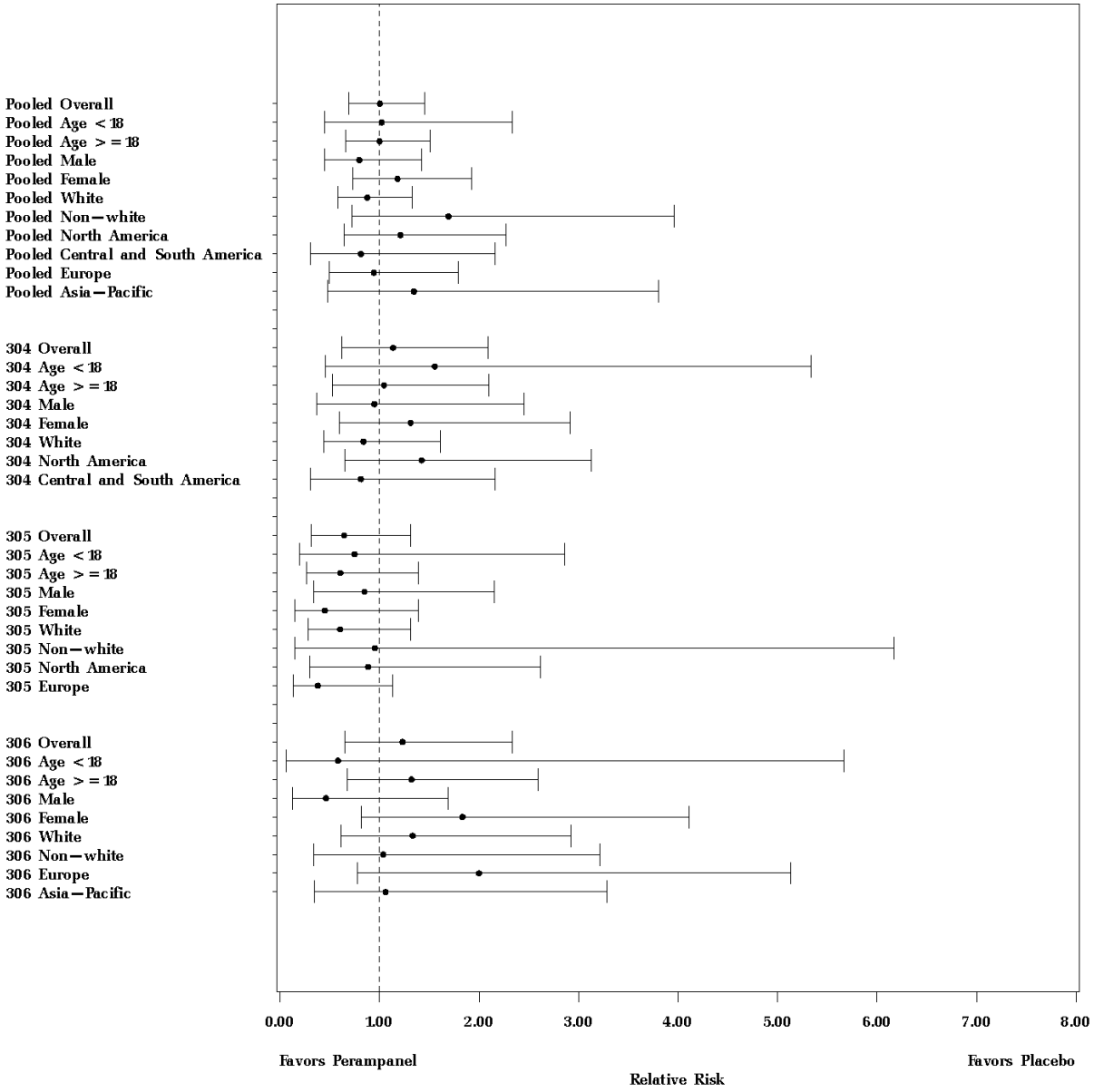

Abbildung 123: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Lage der Effektschätzer in den Subgruppen mit einem Hinweis auf Interaktion spricht überwiegend für einen qualitativen Unterschied zwischen den Strata sowohl für Region (Studie 304) als auch für Geschlecht (Studie 306). Die Ergebnisse für die Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion sind für unterschiedliche Dosierungen innerhalb der einzelnen Studien nicht konsistent. Der Hinweis auf Interaktion zwischen den Subruppenmerkmalen

Region bzw. Geschlecht und Behandlung konnte weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-381: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter		0,7020	0,3703	0,5944
Geschlecht	0,6412	0,9704	0,0962[a]	0,0448[a]
Herkunft			0,9386	0,3712
Region	0,3232		0,9618	0,7423

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppen Geschlecht (in Studie 306 und in der gepoolten Analyse). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Herkunft (in den Studien 304 und 305), Alter (in Studie 304) und Region (in Studie 305) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-382: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 13 (13,1)	105 14 (13,3)	90 11 (12,2)	1,09 [0,46; 2,56]	0,01 [-0,09; 0,10]	1,07 [0,51; 2,28]	1,10 [0,47; 2,57]	0,01 [-0,08; 0,10]	1,09 [0,52; 2,28]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 2 (25,0)	7 0 (0,0)	9 1 (11,1)	2,67 [0,19; 36,76]	0,14 [-0,22; 0,50]	2,25 [0,25; 20,38]	0,00	-0,11 [-0,32; 0,09]	0,00
≥18 Jahre	91 11 (12,1)	98 14 (14,3)	81 10 (12,3)	0,98 [0,39; 2,44]	-0,00 [-0,10; 0,10]	0,98 [0,44; 2,18]	1,18 [0,50; 2,83]	0,02 [-0,08; 0,12]	1,16 [0,54; 2,47]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,6412								
Männer	47 3 (6,4)	56 5 (8,9)	48 5 (10,4)	0,59 [0,13; 2,61]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,61 [0,16; 2,42]	0,84 [0,23; 3,11]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,86 [0,26; 2,78]
Frauen	52 10 (19,2)	49 9 (18,4)	42 6 (14,3)	1,43 [0,47; 4,32]	0,05 [-0,10; 0,20]	1,35 [0,53; 3,40]	1,35 [0,44; 4,17]	0,04 [-0,11; 0,19]	1,29 [0,50; 3,32]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	88 11 (12,5)	90 9 (10,0)	76 11 (14,5)	0,84 [0,34; 2,07]	-0,02 [-0,12; 0,09]	0,86 [0,40; 1,88]	0,66 [0,26; 1,68]	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,69 [0,30; 1,58]
Nicht Weiß	11 2 (18,2)	15 5 (33,3)	14 0 (0,0)		0,18 [-0,05; 0,41]			0,33 [0,09; 0,57]	

Region	Interaktions-p-Wert=0,3232								
Nordamerika	58 9 (15,5)	67 7 (10,4)	60 6 (10,0)	1,65 [0,55; 4,98]	0,06 [-0,07; 0,18]	1,55 [0,59; 4,08]	1,05 [0,33; 3,32]	0,00 [-0,10; 0,11]	1,04 [0,37; 2,94]
Zentral- und Südamerika	41 4 (9,8)	38 7 (18,4)	30 5 (16,7)	0,54 [1,32; 2,21]	-0,07 [-0,23; 0,09]	0,59 [0,17; 2,00]	1,13 [0,32; 3,99]	0,02 [-0,16; 0,20]	1,11 [0,39; 3,14]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-383: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 7 (6,9)	95 13 (13,7)	99 17 (17,2)	0,36 [0,14; 0,91]	-0,10 [-0,19; -0,01]	0,40 [0,18; 0,93]	0,76 [0,35; 1,68]	-0,03 [-0,14; 0,07]	0,80 [0,41; 1,55]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7020								
<18 Jahre	12 2 (16,7)	6 1 (16,7)	10 4 (40,0)	0,30 [0,04; 2,16]	-0,23 [-0,60; 0,14]	0,42 [0,10; 1,82]	0,30 [0,02; 3,63]	-0,23 [-0,66; 0,19]	0,42 [0,06; 2,91]
≥18 Jahre	89 5 (5,6)	89 12 (13,5)	89 13 (14,6)	0,35 [0,12; 1,02]	-0,09 [-0,18; -0,00]	0,38 [0,14; 1,03]	0,91 [0,39; 2,12]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,92 [0,45; 1,91]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9704								
Männer	52 4 (7,7)	41 6 (14,6)	52 9 (17,3)	0,40 [0,11; 1,39]	-0,10 [-0,22; 0,03]	0,44 [0,15; 1,35]	0,82 [0,27; 2,52]	-0,03 [-0,18; 0,12]	0,85 [0,33; 2,18]
Frauen	49 3 (6,1)	54 7 (13,0)	47 8 (17,0)	0,32 [0,08; 1,28]	-0,11 [-0,24; 0,02]	0,36 [0,10; 1,27]	0,73 [0,24; 2,18]	-0,04 [-0,18; 0,10]	0,76 [0,30; 1,94]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 7 (8,0)	84 12 (14,3)	87 15 (17,2)	0,42 [0,16; 1,09]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,47 [0,20; 1,09]	0,80 [0,35; 1,83]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,83 [0,41; 1,66]
Nicht Weiß	14 0 (0,0)	11 1 (9,1)	12 2 (16,7)	0,00	-0,17 [-0,38; 0,04]	0,00	0,50 [0,04; 6,44]	-0,08 [-0,35; 0,20]	0,55 [0,06; 5,21]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 4 (6,6)	63 11 (17,5)	64 11 (17,2)	0,34 [0,10; 1,13]	-0,11 [-0,22; 0,01]	0,38 [0,13; 1,13]	1,02 [0,41; 2,56]	0,00 [-0,13; 0,13]	1,02 [0,48; 2,17]
Nordamerika	23 3 (13,0)	23 1 (4,3)	25 6 (24,0)	0,48 [0,10; 2,18]	-0,11 [-0,33; 0,11]	0,54 [0,15; 1,93]	0,14 [0,02; 1,30]	-0,20 [-0,38; -0,01]	0,18 [0,02; 1,39]
Asien-Pazifik		7 1 (14,3)	4 0 (0,0)					0,14 [-0,12; 0,40]	

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-384: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 19 (13,9)	129 15 (11,6)	140 9 (6,4)	2,34 [1,02; 5,38]	0,07 [0,00; 0,15]	2,16 [1,01; 4,60]	1,92 [0,81; 4,54]	0,05 [-0,02; 0,12]	1,81 [0,82; 3,99]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,3703								
<18 Jahre	8 1 (12,5)	6 1 (16,7)	8 2 (25,0)	0,43 [0,03; 5,98]	-0,13 [-0,50; 0,25]	0,50 [0,06; 4,47]	0,60 [0,04; 8,73]	-0,08 [-0,51; 0,34]	0,67 [0,08; 5,75]
≥18 Jahre	129 18 (14,0)	123 14 (11,4)	132 7 (5,3)	2,90 [1,17; 7,19]	0,09 [0,02; 0,16]	2,63 [1,14; 6,09]	2,29 [0,89; 5,89]	0,06 [-0,01; 0,13]	2,15 [0,90; 5,14]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0962								
Männer	70 8 (11,4)	54 2 (3,7)	74 6 (8,1)	1,46 [0,48; 4,45]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,41 [0,52; 3,86]	0,44 [0,08; 2,25]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,46 [0,10; 2,18]
Frauen	67 11 (16,4)	75 13 (17,3)	66 3 (4,5)	4,13 [1,09; 15,54]	0,12 [0,02; 0,22]	3,61 [1,06; 12,36]	4,40 [1,20; 16,21]	0,13 [0,03; 0,23]	3,81 [1,14; 12,80]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9386								
Weiß	81 12 (14,8)	87 10 (11,5)	95 6 (6,3)	2,58 [0,92; 7,22]	0,08 [-0,01; 0,18]	2,35 [0,92; 5,97]	1,93 [0,67; 5,54]	0,05 [-0,03; 0,13]	1,82 [0,69; 4,80]
Nicht Weiß	56 7 (12,5)	42 5 (11,9)	45 3 (6,7)	2,00 [0,49; 8,22]	0,06 [-0,05; 0,17]	1,88 [0,51; 6,84]	1,89 [0,42; 8,46]	0,05 [-0,07; 0,17]	1,79 [0,45; 7,01]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,9618								
Europa	73 9 (12,3)	80 9 (11,3)	83 4 (4,8)	2,78 [0,82; 9,44]	0,08 [-0,01; 0,16]	2,56 [0,82; 7,96]	2,50 [0,74; 8,49]	0,06 [-0,02; 0,15]	2,33 [0,75; 7,28]
Asien - Pazifik	51 7 (13,7)	40 5 (12,5)	44 3 (6,8)	2,17 [0,53; 8,98]	0,07 [-0,05; 0,19]	2,01 [0,55; 7,32]	1,95 [0,44; 8,76]	0,06 [-0,07; 0,18]	1,83 [0,47; 7,18]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-385: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 35 (10,6)	329 37 (11,2)	0,94 [0,58; 1,53]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,95 [0,61; 1,46]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,5944				
<18 Jahre	26 5 (19,2)	27 7 (25,9)	0,68 [0,19; 2,50]	-0,07 [-0,29; 0,16]	0,74 [0,27; 2,04]
≥18 Jahre	303 30 (9,9)	302 30 (9,9)	1,00 [0,58; 1,70]	-0,00 [-0,05; 0,05]	1,00 [0,62; 1,61]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0448				
Männer	153 9 (5,9)	174 20 (11,5)	0,48 [0,21; 1,09]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,51 [0,24; 1,09]
Frauen	176 26 (14,8)	155 17 (11,0)	1,41 [0,73; 2,70]	0,04 [-0,03; 0,11]	1,35 [0,76; 2,39]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,3712				
Weiß	262 28 (10,7)	258 32 (12,4)	0,85 [0,49; 1,45]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,86 [0,53; 1,39]
Nicht Weiß	67 7 (10,4)	71 5 (7,0)	1,54 [0,46; 5,11]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,48 [0,49; 4,45]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,7423				
Europa	141 13 (9,2)	147 15 (10,2)	0,89 [0,41; 1,95]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,90 [0,45; 1,83]
Nordamerika	81 12 (14,8)	85 12 (14,1)	1,06 [0,45; 2,51]	0,01 [-0,10; 0,11]	1,05 [0,50; 2,20]
Zentral- und Südamerika	41 4 (9,8)	30 5 (16,7)	0,54 [0,13; 2,21]	-0,07 [-0,23; 0,09]	0,59 [0,17; 2,00]
Asien - Pazifik	50 5 (10,0)	48 3 (6,3)	1,67 [0,38; 7,39]	0,04 [-0,07; 0,15]	1,60 [0,40; 6,33]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

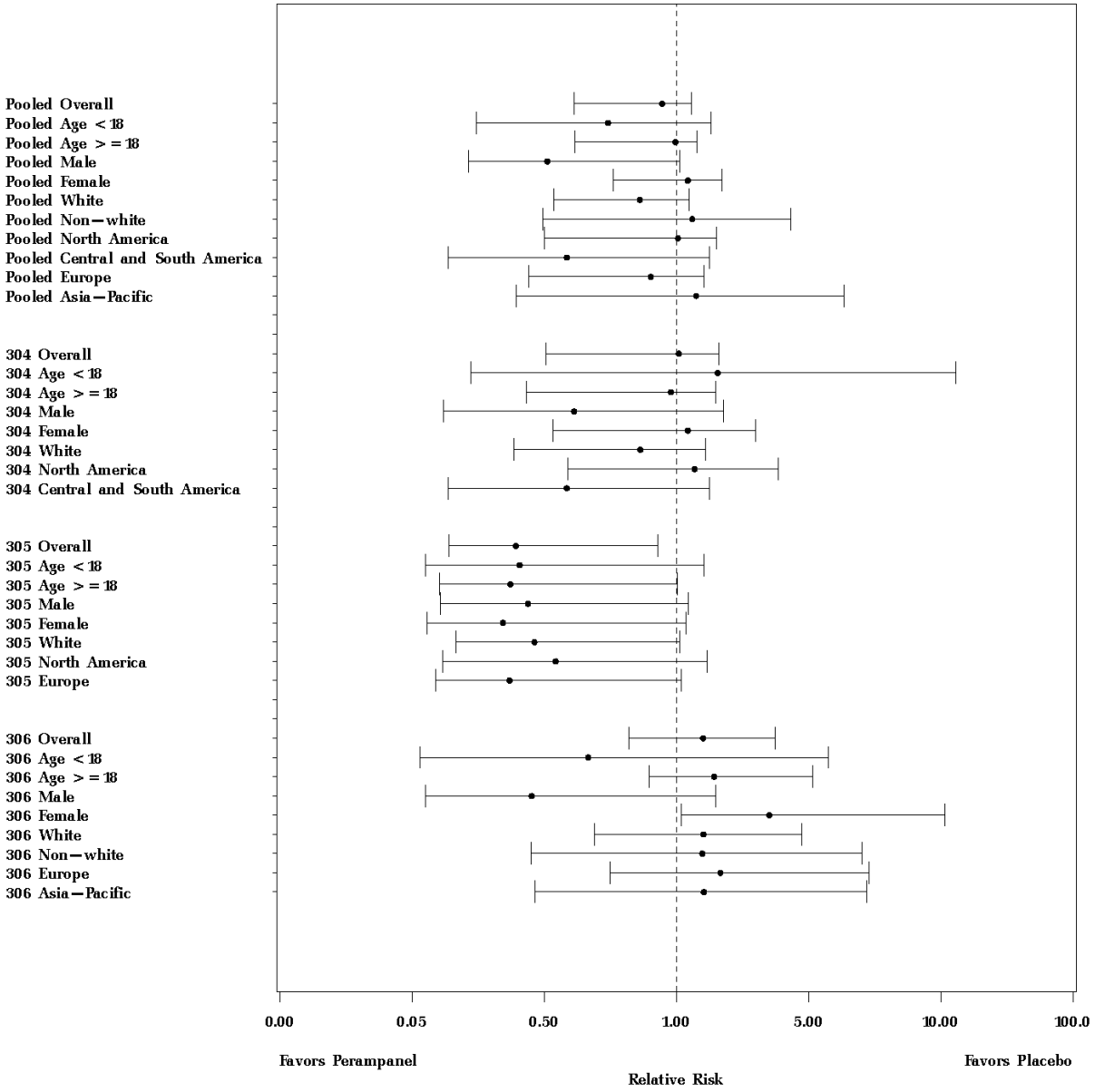

Abbildung 124: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer in Strata der Subgruppe mit einem Hinweis auf Interaktion sind untereinander nicht konsistent. In den pivotalen Studien 304 und 305 konnte kein Hiweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung festgestellt werden. Desweiteren wurde in der gepoolted Analyse der vollständigen Studienpopulation kein Hinweis auf Interaktion gefunden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

4.3.1.3.2.17 Unerwünschte Ereignisse: Diplopie – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünsche Ereignis: Diplopie trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 1,2% der Patienten unter Placebo und bei 2,0% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.18 Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünsche Ereignis: Verschwommensehen trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 0,9% der Patienten unter Placebo und bei 3,3% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.19 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – Subgruppenanalyse – RCT

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-386: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,7925
Geschlecht	0,0978[a]	0,8859	0,7384	0,0470[a]
Herkunft	0,9241			0,2043
Region	0,8857			0,5011

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Stürze ergab sich ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 304 und in der gepoolten Analyse). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305 und 306), Herkunft und Region (in den Studien 305 und 306) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-387: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 304									
Alle Patienten	133 13 (9,8)	134 17 (12,7)	121 8 (6,6)	1,53 [0,61;3,83]	0,03 [-0,04; 0,10]	1,48 [0,63; 3,44]	2,05 [0,85; 4,94]	0,06 [-0,01; 0,13]	1,92 [0,86; 4,29]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	15 1 (6,7)	10 0 (0,0)	14 1 (7,1)	0,93 [0,05; 16,42]	-0,00 [-0,19; 0,18]	0,93 [0,06; 13,54]	0,00	-0,07 [-0,21; 0,06]	0,00
≥18 Jahre	118 12 (10,2)	124 17 (13,7)	107 7 (6,5)	1,62 [0,61; 4,27]	0,04 [-0,04; 0,11]	1,55 [0,64; 3,80]	2,27 [0,90; 5,70]	0,07 [-0,00; 0,15]	2,10 [0,90; 4,86]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0978								
Männer	65 4 (6,2)	69 8 (11,6)	54 6 (11,1)	0,52 [0,14; 1,96]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,55 [0,16; 1,86]	1,05 [0,34; 3,23]	0,00 [-0,11; 0,12]	1,04 [0,39; 2,83]
Frauen	68 9 (13,2)	65 9 (13,8)	67 2 (3,0)	4,96 [1,03; 23,88]	0,10 [0,01; 0,19]	4,43 [0,99; 19,76]	5,22 [1,08; 25,19]	0,11 [0,02; 0,20]	4,64 [1,04; 20,66]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,9241								
Weiß	115 12 (10,4)	116 15 (12,9)	103 7 (6,8)	1,60 [0,60; 4,23]	0,04 [-0,04; 0,11]	1,54 [0,63; 3,75]	2,04 [0,80; 5,21]	0,06 [-0,02; 0,14]	1,90 [0,81; 4,48]
Nicht Weiß	18 1 (5,6)	18 2 (11,1)	18 1 (5,6)	1,00 [0,06; 17,33]	0,00 [-0,15; 0,15]	1,00 [0,07; 14,79]	2,13 [0,18; 25,78]	0,06 [-0,12; 0,24]	2,00 [0,20; 20,15]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,8857								
Nordamerika	74 10 (13,5)	81 14 (17,3)	73 6 (8,2)	1,74 [0,60; 5,08]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,64 [0,63; 4,29]	2,33 [0,85; 6,44]	0,09 [-0,01; 0,19]	2,10 [0,85; 5,19]
Zentral- und Südamerika	59 3 (5,1)	53 3 (5,7)	48 2 (4,2)	1,23 [0,20; 7,69]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,22 [0,21; 7,01]	1,38 [0,22; 8,63]	0,01 [-0,07; 0,10]	1,36 [0,24; 7,79]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-388: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 305									
Alle Patienten	129 6 (4,7)	121 9 (7,4)	136 4 (2,9)	1,61 [0,44; 5,84]	0,02 [-0,03; 0,06]	1,58 [0,46; 5,48]	2,05 [0,80; 8,84]	0,04 [-0,01; 0,10]	2,53 [0,80; 8,00]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	17 1 (5,9)	10 1 (10,0)	17 0 (0,0)		0,06 [-0,05; 0,17]			0,10 [-0,09; 0,29]	
≥18 Jahre	112 5 (4,5)	111 8 (7,2)	119 4 (3,4)	1,34 [0,35; 5,14]	0,01 [-0,04; 0,06]	1,33 [0,37; 4,82]	2,23 [0,65; 7,63]	0,04 [-0,02; 0,10]	2,14 [0,66; 6,92]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8859								
Männer	65 2 (3,1)	50 3 (6,0)	71 2 (2,8)	1,10 [0,15; 8,01]	0,00 [-0,05; 0,06]	1,09 [0,16; 7,53]	2,20 [0,35; 13,69]	0,03 [-0,04; 0,11]	2,13 [0,37; 12,28]
Frauen	64 4 (6,3)	71 6 (8,5)	65 2 (3,1)	2,10 [0,37; 11,89]	0,03 [-0,04; 0,10]	2,03 [0,39; 10,70]	2,91 [0,57; 14,95]	0,05 [-0,02; 0,13]	2,75 [0,57; 13,13]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	107 6 (5,61)	100 8 (8,0)	115 2 (1,7)	3,36 [0,66; 17,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	3,22 [0,67; 15,63]	4,91 [1,02; 23,70]	0,06 [0,00; 0,12]	4,60 [1,00; 21,16]
Nicht Weiß	22 0 (0,00)	21 1 (4,8)	21 2 (9,5)	0,00	-0,10 [-0,22; 0,03]	0,00	0,48 [0,04; 5,68]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,50 [0,05; 5,10]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	76 2 (2,6)	75 4 (5,3)	87 3 (3,4)	0,76 [0,12; 4,65]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,76 [0,13; 4,45]	1,58 [0,34; 7,28]	0,02 [-0,04; 0,08]	1,55 [0,36; 6,69]
Nordamerika	31 4 (12,9)	27 5 (18,5)	33 0 (0,0)		0,13 [0,01; 0,25]			0,19 [0,04; 0,33]	
Asien-Pazifik	14 0 (0,0)	14 0 (0,0)	10 1 (10,0)	0,00	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,00	0,00	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,00

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-389: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Studie 306									
Alle Patienten	172 3 (1,7)	169 3 (1,8)	185 3 (1,6)	1,08 [0,21; 5,41]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,09 [0,22; 5,26]	1,10 [0,22; 5,51]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,09 [0,22; 5,35]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre									
≥18 Jahre	159 3 (1,9)	157 3 (1,9)	171 3 (1,8)	1,08 [0,21; 5,42]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,08 [0,22; 5,25]	1,09 [0,22; 5,49]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,09 [0,22; 5,32]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,7384								
Männer	88 2 (2,3)	77 1 (1,3)	95 2 (2,1)	1,08 [0,15; 7,85]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,08 [0,16; 7,50]	0,61 [0,05; 6,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,62 [0,06; 6,68]
Frauen	84 1 (1,2)	92 2 (2,2)	90 1 (1,1)	1,07 [0,07; 17,42]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,07 [0,07; 16,86]	1,98 [0,18; 22,20]	0,01 [-0,03; 0,05]	1,96 [0,18; 21,20]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	105 0 (0,0)	116 1 (0,9)	119 1 (0,8)	0,00	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,00	1,03 [0,06; 16,60]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,03 [0,06; 16,21]
Nicht Weiß	67 3 (4,5)	53 2 (3,8)	66 2 (3,0)	1,50 [0,24; 9,28]	0,01 [-0,05; 0,08]	1,48 [0,26; 8,56]	1,25 [0,17; 9,22]	0,01 [-0,06; 0,07]	1,25 [0,18; 8,55]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa									
Asien - Pazifik	62 3 (4,8)	51 2 (3,9)	65 2 (3,1)	1,60 [0,26; 9,93]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,57 [0,27; 9,10]	1,29 [0,17; 9,45]	0,01 [-0,06; 0,08]	1,27 [0,19; 8,74]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-390: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	431 22 (5,1)	442 15 (3,4)	1,53 [0,78; 2,99]	0,02 [-0,01; 0,04]	1,50 [0,79; 2,86]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7925				
<18 Jahre	44 2 (4,5)	45 1 (2,2)	2,10 [0,18; 23,98]	0,02 [-0,05; 0,10]	2,05 [0,19; 21,75]
≥18 Jahre	387 20 (5,2)	397 14 (3,5)	1,49 [0,74; 3,00]	0,02 [-0,01; 0,04]	1,47 [0,75; 2,86]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0470				
Männer	207 7 (3,4)	220 10 (4,5)	0,74 [0,27; 1,97]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,74 [0,29; 1,92]
Frauen	224 15 (6,7)	222 5 (2,3)	3,11 [1,11; 8,72]	0,04 [0,01; 0,08]	2,97 [1,10; 8,04]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,2043				
Weiß	338 19 (5,6)	337 10 (3,0)	1,95 [0,89; 4,25]	0,03 [-0,00; 0,06]	1,89 [0,89; 4,01]
Nicht Weiß	93 3 (3,2)	105 5 (4,8)	0,67 [0,15; 2,87]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,68 [0,17; 2,76]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,5011				
Europa	181 2 (1,1)	192 3 (1,6)	0,70 [0,12; 4,26]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,71 [0,12; 4,18]
Nordamerika	105 14 (13,3)	106 6 (5,7)	2,56 [0,95; 6,95]	0,08 [-0,00; 0,16]	2,36 [0,94; 5,90]
Zentral- und Südamerika	59 3 (5,1)	48 2 (4,2)	1,23 [0,20; 7,69]	0,01 [-0,07; 0,09]	1,22 [0,21; 7,01]
Asien - Pazifik	65 2 (3,1)	75 3 (4,0)	0,76 [0,12; 4,71]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,77 [0,13; 4,46]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

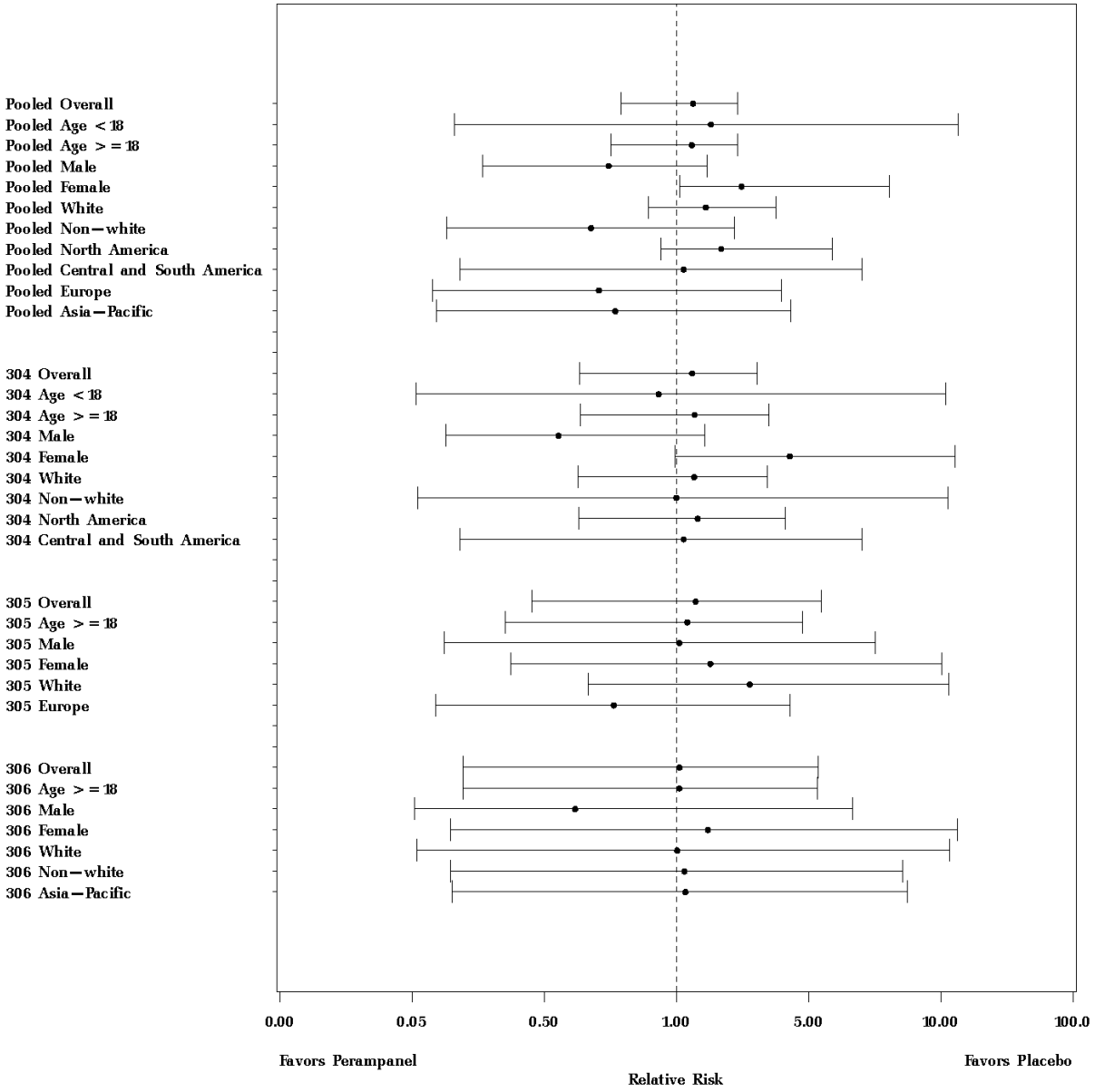

Abbildung 125: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, vollständige Studienpopulation, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle in den Strata der Subgruppe Geschlecht sind untereinander nicht konsistent. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung konnte in den pivotalen Studien 305 und 306 nicht mehr festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Tabelle 4-391: Interaktions-p-Werte für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert			
	Studie 304	Studie 305	Studie 306	Gepoolte Analyse (8mg/Tag Perampanel)
Alter				0,7970
Geschlecht	0,1205[a]	0,9869	0,8037	0,0795
Herkunft	0,8982			0,6540
Region	0,8320			0,6394

a Hinweis auf Interaktion
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014e)
OR: Odds ratio; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Stürze ergab sich in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ein Hinweis auf Interaktion für die Subgruppe Geschlecht (in Studie 304). Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter (in den Studien 304, 305 und 306), Herkunft und Region (in den Studien 305 und 306) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-392: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 304									
Alle Patienten	99 12 (12,1)	105 12 (11,4)	90 8 (8,9)	1,41 [0,55; 3,63]	0,03 [-0,05; 0,12]	1,36 [0,58; 3,18]	1,32 [0,52; 3,39]	0,03 [-0,06; 0,11]	1,29 [0,55; 3,01]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	8 0 (0,0)	7 0 (0,0)	9 1 (11,1)	0,00	-0,11 [-0,32; 0,09]	0,00	0,00	-0,11 [-0,32; 0,09]	0,00
≥18 Jahre	91 12 (13,2)	98 12 (12,2)	81 7 (8,6)	1,61 [0,60; 4,30]	0,05 [-0,05; 0,14]	1,53 [0,63; 3,69]	1,48 [0,55; 3,94]	0,04 [-0,05; 0,13]	1,42 [0,59; 3,43]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,1205								
Männer	47 3 (6,4)	56 7 (12,5)	48 6 (12,5)	0,48 [0,11; 2,03]	-0,06 [-0,18; 0,06]	0,51 [0,14; 1,92]	1,00 [0,31; 3,21]	0,00 [-0,13; 0,13]	1,00 [0,36; 2,77]
Frauen	52 9 (17,3)	49 5 (10,2)	42 2 (4,8)	4,19 [0,85; 20,56]	0,13 [0,00; 0,25]	3,63 [0,83; 15,92]	2,27 [0,42; 12,38]	0,05 [-0,05; 0,16]	2,14 [0,44; 10,48]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,8982								
Weiß	88 11 (12,5)	90 10 (11,1)	76 7 (9,2)	1,41 [0,52; 3,83]	0,03 [-0,06; 0,13]	1,36 [0,55; 3,33]	1,23 [0,45; 3,41]	0,02 [-0,07; 0,11]	1,21 [0,48; 3,02]
Nicht Weiß	11 1 (9,1)	15 2 (13,3)	14 1 (7,1)	1,30 [0,07; 23,43]	0,02 [-0,20; 0,24]	1,27 [0,09; 18,14]	2,00 [0,16; 24,87]	0,06 [-0,16; 0,28]	1,87 [0,19; 18,38]

Subgruppe	Perampanel 8mg/Tag	Perampanel 12mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 8mg/Tag			Behandlungsunterschied 12mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert=0,8320								
Nordamerika	58 9 (15,5)	67 10 (14,9)	60 6 (10,0)	1,65 [0,55; 4,98]	0,06 [-0,07; 0,18]	1,55 [0,59; 4,08]	1,58 [0,54; 4,64]	0,05 [-0,06; 0,16]	1,49 [0,58; 3,86]
Zentral- und Südamerika	41 3 (7,3)	38 2 (5,3)	30 2 (6,7)	1,11 [0,17; 7,06]	0,01 [-0,11; 0,13]	1,10 [0,20; 6,17]	0,78 [0,10; 5,87]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,79 [0,12; 5,28]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-393: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 305									
Alle Patienten	101 4 (4,0)	95 8 (8,4)	99 2 (2,0)	2,00 [0,36; 11,18]	0,02 [-0,03; 0,07]	1,96 [0,37; 10,46]	4,46 [0,92; 21,57]	0,06 [0,00; 0,13]	4,17 [0,91; 19,13]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre	12 1 (8,3)		10 0 (0,0)		0,08 [-0,07; 0,24]				
≥18 Jahre	89 3 (3,4)	89 8 (9,0)	89 2 (2,2)	1,52 [0,25; 9,31]	0,01 [-0,04; 0,06]	1,50 [0,26; 8,76]	4,30 [0,89; 20,83]	0,07 [0,00; 0,13]	4,00 [0,87; 18,31]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,9869								
Männer	52 2 (3,8)	41 3 (7,3)	52 1 (1,9)	2,04 [0,18; 23,22]	0,02 [-0,04; 0,08]	2,00 [0,19; 21,38]	4,03 [0,40; 40,23]	0,05 [-0,03; 0,14]	3,80 [0,41; 35,24]
Frauen	49 2 (4,1)	54 5 (9,3)	47 1 (2,1)	1,96 [0,17; 22,34]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,92 [0,18; 20,46]	4,69 [0,53; 41,71]	0,07 [-0,02; 0,16]	4,35 [0,53; 35,94]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	87 4 (4,6)	84 8 (9,5)	87 2 (2,3)	2,05 [0,37; 11;49]	0,02 [-0,03; 0,08]	2,00 [0,38; 10,64]	4,47 [0,92; 21,72]	0,07 [0,00; 0,14]	4,14 [0,91; 18,95]
Nicht Weiß									

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Perampanel 12mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 12mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa	61 1 (1,6)	63 4 (6,3)	64 2 (3,1)	0,52 [0,05; 5,85]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,52 [0,05; 5,64]	2,10 [0,37; 11,91]	0,03 [-0,04; 0,11]	2,03 [0,39; 10,70]
Nordamerika	23 3 (13,0)	23 4 (17,4)	25 0 (0,0)		0,13 [-0,01; 0,27]			0,17 [0,02; 0,33]	
Asien-Pazifik									

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-394: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 4mg/Tag**	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 4mg/Tag**			**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N* n (%)**	**Ereignisrate N* n (%)****	**Ereignisrate N* n (%)****	**OR [95%- KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**RR [95% KI]**
Studie 306									
Alle Patienten	137 3 (2,2)	129 3 (2,3)	140 3 (2,1)	1,02 [0,20; 5,16]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,02 [0,21; 4,98]	1,09 [0,22; 5,49]	0,00 [-0,03; 0,04]	1,09 [0,22; 5,28]
Alter	Interaktions-p-Wert: MDNC								
<18 Jahre									
≥18 Jahre	129 3 (2,3)	123 3 (2,4)	132 3 (2,3)	1,02 [0,20; 5,17]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,02 [0,21; 4,98]	1,08 [0,21; 5,43]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,07 [0,22; 5,22]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,8037								
Männer	70 2 (2,9)	54 1 (1,9)	74 2 (2,7)	1,06 [0,15; 7,73]	0,00 [-0,05; 0,06]	1,06 [0,15; 7,30]	0,68 [0,06; 7,69]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,69 [0,06; 7,36]
Frauen	67 1 (1,5)	75 2 (2,7)	66 1 (1,5)	0,98 [0,06; 16,08]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,99 [0,06; 15,42]	1,78 [0,16; 20,10]	0,01 [-0,04; 0,06]	1,76 [0,16; 18,97]
Herkunft	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Weiß	81 0 (0,0)	87 1 (1,1)	95 1 (1,1)	0,00	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,00	1,09 [0,07; 17,75]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,09 [0,07; 17,19]
Nicht Weiß	56 3 (5,36)	42 2 (4,8)	45 2 (4,4)	1,22 [0,19; 7,62]	0,01 [-0,08; 0,09]	1,21 [0,21; 6,91]	1,08 [0,14; 8,00]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,07 [0,16; 7,27]

Subgruppe	Perampanel 4mg/Tag	Perampanel 8mg/Tag	Placebo	Behandlungsunterschied 4mg/Tag			Behandlungsunterschied 8mg/Tag		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%- KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	RR [95% KI]
Region	Interaktions-p-Wert: MDNC								
Europa									
Asien - Pazifik	51 3 (5,9)	40 2 (5,0)	44 2 (4,5)	1,31 [0,21; 8,24]	0,01 [-0,08; 0,10]	1,29 [0,23; 7,40]	1,11 [0,15; 8,24]	0,00 [-0,09; 0,10]	1,10 [0,16; 7,45]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-395: Ergebnisse für die Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus gepoolter Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien)

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate N n (%)	**Ereignisrate N n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Alle Patienten	329 19 (5,8)	329 13 (4,0)	1,49 [0,72; 3,07]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,46 [0,73; 2,91]
Alter	Interaktions-p-Wert=0,7970				
<18 Jahre	26 1 (3,8)	27 1 (3,7)	1,04 [0,06; 17,55]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,04 [0,07; 15,75]
≥18 Jahre	303 18 (5,9)	302 12 (4,0)	1,53 [0,72; 3,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,50 [0,73; 3,05]
Geschlecht	Interaktions-p-Wert=0,0795				
Männer	153 6 (3,9)	174 9 (5,2)	0,75 [0,26; 2,15]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,76 [0,28; 2,08]
Frauen	176 13 (7,4)	155 4 (2,6)	3,01 [0,96; 9,44]	0,05 [0,00; 0,09]	2,86 [0,95; 8,60]
Herkunft	Interaktions-p-Wert=0,6540				
Weiß	262 16 (6,1)	258 10 (3,9)	1,61 [0,72; 3,62]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,58 [0,73; 3,41]
Nicht Weiß	67 3 (4,5)	71 3 (4,2)	1,06 [0,21; 5,46]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,06 [0,22; 5,07]

Subgruppe	**Perampanel 8mg/Tag**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied 8mg/Tag**		
	Ereignisrate **N** **n (%)**	**Ereignisrate** **N** **n (%)**	**OR** **[95%-KI]**	**RD** **[95%-KI]**	**RR** **[95%-KI]**
Region	Interaktions-p-Wert=0,6394				
Europa	141 1 (0,7)	147 2 (1,4)	0,52 [0,05; 5,78]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,52 [0,05; 5,69]
Nordamerika	81 12 (14,8)	85 6 (7,1)	2,29 [0,82; 6,43]	0,08 [-0,02; 0,17]	2,10 [0,83; 5,33]
Zentral- und Südamerika	41 3 (7,3)	30 2 (6, 7)	1,11 [0,17; 7,06]	0,01 [-0,11; 0,13]	1,10 [0,20; 6,17]
Asien - Pazifik	50 2 (4,0)	48 2 (4,2)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,00 [-0,08; 0,08]	0,96 [0,14; 6,55]

* N:Anzahl der Patienten
** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis
Leere Felder: keine Berechnung möglich
Quellen: (Eisai Ltd. 2014d)
KI: Konfidenzintervall; MDNC: Model did not converge; OR: Odds ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

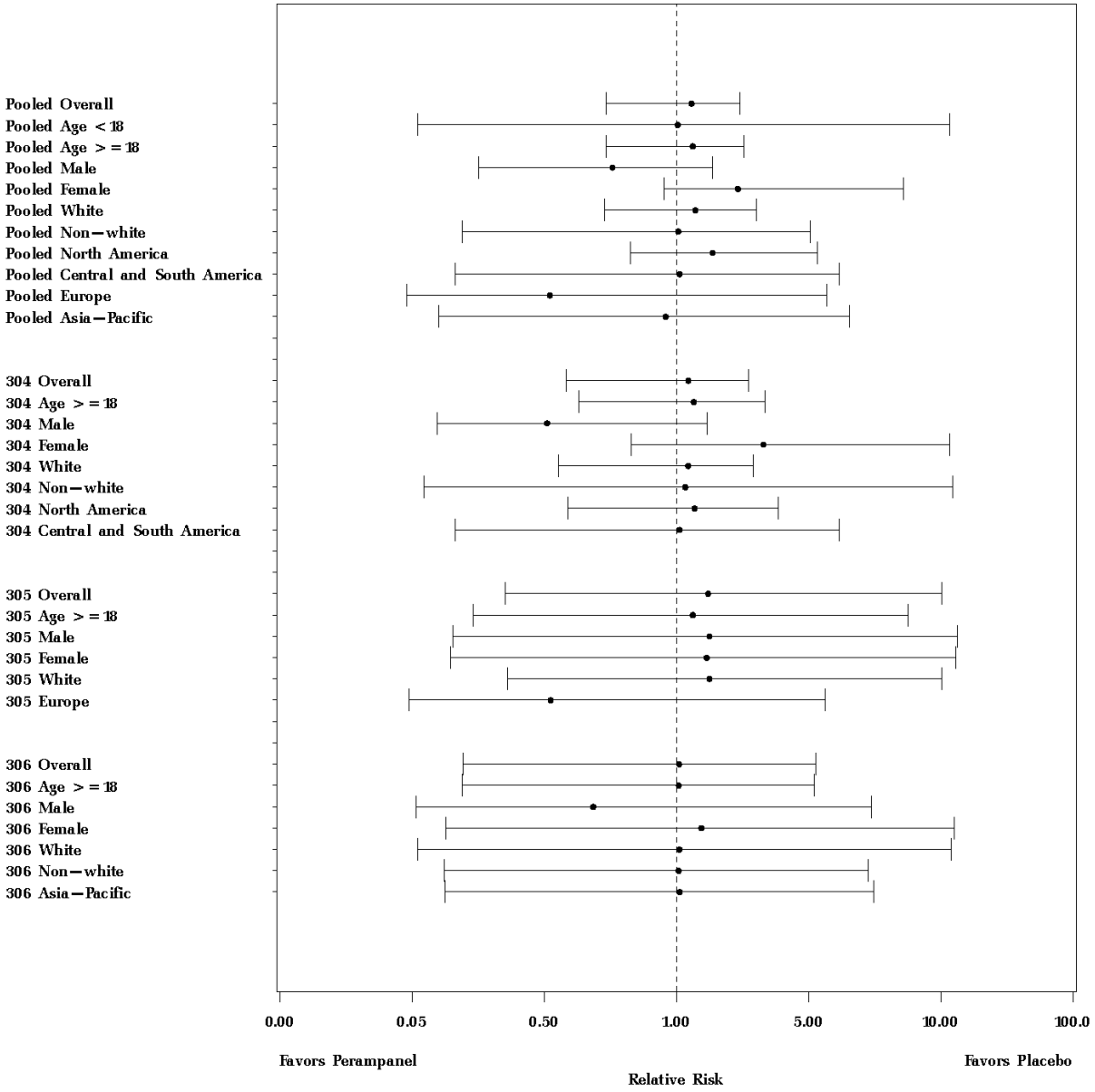

Abbildung 126: Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenanalyse, Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, 8mg/Tag vs. Placebo: Forest Plot (Quelle: Eisai Ltd. 2014b)

Durch die große Anzahl an Subgruppen und die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit bedingt durch den Interaktions-p-Wert von 0,2 ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der gefundenen Interaktionen zufallsbedingt ist.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle sind in den Strata des Subgruppenmerkmals Geschlecht untereinander nicht konsistent. Ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal Geschlecht und Behandlung konnte in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien weder in den weiteren pivotalen Studien noch in der gepoolten Analyse festgestellt werden. Zusammenfassend legt das die Schlussfolgerung nahe, dass die Hinweise auf Interaktion zufallsbedingt sind.

4.3.1.3.2.20 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünschte Ereignis: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 0,6% der Patienten unter Placebo und bei 0,2% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.2.21 Unerwünschte Ereignisse: Aggression – Subgruppenanalyse – RCT

Das Unerwünschte Ereignis: Aggression trat in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bei 2,0% der Patienten unter Placebo und bei 0,6% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse finden sich unter den zusätzlichen Analysen in Modul 5 (Eisai Ltd. 2014d).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen **Nutzen** konzentriert sich auf die Aussagen, die anhand der gepoolten Dosierung von Perampanel in der Gesamtpopulation, getroffen werden können:

Tabelle 4-396: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)

	Endpunkte	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs enthaltenden Basistherapie)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert[1]**
1	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,42; 2,17)	<0,0001
2	75% 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 ≥ 75% (Erhaltungsphase))	RR=2,65 (95%-KI: 1,78; 3,94)	
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungsphase)	RR=3,82 (95%-KI: 1,35; 10,82)	
4	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,66 (95%-KI: 1,36; 2,02)	< 0,0001
5	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,51 (95%-KI: 1,22; 1,88)	

[1]: p-Werte wurden basieredn auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet
*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;
RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

Die OR und RD waren bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zu den jeweiligen RR.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Wirksamkeitsendpunkten zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo beobachtet werden. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo eingetreten ist.

Tabelle 4-397: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit

	Endpunkt	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs enthaltenden Basistherapie)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert**
1	Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
2	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,21 (1,12; 1,30)	§
3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,19 (0,73; 1,94)	§
4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,13 (1,34; 3,39)	§
5	Schwindel	3,53 (2,58; 4,82)	§
6	Somnolenz	2,06 (1,42; 2,98)	§
7	Ataxie	4,2% vs. 0%	§
8	Übelkeit	1,29 (0,78; 2,14)	§
9	Erbrechen	0,96 (0,52; 1,78)	§
10	Kopfschmerzen	1,05 (0,76; 1,44)	§
11	Diplopie	2,06 (0,69; 6,13)	§
12	Verschwommensehen	2,15 (0,89; 5,19)	§
13	Stürze	1,75 (1,00; 3,08)	§
14	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,26 (0,02; 2,83)	§
15	Aggression	4,12 (0,95; 17,84)	§

RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))

Die OR und RD waren bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel konsistent zu den jeweiligen RR.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen **Zusatznutzen** konzentriert sich auf die Aussagen, die anhand der gepoolten Dosierung von Perampanel in der selbst eingeschränkten post-hoc Subpopulation der Patienten pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, getroffen werden können:

Tabelle 4-398: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)

	Endpunkte	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens ein Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert[1]**
1	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,36; 2,28)	<0,0001
2	75% 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 ≥ 75% (Erhaltungsphase))	RR=2,49 (95%-KI: 1,55; 4,00)	
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungsphase)	RR=5,05 (95%-KI: 1,18; 21,53)	
4	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,83 (95%-KI: 1,43; 2,34)	< 0,0001
5	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% (Erhaltungsphase))	RR=1,71 (95%-KI: 1,29; 2,25)	

[1]: p-Werte wurden basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet
*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;
RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

Die OR und RD waren bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zu den RR.

Die Sensitivitätsanalyse war bei allen Wirksamkeitsendpunkten konsistent zur Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Wirksamkeitsendpunkten zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung, können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher

Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo beobachtet werden. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo eingetreten ist.

Tabelle 4-399: Ergebnisse post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit

	Endpunkt	**Perampanel vs. Placebo** (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens ein Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	**p-Wert**
1	Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
2	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,17 (1,08; 1,27)	§
3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	0,99 (0,58; 1,69)	§
4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,01 (1,20; 3,55)	§
5	Schwindel	3,33 (2,34; 4,74)	§
6	Somnolenz	1,92 (1,27; 2,89)	§
7	Ataxie	4,7% vs. 0%	§
8	Übelkeit	1,38 (0,78; 2,46)	§
9	Erbrechen	1,03 (0,52; 2,02)	§
10	Kopfschmerzen	1,08 (0,75; 1,56)	§
11	Diplopie	1,61 (0,53; 4,89)	§
12	Verschwommensehen	3,62 (1,09; 12,02)	§
13	Stürze	1,60 (0,87; 2,93)	§
14	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,25 (0,02; 2,71)	§
15	Aggression	3,21 (0,73; 14,15)	§

RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))

Die OR und RD waren bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel konsistent zu den jeweiligen RR.

Die Sensitivitätsanalyse war bei den meisten Endpunkten konsistent zur Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Einzig bei den UEs Verschwommensehen war die Sensitivitätsanalyse inkonsistent zu der Analyse der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Die Hinweise auf Interaktion bei allen Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung können bei allen betrachteten Subgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder auf einen quantitativen Zusammenhang oder auf einen Zufallsbefund zurückgeführt werden.

Zusammenfassend stellen die aufgelisteten Endpunkte einen überzeugenden Beleg für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel dar.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-400: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-401: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-402: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-403: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-404: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien eingeschlossen.

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 4-405: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien eingeschlossen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-406: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-407: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien eingeschlossen.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien eingeschlossen.

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.***

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichende Studien eingeschlossen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-408: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

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.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen.

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.

In der folgenden Liste sind unter Angabe der Evidenzklassen die pivotalen Perampanel-Studien dargestellt, die in die Nutzen-/ Zusatznutzenbewertung eingegangen sind. Zu den Studien liegen die Studienberichte vor, alle drei Studien wurden darüber hinaus bereits bereits in internationalen peer-reviewed Journals vollpubliziert (vgl. Abschnitt 4.6).

- Studie E2007-G000-304: Evidenzklasse Ib
- Studie E2007-G000-305: Evidenzklasse Ib
- Studie E2007-G000-306: Evidenzklasse Ib

Bei allen drei aufgeführten Studien handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische klinische Studien der **höchsten Evidenzklasse** im Parallelgruppendesign zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber. Die Studien bestanden aus einer sechswöchigen Baseline-Phase, auf die eine 19-wöchige Doppelblind-Phase (wiederum unterteilt in eine sechswöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase) folgte.

In die Studien eingeschlossen wurden weibliche und männliche Epilepsiepatienten ≥12 Jahre, die trotz einer Behandlung mit mindestens zwei unterschiedlichen AEDs in den vergangenen zwei Jahren unter fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung litten. Für die sechswöchige Baseline-Phase wurde gefordert, dass die Patienten mindestens fünf fokale Anfälle und kein anfallsfreies Intervall von mehr als 25 Tagen aufweisen sowie aktuell auf ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung für mindestens drei Wochen vor Randomisierung eingestellt waren. Die jeweilige patientenindividuelle Basistherapie wurde auch nach der Randomisierung beibehalten. Die Studien wurden in insgesamt 39 Ländern Nord- und Südamerikas sowie in Europa, Asien, Australien, Südafrika und Russland durchgeführt. In den Studien 304 und 305 wurden die Teilnehmer zusätzlich zu ihrer patientenindividuellen Basistherapie im Verhältnis 1:1:1 auf Placebo oder eine Behandlung mit 8mg/Tag oder 12mg/Tag Perampanel randomisiert, die sie einmal täglich vor dem Zubettgehen einnahmen. In der Studie 306 wurden die Teilnehmer zusätzlich zu ihrer patientenindividuellen

Basistherapie im Verhältnis 1:1:1:1 auf Placebo oder eine Behandlung mit 2mg/Tag, 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel randomisiert, die sie einmal täglich vor dem Zubettgehen einnahmen.

Die Studie 306 war mit 706 Patienten die größte der drei Phase-III Studien (Studie 304: N=388, Studie 305: N=386). Insgesamt gingen zwischen 80% und 84% der Patienten der Phase-III Studien in die offene Anschlussstudie (E2007-G000-307) über, zu der ebenfalls bereits eine Volltextpublikation der Interim-Ergebnisse vorliegt (Steinhoff 2014).

Nutzennachweis

Der Nachweis des **Nutzens** von Perampanel als Zusatztherapie erfolgte anhand des Vergleichs von Perampanel vs. Placebo bei Epilepsiepatienten (≥12 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die eine patientenindividuelle Basistherapie von ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung erhielten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306).

Zusatznutzennachweis

Ein Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber einer Kombinationstherapie, die wenigstens eines der in Deutschland im gleichen Anwendungsgebiet zugelassenenen und vom G-BA als ZVT bestimmten Antiepileptika (Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid) als Basistherapeutikum enthält, wurde in einer seitens Eisai eingeschränkten Subpopulation der Zulassungspopulation erbracht. Die Subpopulation, für die der Zusatznutzen von Perampanel im Rahmen dieses Dossiers erbracht wurde, sind Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Patienten mit pharmakoresistenen und anhaltend aktiven Epilepsien stellen, wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.1 und in Modul 3 beschrieben, eine im klinischen Alltag besonders problematische Patientenpopulation dar. Diese Patientengruppe wurde in der Regel bereits mit den medikamentösen Standardoptionen in Mono- oder Kombinationstherapien unzureichend behandelt. Die Patienten werden hochgradig individuell von Experten in Therapiezentren und Schwerpunktpraxen betreut. Wie Prof. Hamer bereits in der ersten Anhörung zu Perampanel darstellte, sind es eben diese Patienten, für die neue Wirkstoffe mit neuartigen Wirkmechanismen im klinischen Alltag dringend benötigt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a) Da diese Patienten als „austherapiert“ angesehen werden können, ist eine Nachweisführung mit Perampanel als neuem Wirkstoff gegenüber Placebo in einer Patientenpopulation, die einen oder mehrere Wirkstoffe aus der ZVT in der allein nicht ausreichend wirksamen Basistherapie haben, angemessen. Vergleichbare Nachweisführungen wurden in anderen Therapiefeldern bei Patienten, für die keine weiteren, alternativen Standardoptionen verfügbar sind, wie im Falle von Belimumab (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b) Telaprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a), Boceprevir (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c) und Pertuzumab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a), vom G-BA bereits akzeptiert.

Verzerrungspotenzial und Endpunkte

Die Ziele der Perampanel Phase-III Studien waren:

- Bestimmung der kleinsten wirksamen Dosis („minimum effective dose“) von Perampanel
- Untersuchung der Wirksamkeit von Perampanel im Dosisbereich zwischen 2mg/Tag und 12 mg/Tag
- Das sekundäre Ziel bestand aus der Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel.

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studien sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-F) lässt sich für alle Studien und fast alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Alle Studien haben zudem eine niedrige Ausfallrate an Patienten, die am Ende der geplanten Studienzeiträume nicht in die Ergebnismessung eingingen.

Es wurden patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte in den Perampanel Phase-III Studien dargestellt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (FDA)
- Responder-Rate (EMA)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Responder-Rate (FDA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (EMA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

Die Festlegung dieser Endpunkte erfolgte in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien. Im Folgenden werden in Tabelle 4-H alle im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-H: Patientenrelevante Endpunkte (Kopie von Tabelle 4-B)

Patientenrelevanter Effekt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b)		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Änderung der Anfalls-häufigkeit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)
	Responder-Rate	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% (Erhaltungs-Phase))
		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% (Erhaltungs-Phase))
		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% (Erhaltungs-Phase))
		75%-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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))
Verbesserung der Lebensqualität	Gesund-heitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

Verringerung der Nebenwirkungen		Unerwünschte Ereignisse gesamt
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt
		Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führen
		Unerwünschte Ereignisse: Schwindel
		Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz
		Unerwünschte Ereignisse: Ataxie
		Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit
		Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen
		Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen
		Unerwünschte Ereignisse: Diplopie
		Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen
		Unerwünschte Ereignisse: Stürze
		Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
		Unerwünschte Ereignisse: Aggression

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen, der für die Therapie mit Perampanel als Zusatztherapie in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien gegenüber einer Kombinationstherapie, die wenigstens einen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und/oder Zonisamid enthält beansprucht wird, ist somit durch Studien höchster Evidenzstufe für valide, patientenrelevante Endpunkte belegt. Die Ergebnissicherheit der Aussagen ist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials hoch, und die Effekte sind gleichgerichtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b). Es wird der **Belegstatus für die Aussagen zum Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien** beansprucht.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter ab 12 Jahren wird im Rahmen des Dossiers nicht für die vollständige Zulassungspopulation erbracht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Im Abschnitt 4.3.1 erfolgt die Darlegung einerseits des Nutzens und andererseits des Zusatznutzens von Perampanel auf Basis der in 4.4.1 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte anhand der drei pivotalen Phase-III Studien. Dieses Vorgehen wurde bereits in Abschnitt 4.2.1 dargestellt.

Nutzen von Perampanel

Der Nachweis einer signifikanten und konsistenten Reduktion von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung durch Perampanel ergibt sich aus den Aussagen zu den Ergebnissen aus den Zulassungsstudien, die Bestandteil der Zulassung waren. Danach reduziert Perampanel in Dosierungen von 4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag alle Anfallstypen fokalen Ursprungs in statistisch hochsignifikantem Maße ($p<0,005$) im Vergleich zu Placebo (siehe ISE Tabelle 40.1 (Eisai Ltd. 2011a, 2011b). Die Epilepsiepatienten mit sekundär generalisierten Anfällen zu Baseline verzeichneten im Hinblick auf diesen Anfallstyp die stärkste Anfallsreduktion: So konnte bei bis zu 61% eine Response (Reduktion der Anfälle ≥50%) mit Perampanel nachgewiesen werden. Bis zu 17% der Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung erreichten mit Perampanel eine Response von mindestens 75%. Vollständige Anfallsfreiheit wurde bei bis zu 4% der Patienten hinsichtlich sämtlicher Anfälle fokalen Ursprungs (siehe ISE Tabelle (Eisai Ltd. 2011a, 2011b) und bei bis zu 29% der Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen in Bezug auf diesen Anfallstyp durch die zusätzliche Gabe von Perampanel erreicht (vgl. ISE Tabelle 41 (Eisai Ltd. 2011a, 2011b).

Durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Modelle konnte gezeigt werden, dass eine logarithmisch-lineare Beziehung zwischen Perampanel-Plasmakonzentrationen und der Reduktion der Anfallshäufigkeit besteht. Perampanel ist auch in Kombination mit Enzyminduktoren, die den Metabolismus von Perampanel erhöhen (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin), dosisabhängig wirksam (Hussein et al. 2012). Die Dosierung von Perampanel sollte immer patientenindividuell bis zum Erreichen eines klinischen Ansprechens erfolgen (siehe Fachinformation Perampanel). Des Weiteren weist Perampanel ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die drei häufigsten UEs Schwindel, Somnolenz und Kopfschmerzen traten meistens in einem leichten oder moderaten Schweregrad auf (siehe Tabelle ISS 20.5-4 (Eisai Ltd. 2011c). Bei den SUEs sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten mit Perampanel als Zusatz zu einer individuellen Basistherapie mit ein bis drei AEDs im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten. Es gab keine Todesfälle in den Doppelblind-Phasen der pivotalen Zulassungsstudien. Patienten im Alter von ≥12 bis <18 Jahre sprachen genauso gut wie Patienten ≥18 Jahre auf Perampanel an, es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersklassen feststellbar (Eisai Ltd. 2011c). Für eine Bewertung der Altersklasse ab 65 Jahren lagen in der Studie nicht genügend Daten vor. Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass allein aufgrund des Alters keine Anpassung der Dosierung notwendig ist.

Zusatznutzen von Perampanel:

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der selbst eingeschränkten post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenen und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombination aus AEDs als Basistherapie erhält, die wenigstens einen der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, werden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:

- die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg Perampanel)
- die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) mit den Ergebnissen der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen und der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation

Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Perampanel-Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag) wird aus folgenden Gesichtspunkten als primärer Bezugspunkt für den Nachweis des

Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie. Therapeutische Gesichtspunkte sprechen für die gepoolte gemeinsame Betrachtung der drei wirksamen Dosierungen von Perampanel. Die Behandlung der Epilepsie erfolgt immer patientenindividuell, d.h. sie wird sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt. Der behandelnde Arzt muss die Dosis jedes AED für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegebenen Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt werden. Dadurch erhalten Patienten der Zulassungsstudie unter Umständen andere Dosierungen als im Therapiealltag.

Da die Zuteilung einer Dosierung im Therapiealltag patientenindividuell erfolgt, ist eine gepoolte Darstellung aller wirksamen Dosierungen folgerichtig. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen hat darüber hinaus die größte statistische Power in der post-hoc Subgruppenanalyse. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel lassen sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen. Die Betrachtung der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Dosierungen und die Betrachtung der einzelnen Perampanel-Gruppen der drei pivotalen Zulassungsstudien können dabei zeigen, ob sich ein gefundener Zusammenhang auch konsistent in den jeweiligen Dosierungen und den einzelnen Studien wiederfindet. Da die Tagesdosierungen von 4mg und 12mg Perampanel nicht in allen drei pivotalen Zulassungsstudien verwendet wurden, wird im Rahmen des Dossiers die 8mg/Tag Perampanelgruppe verwendet, die sich in allen drei pivotalen Zulassungsstudien wiederfindet, wodurch sich für diese Gruppe die höchste statistische Power ergibt.

Die Ergebnisse der Zusatznutzenanalyse in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend endpunktspezifisch aufgezeigt.

Tabelle 4-409: Tabellarische Übersicht des Zusatznutzens des bewerteten Arzeinmittel

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer: Responder-Rate						
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% (Erhaltungs-Phase))	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,76 [95%-KI: 1,36; 2,28] (p<0,0001). OR und RD sind konsistent zum RR.	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,82 [95%-KI: 1,38; 2,40] (p<0,0001). OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 1,51 und 2,23.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,86 [95%-KI: 140; 2,46] (p<0,0001] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Erheblich höhere Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs durch die Gabe von Perampanel. Das Ausmaß „erheblich“ ergibt sich aus dem Überschreiten der KI-Untergrenze von 1,33 bei einem schwerwiegenden Symptom für das ein Risiko von ≥ 5% vorliegt.
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	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,83 [95%-KI: 1,43; 2,34] (p<0,0001). OR und RD sind konsistent zum RR.	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,86 [95%-KI: 1,42; 2,42] (p<0,0001). OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 1,58 und 2,07.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen(gepoolt). RR zu Placebo: 1,90 [95%-KI: 1,45; 2,49] (p<0,0001) OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Erheblich höhere Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel. Das Ausmaß „erheblich“ ergibt sich aus dem Überschreiten der KI-Untergrenze von 1,33 bei einem schwerwiegenden Symptom für das ein

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
Anfällen pro 28 Tage um ≥50% (Erhaltungs-Phase))						Risiko von ≥ 5% vorliegt.
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% (Erhaltungs-Phase))	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,71 [95%-KI: 1,29; 2,25]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 1,77 [95%-KI: 1,32; 2,39]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 1,12 und 2,49.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,66 [95%-KI: 1,24; 2,23] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für die Mehrzahl der Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Beträchtlich höhere Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel. Das Ausmaß „beträchtlich“ ergibt sich aus dem Überschreiten der KI-Untergrenze von 1,11 bei einem schwerwiegenden Symptom.
75%-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 ≥75% (Erhaltungs-Phase))	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 2,49 [95%-KI: 1,55; 4,00]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 2,56 [95%-KI: 1,54; 4,26]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 1,27 und 8,18.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 2,74 [95%-KI: 1,62; 4,66] OR und RD sind	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der Mehrzahl der einzelnen	Erheblich höhere 75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs durch die Gabe von Perampanel. Das Ausmaß „erheblich“ ergibt sich aus dem Überschreiten der KI-Untergrenze von 1,33 bei einem schwerwiegenden Symptom für das ein Risiko von ≥ 5%

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
				konsistent zum RR.	Studien wieder.	vorliegt.
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer: Änderung der Anfallshäufigkeit						
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	19 Patienten in der gepoolten Perampanel-Gruppe erreichten Anfallsfreiheit. RR: 5,05 [95%-KI: 1,18; 21,53] OR und RD sind konsistent zum RR.	8 Patienten in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe erreichten Anfallsfreiheit. RR: 4,23 [95%-KI: 0,91; 19,74] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: In allen Studien und unter allen Dosierungen von Perampanel erreichten wenige Patienten (zwischen 2,4% und 5,6%) Anfallsfreiheit. Unter Placebo erreichten 2 Patienten (2,2%) in Studie 305 Anfallsfreiheit.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 4,22 [95%-KI: 0,98; 18,19] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Bei der Betrachtung aller gepoolten wirksamen Dosierungen von Perampanel und in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe erreichen signifikant mehr Patienten Anfallsfreiheit.	Geringe Erhöhung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten. Die Lage der KI-Untergrenze bei einem schwerwiegenden Symptom für das ein Risiko von < 5% vorliegt, würde einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen rechtfertigen. Die Reduktion auf das Ausmaß „gering“ erfolgt aufgrund der KI-Untergrenzen bei 8mg/Tag Perampanel (gepoolt) und der Sensitivitätsanalyse.
Verbesserung der Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
QOLIE-31-P (Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)	Die Betrachtung der Lebensqualität in der Subpopulation mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte eine leichte absolute Verbesserung der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte für alle Domänen/Kategorien des QOLIE-31-P während der Doppelblindphase sowohl für Perampanel in gepoolten Dosierungen (8mg/Tag und 4mg/Tag bis 12mg/Tag Perampanel) als auch für die gepoolte Placebo-Gruppe. Die durchgeführte Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide gepoolten Dosierungen von Perampanel gegenüber Placebo zeigen. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel					Die Ergebnisse zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind bezüglich des Zusatznutzens neutral und führen zu keiner

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
	zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo eingetreten ist.					Veränderung des beschriebenen Ausmaßes des Zusatznutzens.
Mortalität: Verlängerung des Gesamtüberlebens						
Gesamtmortalität	Es traten im Rahmen der Doppelblind-Phase der pivotalen Zulassungsstudien unter der Perampanel keine Todesfälle auf.					
Verringerung der Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	UEs scheinen in der gepoolten Perampanel-Gruppe etwas häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,17; [95%-KI: 1,08; 1,27]. OR und RD sind konsistent zum RR.	UEs scheinen in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe etwas häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,20; [95%-KI: 1,10; 1,31]. OR und RD sind konsistent zum RR.	DieErgebnisse der Einzelstudien sind teilweise inkonsistent mit den gepoolten Daten. Unterschiede zwischen Perampanel-Gruppe und Placebo-Gruppe schienen nur für 8 mg (Studien 305 und 306) und 12 mg (Studie 305) zu bestehen.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,16 [95%-KI: 1,07; 1,27] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Die Ergebnisse für die gepoolten Dosierungen für die Gesamtpopulation sind mit den Ergebnissen der Subpopulation vergleichbar. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 1,21 [95%-KI: 1,12; 1,30]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Insgesamt konnte ein geringer Anstieg an UEs gesamt gegenüber Placebo beobachtet werden.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	SUEs scheinen in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Placebo-Gruppe.	SUEs scheinen in der gepoolten 8mg/Tag Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. SUEs scheinen unter Perampanel in den	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: SUEs scheinen in der	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig.

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirk-samen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
	RR=0,99; [95%-KI: 0,58; 1,69]. OR und RD sind konsistent zum RR.	der Placebo-Gruppe. RR=1,05; [95%-KI: 0,57; 1,93]. OR und RD sind konsistent zum RR.	einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	(gepoolt). RR zu Placebo: 0,97 [95%-KI: 0,55; 1,70] OR und RD sind konsistent zum RR.	Gesamtpopulation unter Perampanel weder in den einzelnen Studien, noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten, als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 1,19 [95%-KI: 0,73; 1,94]. OR und RD sind konsistent zum RR.	
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten	Die Ergebnisse für UEs, die zu Studienabbrüchen führten, sprechen für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe. RR=2,01; [95%-KI: 1,20; 3,35].	Die Ergebnisse für UEs, die zu Studienabbrüchen führten, scheinen bei Patienten unter 8mg/Tag Perampanel nicht häufiger aufzutreten als bei Patienten in der Placebo-Gruppe. RR=1,53; [95%-KI: 0,85; 2,76].	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind teilweise inkonsistent mit den gepoolten Daten. UEs, die zu Studienabbrüchen führten scheinen nur unter Perampanel 12mg/Tag häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. Bei 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel scheint kein Unterschied zu Placebo zu besetehen.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierung (gepoolt). RR zu Placebo: 2,15 [95%-KI: 1,22; 3,76] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: UEs, die zu Studienabbrüchen führten scheinen unter Perampanel 12mg/Tag häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. Bei 4mg/Tag und 8mg/Tag Perampanel scheint kein Unterschied zu Placebo zu bestehen.	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Ein geringer Anstieg an UEs, die zum Studienabbruch führten konnte nur unter 12mg/Tag Perampanel festgestellt werden.

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
	OR und RD sind konsistent zum RR.	OR und RD sind konsistent zum RR.			RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 2,13 [95%-KI: 1,34; 3,39]. OR und RD sind konsistent zum RR.	
Unerwünschte Ereignisse: Schwindel	Das UE Schwindel scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe häufiger aufzutreten, als in der Placebo-Gruppe. RR = 3,33; [95%-KI: 2,34; 4,74]. OR und RD sind konsistent zum RR. Der überwiegende Anteil der Fälle war jedoch von leichtem oder moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Studienabbruch.	Das UE Schwindel scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen 8mg/Tag häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR = 3,23; [95%-KI: 2,22; 4,68]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind vorwiegend konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Schwindel scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien mit Ausnahme von 4mg in Studie 306 häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 3,77 [95%-KI: 2,50; 5,68] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind vorwiegend konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Schwindel scheint auch in der Gesamtpopulation sowohl unter Perampanel im Großteil der einzelnen Studien als auch bei der gepoolten Betrachtung häufiger aufzutreten als in den dazugehörigen Placebo-Gruppen. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Schwindel scheint unter Perampanel häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. Die Lage der KI-Untergrenze deutet darauf hin, dass das UE Schwindel bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.
Unerwünschte	Das UE Somnolenz	Das UE Somnolenz	Die Ergebnisse der	Das Ergebnis der	Die Ergebnisse der	Das UE Somnolenz

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
Ereignisse: Somnolenz	scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,92; [95%-KI: 1,27; 2,89]. OR und RD sind konsistent zum RR. Der überwiegende Anteil der Fälle war jedoch von leichtem oder moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Studienabbruch.	scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen 8mg/Tag häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,92; [95%-KI: 1,23; 3,01]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Einzelstudien sind teilweise inkonsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Somnolenz scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien mit Ausnahme von 8mg/Tag in Studie 306 und 12mg/Tag in Studie 305 nicht häufiger aufzutreten, als in der Placebo-Gruppe.	Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 2,13 [95%-KI: 1,34; 3,39] OR und RD sind konsistent zum RR.	Gesamtpopulation sind vorwiegend konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Somnolenz scheint auch in der Gesamtpopulation unter Perampanel bei gepoolter Betrachtunhäufiger und bei Betrachtung der Einzelstudien teilweise häufiger aufzutreten als in den Placebo-Gruppen. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98]. OR und RD sind konsistent zum RR.	scheint unter Perampanel häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. Die Lage der KI-Untergrenze deutet darauf hin, dass das UE Somnolenz bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse: Ataxie	Das UE Ataxie trat nur bei Patienten in der Perampanel Gruppe (N=31) auf. RR konnte nicht berechnet werden.	Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen Patienten (N=12) auf. RR konnte nicht berechnet werden.	Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen Patienten auf. RR konnte nicht berechnet werden.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR konnte nicht berechnet werden	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen Patienten auf. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen der einzelnen Studien wieder. RR konnte nicht berechnet werden.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Das UE Ataxie trat, wenn auch bei relativ wenigen, nur bei Patienten unter Perampanel auf. Dies deutet darauf hin, dass das UE Ataxie bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.
Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit	Das UE Übelkeit scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,38; [95%-KI: 0,78; 2,46]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Übelkeit scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,47; [95%-KI: 0,77; 2,78]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Übelkeit scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,59 [95%-KI: 0,82; 3,07]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Übelkeit scheint in der Gesamtpopulation unter Perampanel weder in den einzelnen Studien noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Übelkeit auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.

Endpunkte in den Studien	Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)	Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel	Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306	Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen	Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation	Ausmaß
					RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14]. OR und RD sind konsistent zum RR.	
Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen	Das UE Erbrechen scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,03; [95%-KI: 0,52; 2,02]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Erbrechen scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,08; [95%-KI: 0,50; 2,34]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Erbrechen scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,02 [95%-KI: 0,49; 2,13]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Erbrechen scheint in der Gesamtpopulation unter Perampanel weder in den einzelnen Studien noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe: 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens sind die UEs Erbrechen auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.
Unerwünschte Ereignisse:	Das UE Kopfschmerzen	Das UE Kopfschmerzen	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
Kopfschmerzen	scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,08; [95%-KI: 0,75; 1,56] OR und RD sind konsistent zum RR.	scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=0,95; [95%-KI: 0,61; 1,46] OR und RD sind konsistent zum RR.	vorwiegend konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Kopfschmerzen scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien mit Ausnahme von 4 mg in Studie 306 nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,08 [95%-KI: 0,72; 1,62] OR und RD sind konsistent zum RR.	konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Kopfschmerzen scheint in der Gesamtpopulation unter Perampanel weder in den einzelnen Studien, noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44]. OR und RD sind konsistent zum RR.	als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Kopfschmerzen auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.
Unerwünschte Ereignisse: Diplopie	Das UE Diplopie scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,61 [95%-KI: 0,53; 4,89]. OR und RD sind	Das UE Diplopie scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR=1,25 [95%-KI: 0,34; 4,61].	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Diplopie scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 1,78 [95%-KI: 0,50; 6,32]	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Diplopie scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Diplopie auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirk-samen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
	konsistent zum RR.	OR und RD sind konsistent zum RR.		OR und RD sind konsistent zum RR.	RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,13]. OR und RD sind konsistent zum RR.	vernachlässigen.
Unerwünschte Ereignisse: Verschwommen-sehen	Das UE Verschwommensehe n trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten (N=22) auf. RR=3,62 [95%-KI: 1,09; 12,02]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Verschwommenseh en trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten (N=11) auf. RR=3,67 [95%-KI: 1,03; 13,02]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind nicht konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Verschwommen-sehen trat nur bei wenigen Patienten auf.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist nicht konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 3,07 [95%-KI: 0,92; 10,28] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind inkonsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Verschwommensehen scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzureten als in der Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Die Lage der KI-Untergrenze deutet darauf hin, dass das UE Verschwommensehen bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen berücksichtigt werden muss. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist abweichend.
Unerwünschte Ereignisse: Stürze	Das UE Stürze scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der	Das UE Stürze scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Stürze scheint unter Perampanel in den	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnissen der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Stürze scheint in der	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirk-samen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
	Placebo-Gruppe. RR= 1,60; [95%-KI: 0,87; 2,93]. OR und RD sind konsistent zum RR	als in der Placebo-Gruppe. RR= 1,46; [95%-KI: 0,73; 2,91]. OR und RD sind konsistent zum RR	einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	(gepoolt). RR zu Placebo: 1,72 [95%-KI: 0,89; 3,30] OR und RD sind konsistent zum RR.	Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Placebo-Gruppe. unterstützt. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Stürze auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.
Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR= 0,25; [95%-KI: 0,02; 2,71]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR= 0,50; [95%-KI: 0,05; 5,49]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 0,24 [95%-KI: 0,02; 2,66] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint in der Gesamtpopulation unter Perampanel wederin den einzelnen Studien, noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 0,26	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.

Endpunkte in den Studien	**Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)**	**Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 8mg Perampanel**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306**	**Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen**	**Konsistenz zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation**	**Ausmaß**
					[95%-KI: 0,02; 2,83]. OR und RD sind konsistent zum RR.	
Unerwünschte Ereignisse: Aggression	Das UE Aggression scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR= 3,21; [95%-KI: 0,73; 14,15]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das UE Aggression scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR= 3,00; [95%-KI: 0,61; 14,76]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Einzelstudien sind konsistent mit den gepoolten Daten. Das UE Aggression scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe.	Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit dem Ergebnis der Analyse aller wirksamen Perampaneldosierungen (gepoolt). RR zu Placebo: 2,66 [95%-KI: 0,59; 11,94] OR und RD sind konsistent zum RR.	Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen der Subpopulation: Das UE Aggression scheint in der Gesamtpopulation weder in der gepoolten Perampanel- Gruppe noch in den Einzeltudien häufiger aufzutreten als in der Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84]. OR und RD sind konsistent zum RR.	Das Verträglichkeits-profil von Perampanel als Zusatztherapie ist günstig. Für die weitere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die UEs Aggression auf Grund der niedrigen KI-Untergrenzen zu vernachlässigen.

RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall

Es wurden zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes der Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer fünf Endpunkte betrachtet.

Die höchste Relevanz wird dabei dem primären Studienendpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs“ und der Betrachtung der analogen Wirksamkeitsendpunkte zu schwereren Anfallsformen, der „Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen“ und der „Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen“ eingeräumt. Des Weiteren werden auch die 75% Responder-Rate und der Anteil anfallsfreier Patienten als Abbild klinisch besonders relevanter Reduktionen der Anfallshäufigkeit betrachtet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 hinreichend dargelegt, ist die Verminderung der Anfallshäufigkeit, auch unter Berücksichtigung der Schwere der Anfälle, von besonderem therapeutischen Interesse. Im Rahmen dieses Dossiers zum Zusatznutzen von Perampanel wurde bei der Festlegung der Höhe des Zusatznutzens die KI-Untergrenze berücksichtigt, analog zu dem Verfahren, das gemäß der in der Version 4.1 der Allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b) zur Festetzung der Höhe des Zusatznutzens vorgeschlagen wird.

Bei der Betrachtung der Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs sowie bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen und der alleinigen Betrachtung von sekundär generalisierten Anfällen, kann eine beträchtliche (bei sekundär generalisierten Anfällen) bis erhebliche (bei Anfällen fokalen Ursprungs und bei komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen) Erhöhung der Responder-Rate beobachtet werden. Die Ergebnisse finden sich konsistent in den einzelnen Studien, in der gepoolten Analyse, sowie in der Sensitivitätsanalyse und in den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Nutzennachweis) wieder. Dieses Ausmaß an Konsistenz spricht für eine hohe Ergebnissicherheit der beobachteten Ergebnisse.

Die Betrachtung der 75%-Responder-Rate ergab eine weitere eindeutige, erhebliche Erhöhung der Responder-Rate bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie.

Das Auftreten von Anfallsfreiheit in den Perampanel-Gruppen der selbst eingeschränkten post-hoc Subgruppenanalyse stellt einen insgesamt zwar seltenen, aber im Falle des Auftretens überaus bedeutenden Zusatznutzen für den Patienten dar. Durch die Seltenheit des Auftretens von Anfallsfreiheit ergeben sich niedrige KI-Untergrenzen, die einen geringen Zusatznutzen als Ausmaß rechtfertigen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass bei der Betrachtung der Gesamtpopulation in den gepoolten Analysen ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Perampanel und Anfallsfreiheit festgestellt werden konnte.

Insgesamt konnte für den patientenrelevanten therapeutischen Effekt „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien festgestellt werden, eindeutig belegt durch fünf patientenrelevante Endpunkte zur Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere mit geringem bis erheblichem Zusatznutzen.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perampanel-Dosierungen und Plazebo. Es wurden, trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs, bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Plazebo beobachtet. Zusammenfassend sind die Ergebnisse zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich des Zusatznutzens neutral und führen zu keiner Veränderung des beschriebenen Ausmaßes des Zusatznutzens.

Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel in der selbst eingeschränkten post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenen und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombinationstherapie, die wenigstens einen der in Deutschland im gleichen Anwendungsgebiet zugelassenenen und vom G-BA als ZVT bestimmten Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, als Basistherapie erhielten, ist als günstig einzustufen. Dafür spricht in erster Linie die geringe Rate an SUEs. Bezüglich des Auftretens von SUEs kann Perampanel weder in der post-hoc Subgruppenanalyse noch in der Analyse der gesamten Studienpopulation statistisch von Placebo unterschieden werden. Des Weiteren ist auch die Rate an UEs insgesamt unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu der Gruppe, die ausschließlich die Basistherapie erhalten hat, relativ niedrig. Für die gepoolte Analyse aller wirksamen Dosierungen liegt die Vermutung nahe, dass nur ein geringer Unterschied festzustellen ist, der sich in den einzelnen Studien teilweise nicht wiederfindet. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass die Gesamtanzahl aller UEs keinen Aufschluss auf den Schweregrad oder die mit dem UE einhergehende Belastung des Patienten zulassen. Deswegen wird der Gesamtrate der UEs auch ein geringerer Stellenwert als der Rate der SUEs bei der Festlegung des Zusatznutzens eingeräumt, da bei den SUEs immer von einer relevanten Beeinträchtigung des Patienten auszugehen ist.

Auch bei der Betrachtung der UEs, die zu einem Studienabbruch führten, ist die Verträglichkeit von Perampanel als günstig einzustufen. Lediglich in den einzelnen Studien mit 12mg/Tag Perampanel findet sich konsistent eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Studienabbrüchen zwischen Perampanel und Placebo. Die am häufigsten unter Perampanel aufgetretenen UEs, Schwindel und Somnolenz, wurden in der Mehrzahl der Fälle als leicht oder moderat eingestuft und führten in vergleichsweise wenigen Fällen zu Therapieabbrüchen. Selbiges wurde auch für die UEs Ataxie und Verschwommensehen festgestellt.

Bei allen anderen UEs sprechen die Ergebnisse zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Placebo. Aufgrund der niedrigen KI-Untergrenzen fallen diese also bei der Ermittlung der Höhe des Zusatznutzen nicht relativierend ins Gewicht.

Dies gilt auch für die drei Kategorien, für die ein besonderer Warnhinweis besteht. Weder für Stürze oder Aggression noch für suizidale Gedanken und suizidales Verhalten konnte bei der Betrachtung der post-hoc Subgruppe eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten des jeweiligen UE bei Patienten, die Perampanel erhielten, im Vergeich zu Patienten, die Placebo zu einer nicht ausreichend wirksamen Basistherapie bestehend aus bis zu drei AEDs erhielten, gezeigt werden.

In der Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteter UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit phamakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter ab 12 Jahren wird im Rahmen des Dossiers nicht für die vollständige Zulassungspopulation erbracht.

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 4-410: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Erheblicher 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen.

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[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) 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[16]) 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:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-I: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
E2007-G000-304	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2013h)	(Eisai Inc. und Eisai Limited 2001)	(French et al. 2012a)
E2007-G000-305	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012a) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d) clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register 2008b) Pharmnet.Bund (PharmNet.Bund 2007b)	(Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)	(French et al. 2012b)
E2007-G000-306	clinicaltrials.gov (clinicaltrials. gov 2012b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e) clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register 2008c) Pharmnet.Bund (PharmNet.Bund 2007c)	(Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)	(Krauss et al. 2012)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J. et al. 2010 *The evolution of antiepileptic drug development and regulation.* Epileptic.Disord. 12 (1), S.3–15.
2. Baker G. A., Jacoby A., Buck D. et al. 1997 *Quality of life of people with epilepsy: a European study.* Epilepsia 38 (3), S.353–362.
3. Bazil C. W. 2004 *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient-Control, Comorbidity, and Cost.* Epilepsia 45 (Suppl 6), S.3–12.
4. Ben-Menachem E. 2008 *Strategy for utilization of new antiepileptic drugs.* Curr.Opin.Neurol 21 (2), S.167–172.
5. Beran R. G., Berkovic S. F., Black A. B. et al. 2005 *Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study.* Epilepsy research 63 (1), S.1–9.
6. Betts T., Yarrow H., Greenhill L. et al. 2003 *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study.* Seizure 12 (3), S.136–140.
7. Boon P., Engelborghs S., Hauman H. et al. 2008 *Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium.*. Acta Neurol Belg. 108 (4), S.118–130.
8. Brodie M. J., Elder A. T. und Kwan P. 2009 *Epilepsy in later life.* Lancet Neurol 8 (11), S.1019–1030.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2011 *Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. (Data on file).*
10. Chaytor N., Ciechanowski P., Miller J. W. et al. 2011 *Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy.* Epilepsy & behavior : E&B 20 (3), S.545–549.
11. Chung S., Sperling M. R., Biton V. et al. 2010 *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial.* Epilepsia 51 (6), S.958–967.
12. clinicaltrials. gov 2012a *Studienregistereintrag E2007-G000-305 (NCT00699582)*: *To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699582.
13. clinicaltrials. gov 2012b *Studienregistereintrag E2007-G000-306 (NCT00700310)*: *Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700310.
14. clinicaltrials. gov 2012c *Studienregistereintrag E2007-J000-335 (NCT01618695)*: *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.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695.

15. clinicaltrials. gov 2012d *Studienregistereintrag E2007-J081-233 (NCT00903786)*: *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs).* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786.
16. clinicaltrials. gov 2013a *Studienregistereintrag E2007-A001-206 (NCT00144690)*: *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690.
17. clinicaltrials. gov 2013b *Studienregistereintrag E2007-A001-207 (NCT00368472)*: *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472.
18. clinicaltrials. gov 2013c *Studienregistereintrag E2007-E044-029 (NCT01209858)*: *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858.
19. clinicaltrials. gov 2013d *Studienregistereintrag E2007-E044-037 (NCT01240187)*: *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187.
20. clinicaltrials. gov 2013e *Studienregistereintrag E2007-G000-208 (NCT00416195)*: *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195.
21. clinicaltrials. gov 2013f *Studienregistereintrag E2007-G000-232 (NCT01527006)*: *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527006.
22. clinicaltrials. gov 2013g *Studienregistereintrag E2007-G000-235 (NCT01161524)*: *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524.
23. clinicaltrials. gov 2013h *Studienregistereintrag E2007-G000-304 (NCT00699972)*: *Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699972.
24. clinicaltrials. gov 2013i *Studienregistereintrag E2007-G000-307 (NCT00735397)*: *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397.
25. clinicaltrials. gov 2013j *Studienregistereintrag E2007-G000-332 (NCT01393743)*: *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743.

26. clinicaltrials. gov 2013k *Studienregistereintrag E2007-G000-401 (NCT01871233)*: *An Extended Access Program for Perampanel.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233.
27. clinicaltrials. gov 2013l *Studienregistereintrag E2007-J081-231 (NCT00849212)*: *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs).* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212.
28. clinicaltrials. gov 2014 *Studienregistereintrag E2007-G000-402 (NCT02033902)*: *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.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.02.2014, http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902.
29. Cramer J. A., Arrigo C., van Hammee G. et al. 2000 *Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam.* Epilepsy research 41 (1), S.29–38.
30. Cramer J. A. und van Hammee G. 2003 *Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam.* Epilepsy & behavior : E&B 4 (2), S.118–123.
31. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013 *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter' der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012*. Zugriff am: 26.02.2014, http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf.
32. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012 *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Kapitel: Anfälle und Bewusstseinsstörungen*. Zugriff am: 30.01.2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf.
33. Eisai Europe 2013 *Fycompa®*: *Stand November 2013.* Fachinformation. Zugriff am: 30.01.2014, www.fachinfo.de.
34. Eisai Inc. 2014 *Clinical Study Report: 235 (E2007-G000-235 (Core Study)). 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*, 1136.
35. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a *Clinical Study Report: 304 (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. (Data on file).*
36. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b *Clinical Study Report: 305 (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*. (*Data on file).*

37. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c *Clinical Study Report: 306 (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*. (*Data on file).*
38. Eisai Ltd. 2011a *Integrated Summary of Efficacy Perampanel*: *5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study. (Data on file).*
39. Eisai Ltd. 2011b *Integrated Summary of Efficacy Perampanel - Appendix 1*: *5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study. (Data on file).*
40. Eisai Ltd. 2011c *Integrated Summary of Safety Perampanel – Appendix 1: Tables*: *5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study. (Data on file).*
41. Eisai Ltd. 2014a *Additional Analysis - Adverse Events*. (*Data on file).*
42. Eisai Ltd. 2014b *Additional Analysis - Forest Plots*. (*Data on file).*
43. Eisai Ltd. 2014c *Additional Analysis - Quality of Life*. (*Data on file).*
44. Eisai Ltd. 2014d *Additional Analysis - Subgroup Analysis*. (*Data on file).*
45. Eisai Ltd. 2014e *Additional Analysis - Subpopulation*. (*Data on file).*
46. Eisai Ltd. 2014f *Summary of ongoing, finished or discontinued studies with perampanel..(Data on file)*: *Status at Date: 06.02.2014*.
47. Elsharkawy A. E., Thorbecke R., Ebner A. et al. 2012 *Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery.* Epilepsy & behavior : E&B 24 (2), S.1-7.
48. Entwistle R. 2007 *Project Requirements Specification Biostatistical Addendum For: E2007-G000-304 EIS021*. *(Data on file).*
49. EU Clinical Trials Register 2004 *Studienregistereintrag E2007-E044-205 (EUCTR2004-000361-35)*: *A 48-Month Open Label Multi-Centered Extension Study to Evaluate the Longterm Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 in Patients with Parkinson's Disease with "Wearing-Off" Motor Fluctuations and "On" Period Dyskinesias.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000361-35.
50. EU Clinical Trials Register 2006a *Studienregistereintrag E2007-A001-206 (EUCTR2005-004199-18)*: *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004199-18.
51. EU Clinical Trials Register 2006b *Studienregistereintrag E2007-A001-207 (EUCTR2005-004293-24)*: *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 (revised per Amendments 02, 03, 05, A and 06).* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24.
52. EU Clinical Trials Register 2006c *Studienregistereintrag E2007-E044-301 (EUCTR2005-004314-33)*: *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in*

Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations. European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004314-33.

53. EU Clinical Trials Register 2006d *Studienregistereintrag E2007-G000-303 (EUCTR2006-002339-26)*: *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26.
54. EU Clinical Trials Register 2006e *Studienregistereintrag E2007-G000-309 (EUCTR2006-002937-20)*: *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20.
55. EU Clinical Trials Register 2007a *Studienregistereintrag E2007-G000-208 (EUCTR2006-003702-26)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003702-26.
56. EU Clinical Trials Register 2007b *Studienregistereintrag E2007-G000-227 (EUCTR2006-006488-22)*: *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22.
57. EU Clinical Trials Register 2007c *Studienregistereintrag E2007-G000-318 (EUCTR2007-000801-30)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-30.
58. EU Clinical Trials Register 2008a *Studienregistereintrag E2007-G000-228 (EUCTR2007-005495-13)*: *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).* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13.
59. EU Clinical Trials Register 2008b *Studienregistereintrag E2007-G000-305 (EUCTR2007-006168-31)*: *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. European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31.

60. EU Clinical Trials Register 2008c *Studienregistereintrag E2007-G000-306 (EUCTR2007-006169-33)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33.
61. EU Clinical Trials Register 2008d *Studienregistereintrag E2007-G000-307 (EUCTR2007-006170-28)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28.
62. EU Clinical Trials Register 2010 *Studienregistereintrag E2007-G000-235 (EUCTR2010-018518-56)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56.
63. EU Clinical Trials Register 2011 *Studienregistereintrag E2007-G000-332 (EUCTR2011-000265-12)*: *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.* European Medicines Agency (EMA/EMEA). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12.
64. European Medicines Agency 2007 *SCIENTIFIC ADVICE Perampanel (E2007): 5.14 Scientific Advice given by CHMP. (Data on file).*
65. European Medicines Agency 2008 *Clarification letter Scientific Advice. Perampanel (E2007) in Epilepsy. (Data on file).*
66. European Medicines Agency 2009 *Follow-up Scientific Advice-Perampanel (E2007) in Epilepsy. (Data on file).*
67. European Medicines Agency 2010 *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*. Zugriff am: 26.03.2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf
68. European Medicines Agency 2012 *Assessment report Fycompa. 2012 (EPAR).* Zugriff am: 01.04.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf.

69. Faught E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008 *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RANSOM Study.* Neurology 71 (20), S.1572–1578.
70. Faught E., Weiner J. R., Guerin A. et al. 2009 *Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study.* Epilepsia 50 (3), S.501–509.
71. Fazel S., Wolf A., Långström N. et al. 2013 *Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study.* Lancet 382, S.1646–1654.
72. Ficker D. M. 2000 *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy.* Epilepsia 41 (Suppl 2), S.S7–S12.
73. Food and Drug Administration 2011 *FDA Response Mail re. ITT population, March 2011. (Data on file).*
74. Franco V., Crema F., Iudice A., Zaccara G. und Grillo E. 2013 *Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel.* Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society 70 (1), S.35–40.
75. French J. A. und Faught E. 2009 *Rational polytherapy.* Epilepsia 50 (Suppl 8), S.63–68.
76. French J. A., Krauss G. L., Biton V. et al. 2012a *Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304.* Neurology 79 (6), S.589–596.
77. French J. A., Krauss G. L., Steinhoff B. J. et al. 2012b *Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305.* Epilepsia 54 (1), S.1-9.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belimumab.* G-BA. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_ZD.pdf
79. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir.* G-BA. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf
80. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012c *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Telaprevir.* G-BA. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf
81. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Perampanel*: *Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 29. Januar 2013.* G-BA. Zugriff am: 07.04.2014, http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-39/2013-01-29_Wortprotokoll_Perampanel.pdf.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b *Verfahrensordnung des Gemeinsamer Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 18. April 2013 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.11.2013 B2 in*

Kraft getreten am 26. November 2013. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel.* Eisai. Zugriff am: 07.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_ZD.pdf
84. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014 *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nach § 35a SGB V - Perampanel*: *Vom 6. Februar 2014.* G-BA. Zugriff am: 07.04.2014, http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2673/2014-02-06_AM-RL-XII_Perampanel-erneuteNB_TrG.pdf.
85. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. 2006 *ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes.* Epilepsia 47 (7), S.1094–1120.
86. Hamer H. M., Dodel R., Strzelczyk A. et al. 2012 *Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults.* Journal of neurology 259 (11), S.2376–2384.
87. Harden C. L., Maroof D. A., Nikolov B. et al. 2007 *The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy.* Epilepsy & behavior : E&B 11 (2), S.208–211.
88. Hesdorffer D. C., Tomson T., Benn E. et al. 2012 *Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis.* Epilepsia 53 (2), S.249–252.
89. Hsu W. W. Q., Sing C. W., He Y. et al. 2013 *Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Perampanel in the Treatment of Partial-Onset Epilepsy.* CNS drugs 27 (10), S.817–827.
90. Hussein Z., Ferry J., Krauss G. L. et al. 2012 *Demographic factors and concomitant antiepileptic drugs have no effect on the pharmacodynamics of perampanel. Poster presented at the 64thAnnual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), New Orleans, Louisiana, USA, 21.-28. April 2012. (Data on file).*
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010 *Selektive Serotonin-und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen.* IQWIG. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.iqwig.de/download/A05-20A_DWSVB_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a *Allgemeine Methoden*: *Version 4.1 vom 28.11.2013.* IQWIG. Zugriff am: 08.04.2014, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b *Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* IQWIG. Zugriff am: 08.04.2014, http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
94. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a *Studienregistereintrag 2007-P-000357/2 (NCT00612235)*: *Comparison of Different Antiepileptic Drug Monotherapies for the Occurrence of Premenstrual Dysphoric Disorder Among Women With Epilepsy.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00612235.

95. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b *Studienregistereintrag CR014317 (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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00563459.
96. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c *Studienregistereintrag E2007-A001-207 (EUCTR2005-004293-24-SE)*: *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy. 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 (revised per Amendments 02, 03, 05, A and 06).* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE.
97. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d *Studienregistereintrag E2007-G000-208 (NCT00416195)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00416195.
98. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e *Studienregistereintrag E2007-G000-305 (EUCTR2007-006168-31-AT)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT.
99. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012f *Studienregistereintrag E2007-G000-306 (EUCTR2007-006169-33)*: *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizure.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33.
100. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012g *Studienregistereintrag E2007-G000-332 (EUCTR 2011-000265-12)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU.
101. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012h *Studienregistereintrag N01275 (NCT00505934)*: *Open-label, Single-arm, Multi-center, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month- 4 Years Old) With Epilepsy.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00505934.

102. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a *Studienregistereintrag 2007/005 (NCT00431457)*: *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): Prospective Randomized Controlled Study of Neurostimulation in the Medial Temporal Lobe for Patients With Medically Refractory Medial Temporal Lobe Epilepsy; Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR).* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00431457.
103. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b *Studienregistereintrag ACTRN12612001269820*: *Australian Cerebral Palsy Child- a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children, with cerebral palsy born in Queensland in 2006, 2007, 2008 and 2009.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820.
104. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013c *Studienregistereintrag CBGG492A2203 (NCT00784212)*: *A Multicenter, Single-blind, Within-subject, Placebo-controlled Proof of Concept Study to Assess the Effect of Single Oral Doses of BGG492 on the Photoparoxysmal EEG Response in Patients With Photosensitive Epilepsy.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00784212.
105. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013d *Studienregistereintrag E2007-A001-206 (NCT00144690)*: *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study of E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00144690.
106. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013e *Studienregistereintrag E2007-E044-029 (NCT01209858)*: *A Open-label Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01209858.
107. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013f *Studienregistereintrag E2007-E044-037 (NCT01240187)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01240187.
108. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013g *Studienregistereintrag E2007-G000-235 (EUCTR2010-018518-56-LV)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV.

109. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013h *Studienregistereintrag E2007-G000-235 (NCT01161524)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01161524.
110. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013i *Studienregistereintrag E2007-G000-307 (EUCTR2007-006170-28-CZ)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ.
111. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a *Studienregistereintrag 7101 (ISRCTN06469947)*: *Can rehabilitation reduce attendance at Accident and Emergency (A&E) and promote wellbeing for people with severe epilepsy? A multicentre non-randomised interventional treatment trial.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN06469947.
112. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b *Studienregistereintrag E2007-A001-207 (NCT00368472)*: *A 4-Year Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study of E2007 as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00368472.
113. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c *Studienregistereintrag E2007-G000-232 (NCT01527006)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01527006.
114. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d *Studienregistereintrag E2007-G000-402 (NCT02033902)*: *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.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02033902.
115. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e *Studienregistereintrag HEAD-STUDIE (ISRCTN97864911)*: *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 13.02.2014, http://isrctn.org/ISRCTN97864911.

116. International League Against Epilepsy 1981 *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.* Epilepsia 22, S.489–501.
117. Kerling F. und Kasper B. S. 2013 *Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data.* Acta Neurologica 127 (Suppl 197), S.25–29.
118. Kline Leidy N., Rentz A. M. und Grace E. M. 1998 *Evaluating Health-Related Quality of Life Outcomes in Clinical Trials of Antiepileptic Drug Therapy.* Epilepsia 39 (9), S.965–977.
119. Ko D. und Ramsay R. E. 2013 *Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures.* Acta Neurologica 127 (Suppl 197), S.36–43.
120. Kotsopoulos I. A., van Merode T., Kessels F. G. et al. 2002 *Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures.* Epilepsia 43 (11), S.1402–1409.
121. Krauss G. L., Serratosa J. M., Villanueva V. et al. 2012 *Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures.* Neurology 78 (18), S.1408–1415.
122. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010 *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia 51 (6), S.1069–1077.
123. Luciano A. L. und Shorvon S. D. 2007 *Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy.* Ann.Neurol. 62 (4), S.375–381.
124. Lyseng-Williamson K. A. 2011 *Levetiracetam: A Review of its Use in Epilepsy.* Drugs 71 (4), S.489–514.
125. Mohanraj R. und Brodie M. J. 2003 *Measuring the efficacy of antiepileptic drugs.* Seizure 12 (7), S.413–443.
126. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010 *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S.e1-e37.
127. National Clinical Guideline Centre 2012 *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations*. Zugriff am: 26.03.2014, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf.
128. Nei M. und Bagla R. 2007 *Seizure-related Injury and Death.* Curr.Neurol Neurosci.Rep. 7 (4), S.335–341.
129. Owen R. T. 2013 *Perampanel: a novel antiepileptic for the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures.* Drugs of Today 49 (1), S.23–31.
130. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000 *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy.* Epilepsy Research 41 (2), S.107–139.
131. PharmNet.Bund 2005 *Studienregistereintrag E2007-A001-207 (EUCTR2005-004293-24)*: *A 4-Year Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled,Dose-Escalation, Parallel- Group Study of E2007 as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures (revised per Amendments 02, 03, and 05).* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.

132. PharmNet.Bund 2006 *Studienregistereintrag E2007-G000-227 (EUCTR2006-006488-22)*: *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).* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
133. PharmNet.Bund 2007a *Studienregistereintrag E2007-G000-228 (EUCTR2007-005495-13)*: *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).* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
134. PharmNet.Bund 2007b *Studienregistereintrag E2007-G000-305 (EUCTR2007-006168-31)*: *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.* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
135. PharmNet.Bund 2007c *Studienregistereintrag E2007-G000-306 (EUCTR2007-006169-33)*: *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.* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
136. PharmNet.Bund 2007d *Studienregistereintrag E2007-G000-307 (EUCTR2007-006170-28)*: *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.* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
137. PharmNet.Bund 2011 *Studienregistereintrag E2007-G000-332 (EUCTR2011-000265-12)*: *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.* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 13.02.2014, www.pharmnet-bund.de.
138. Plosker G. L. 2012 *Perampanel As Adjunctive Therapy in Patients with Partial-Onset Seizures.* CNS drugs 26 (12), S.1085–1096.
139. Pulicken M. J., Hsieh D. T., Hoch D. B. und Cole A. J. 2013 *Journal Club: Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures.* Neurology 80 (2), S.e17-e19.
140. Rektor I. 2013 *Perampanel, a novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures.* Expert opinion on pharmacotherapy 14 (2), S.225–235.
141. Rheims S. und Ryvlin P. 2013 *Profile of perampanel and its potential in the treatment of partial onset seizures.* Neuropsychiatric Disease and Treatment 9, S.629–637.

142. Rugg-Gunn F. 2014 *Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data.* Epilepsia 55 (Suppl 1), S.13–15.
143. Ryvlin P., Cucherat M. und Rheims S. 2011 *Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials.* Lancet neurology 10 (11), S.961–968.
144. Schiller Y. und Najjar Y. 2008 *Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history.* Neurology 70 (54), S.54–65.
145. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010 *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Open Medicine 2010;4 (1):e60-e68.
146. Scott L. J., Lyseng-Williamson K. A. und Plosker G. L. 2013 *Perampanel: a guide to its use in partial-onset seizures.* Drugs & Therapy Perspectives 29 (7), S.189-193.
147. Shvarts V. und Chung S. 2013 *Perampanel: newly approved, novel antiepileptic medication for partial-onset seizures.* Expert review of neurotherapeutics 13 (2), S.131–134.
148. Sperling M. R. 2004 *The Consequences of Uncontrolled Epilepsy.* CNS Spectrums 9 (2), S.98–109.
149. St. Louis E. K. 2009 *Truly "Rational" Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects.* Curr.Neuropharmacol. 7 (2), S.96–105.
150. Steinhoff B. J., Bacher M., Bast T. et al. 2014 *First clinical experiences with perampanel--The Kork experience in 74 patients.* Epilepsia 55 (Suppl 1), S.16–18.
151. Taylor R. S., Sander J. W., Taylor R. J. et al. 2011 *Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review.* Epilepsia 52 (12), S.2168–2180.
152. Theodore W. H., Spencer S. S., Wiebe S. et al. 2006 *Epilepsy in North America: A Report Prepared under the Auspices of the Global Campaign against Epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization.* Epilepsia 47 (10), S.1700–1722.
153. Uthman B. M., Bazil C. W., Beydoun A. et al. 2010 *Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: Pooled analysis of open-label clinical trials.* Epilepsia 51 (6), S.968–978.
154. Wiebe S. 2006 *Burden of Intractable Epilepsy.* Adv.Neurol 97, S.1–4.
155. Wilby J., Kainth A., Hawkins N. et al. 2005 *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation.* Health Technology Assessment 9 (15), S.1-157, iii-iv.
156. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006 *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc (Journal of the Medical Library Association : JMLA) 94 (4), S.451–455.
157. Zaccara G., Giovannelli F., Cincotta M. et al. 2013 *The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials.* European Journal of Neurology 20 (8), S.1204–1211.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Literaturrecherche für: Perampanel RCT		
Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.02.2014	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp focal epilepsy/ or exp Epilepsies, Partial/	18756
2	(partial epileps$3 or focal epileps$3).af.	4862
3	1 or 2	20756
4	exp Receptors, AMPA/ or exp Pyridones/	14455
5	perampanel.af.	76
6	E 2007.af.	36
7	E2007.af.	6
8	E-2007.af.	36
9	380917-97-5.af.	0
10	fycompa.af.	3
11	2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl-benzonitrile.af.	0
12	3-2-Cyanophenyl-5-2-pyridyl-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one.af.	0
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	14533
14	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	591269
15	3 and 13 and 14	15
16	remove duplicates from 15	15

Literaturrecherche für: Perampanel RCT		
Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.02.2014	
Zeitsegment	1988 to 2014 Week 6	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp focal epilepsy/	30764
2	(partial epileps$3 or focal epileps$3).af.	16309
3	1 or 2	32210
4	exp perampanel/	225
5	perampanel.af.	239
6	E 2007.af.	95
7	E2007.af.	15
8	E-2007.af.	95
9	380917-97-5.af.	158
10	fycompa.af.	20
11	2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl-benzonitrile.af.	0
12	3-2-Cyanophenyl-5-2-pyridyl-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one.af.	0
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	330
14	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1004368
15	3 and 13 and 14	62
16	remove duplicates from 15	61
17	limit 16 to human	60

Literaturrecherche für: Perampanel RCT

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.02.2014
Zeitsegment	1991 bis Januar 2014
Suchfilter	Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Epilepsies, Partial/	504
2	(partial epileps$3 or focal epileps$3).af.	361
3	1 or 2	743
4	exp Pyridones/ or exp Excitatory Amino Acid Antagonists/	2258
5	perampanel.af.	17
6	380917-97-5.af.	0
7	E 2007.af.	1
8	E2007.af.	0
9	E-2007.af.	1
10	fycompa.af.	0
11	2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl-benzonitrile.af.	0
12	3-2-Cyanophenyl-5-2-pyridyl-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one.af.	0
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	2267
14	3 and 13	27
15	remove duplicates from 14	27

Literaturrecherche für: Perampanel RCT		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.02.2014	
Zeitsegment	2005 bis Dezember 2013	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(partial epileps$3 or focal epileps$3).af.	58
2	epileps$3.af.	352
3	1 or 2	352
4	perampanel.af.	4
5	E 2007.af.	2
6	E2007.af.	0
7	E-2007.af.	2
8	380917-97-5.af.	0
9	fycompa.af.	0
10	2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl-benzonitrile.af.	0
11	3-2-Cyanophenyl-5-2-pyridyl-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one.af.	0
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	6
13	3 and 12	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.02.2014
Suchstrategie	(perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR "e 2007" OR 380917-97-5) [ALL-FIELDS] AND epilepsy [ALL-FIELDS]
Link	http://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&xprt=%28+perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+%22e+2007%22+OR+380917-97-5+%29+[ALL-FIELDS]+AND+epilepsy+[ALL-FIELDS]
Treffer	17

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	13.02.2014
Suchstrategie	epilepsy AND perampanel OR epilepsy and fycompa OR epilepsy AND e2007 OR epilepsy AND e-2007 OR epilepsy AND 380917-97-5 OR epilepsy AND e 2007
Treffer	91 Treffer zu 22 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.02.2014
Suchstrategie	perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR 380917-97-5 OR "e 2007"
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+380917-97-5+OR+%22e+2007%22
Treffer	15

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.02.2014
Suchstrategie	?Perampanel? [Textfelder] ODER ?Perampanel? [Title] ODER ?Perampanel? [active substance] ODER ?380917-97-5? [CAS-number] ODER ?e2007? [active substance] ODER ?Perampanel? [product name/code] ODER ?e-2007? [active substance] ODER ?Fycompa? [product name/code]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

#	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	(Franco et al. 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
2	(Hsu et al. 2013)	E6 (Studiendauer: ≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration)
3	(Kerling und Kasper 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
4	(Ko und Ramsay 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
5	(Owen 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
6	(Plosker 2012)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
7	(Pulicken et al. 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
8	(Rektor 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
9	(Rheims und Ryvlin 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
10	(Rugg-Gunn 2014)	A4 (Gepoolte Analysen)
11	(Scott et al. 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
12	(Shvarts und Chung 2013)	A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen)
13	(Zaccara et al. 2013)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Es ist keine der bisher durchgeführten Studien oder der laufenden Studien abgebrochen worden.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	7101	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
2	2007/005	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
3	2007-P-000357/2	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
4	CBGG492A2203	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013c)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
5	E2007-A001-206	(clinicaltrials. gov 2013a) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013d) (EU Clinical Trials Register 2006a)	E6 (Studiendauer: ≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration)
6	E2007-A001-207	(clinicaltrials. gov 2013b) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b) (EU Clinical Trials Register 2006b) (PharmNet.Bund 2005)	Studie laufend, E3 (keine Vergleichstherapie)
7	E2007-E044-029	(clinicaltrials. gov 2013c) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013e)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
8	E2007-E044-037	(clinicaltrials. gov 2013d) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013f)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
9	E2007-E044-205	(EU Clinical Trials Register 2004)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
10	E2007-E044-301	(EU Clinical Trials Register 2006c)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
11	E2007-G000-208	(clinicaltrials. gov 2013e) (International Clinical Trials	E6 (Studiendauer: ≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration)

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
		Registry Platform (ICTRP) 2012c) (EU Clinical Trials Register 2007a)	
12	E2007-G000-227	EUCTR(EU Clinical Trials Register 2007b) (PharmNet.Bund 2006)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
13	E2007-G000-228	(EU Clinical Trials Register 2008a) (PharmNet.Bund 2007a)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
14	E2007-G000-232	(clinicaltrials. gov 2013f) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
15	E2007-G000-235	(clinicaltrials. gov 2013g) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013g) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013h) (EU Clinical Trials Register 2010)	Für diese – noch laufende – Studie liegen Interimsanalysen in einem Studienbericht vor (Eisai Inc. 2014). Diese können aufgrund der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).
16	E2007-G000-303	(EU Clinical Trials Register 2006d)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
17	E2007-G000-307	(clinicaltrials. gov 2013i) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013i) (EU Clinical Trials Register 2008d) (PharmNet.Bund 2007d)	E5 (Studientypen: RCTs)
18	E2007-G000-309	(EU Clinical Trials Register 2006e)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
19	E2007-G000-318	(EU Clinical Trials Register 2007c)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)
20	E2007-G000-332	(clinicaltrials. gov 2013j) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012f) (EU Clinical Trials Register	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
		2011) (PharmNet.Bund 2011)	
21	E2007-G000-401	(clinicaltrials. gov 2013k)	E5 (Studientypen: RCTs)
22	E2007-G000-402	(clinicaltrials. gov 2014) (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d)	E5 (Studientypen: RCTs)
23	E2007-J000-335	(clinicaltrials. gov 2012c)	Laufende Studie.
24	E2007-J081-231	(clinicaltrials. gov 2013l)	E6 (Studiendauer: ≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration)
25	E2007-J081-233	(clinicaltrials. gov 2012d)	E5 (Studientypen: RCTs)
26	HEAD-STUDIE	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
27	N01275	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012g)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
28	NCT00563459	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012h)	E2 (Intervention: Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus)
29	ACTRN12612001269820	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b)	E1 (Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden)

Anmerkung: Der Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 06.02.2014 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) festgelegt, dass „grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-411 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 4-411 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

***Quelle:**

Perampanel

Studie	Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studie 304	Clinical Study Report E2007-G000-304 (Version von 2011)	A
Studie 304	Clinical Study Protocol E2007-G000-304 (Version von 2009)	B
Studie 304	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	C
Studie 304	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	D
Studie 305	Clinical Study Report E2007-G000-305 (Version von 2011)	E
Studie 305	Clinical Study Protocol E2007-G000-305 (Version von 2008)	F
Studie 305	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	G
Studie 305	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	H
Studie 306	Clinical Study Report E2007-G000-306 (Version von 2011)	I
Studie 306	Clinical Study Protocol E2007-G000-306 (Version von 2009)	J
Studie 306	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	K
Studie 306	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	L

Tabelle 4-411 (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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheits-Monitoring durch das Data Monitoring Committee (DMC). • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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) 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. **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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 ($2{,}5^9$/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (1^9/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 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 ($2{,}5^9$/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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.	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. **- 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Visite • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite • Abfragung von UEs bei jeder Visite nach Visite eins • Abfragung der Compliance bei jeder Visite nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Perampanel telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde am Tag der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase erhoben.
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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung per Telefon mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (engl. Interactive Voice Response System, IVRS). 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	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	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	Entfällt.
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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 ITT AS.
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	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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. - zwei Patienten (1,5%) Lost to Follow-up. - sieben Patienten (5,3%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) wegen administrativer oder anderer Gründe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.		

Quellen: Clinical Study Report 304, Clinical Study Protocol 304, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: Antiepileptic Drug; AEDs: Antiepileptic Drugs; ITT: Intention to Treat; ITT AS: Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; CAS: Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalogramm; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: Analysis of covariance; WBC: White blood cell; ULN: Upper Limit of normal; MPP AS: Modified Per Protocol Analysis Set; PPAS: Per Protocol Analysis Set; ILAE: International League Against Epilepsy; IVRS: Interactive Voice Response System; CGI: Clinical Global Impression; PGI: Patients Global Impression; FDA: Food and Drug Administration; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT RRAS: Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency; DMD: Data Monitoring Committee

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

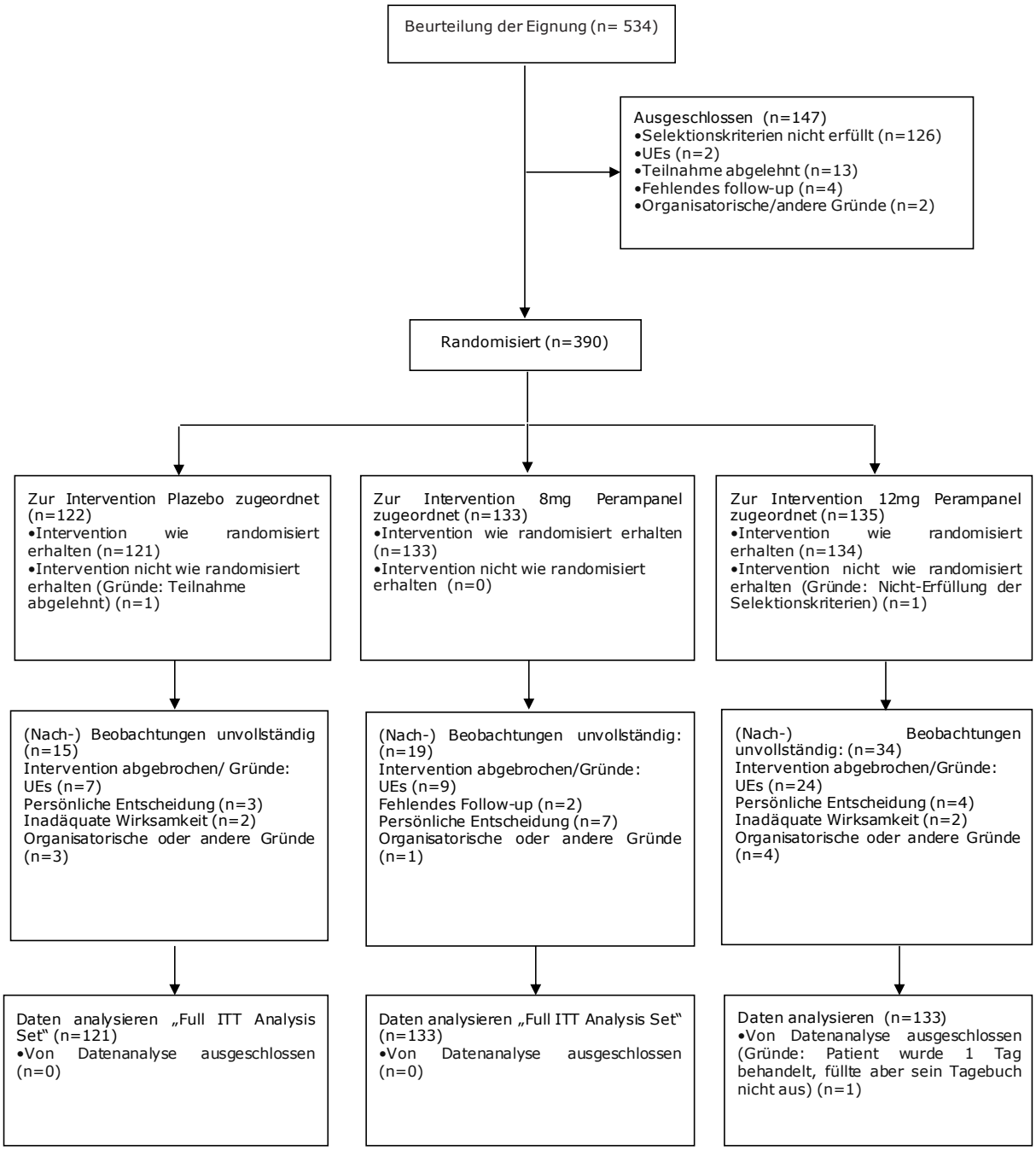

Abbildung 127: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 304

Tabelle 4-412 (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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte. 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	**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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. **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 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 (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 ($2{,}5^9$/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (1^9/l).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 ($2{,}5^9$/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 (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 Visiste 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.	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 • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 Viste 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 Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei Viste drei und vier. • Ein konventionelles EKG wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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, 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 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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundärern 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
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)	
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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für 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 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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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: • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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). - 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.		

Quellen: Clinical Study Report 305, Clinical Study Protocol 305, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: Antiepileptic Drug; AEDs: Antiepileptic Drugs; ITT: Intention to Treat; ITT AS: Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; CAS: Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalogramm; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: Analysis of covariance; WBC: White blood cell; ULN: Upper Limit of normal; MPP AS: Modified Per Protocol Analysis Set; PP AS: Per Protocol Analysis Set; ILAE: International League Against Epilepsy; IVRS: Interactive Voice Response System; CGI: Clinical Global Impression; PGI: Patients Global Impression; FDA: Food and Drug Administration; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT RRAS: Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency; DMC: Data Monitoring Committee

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

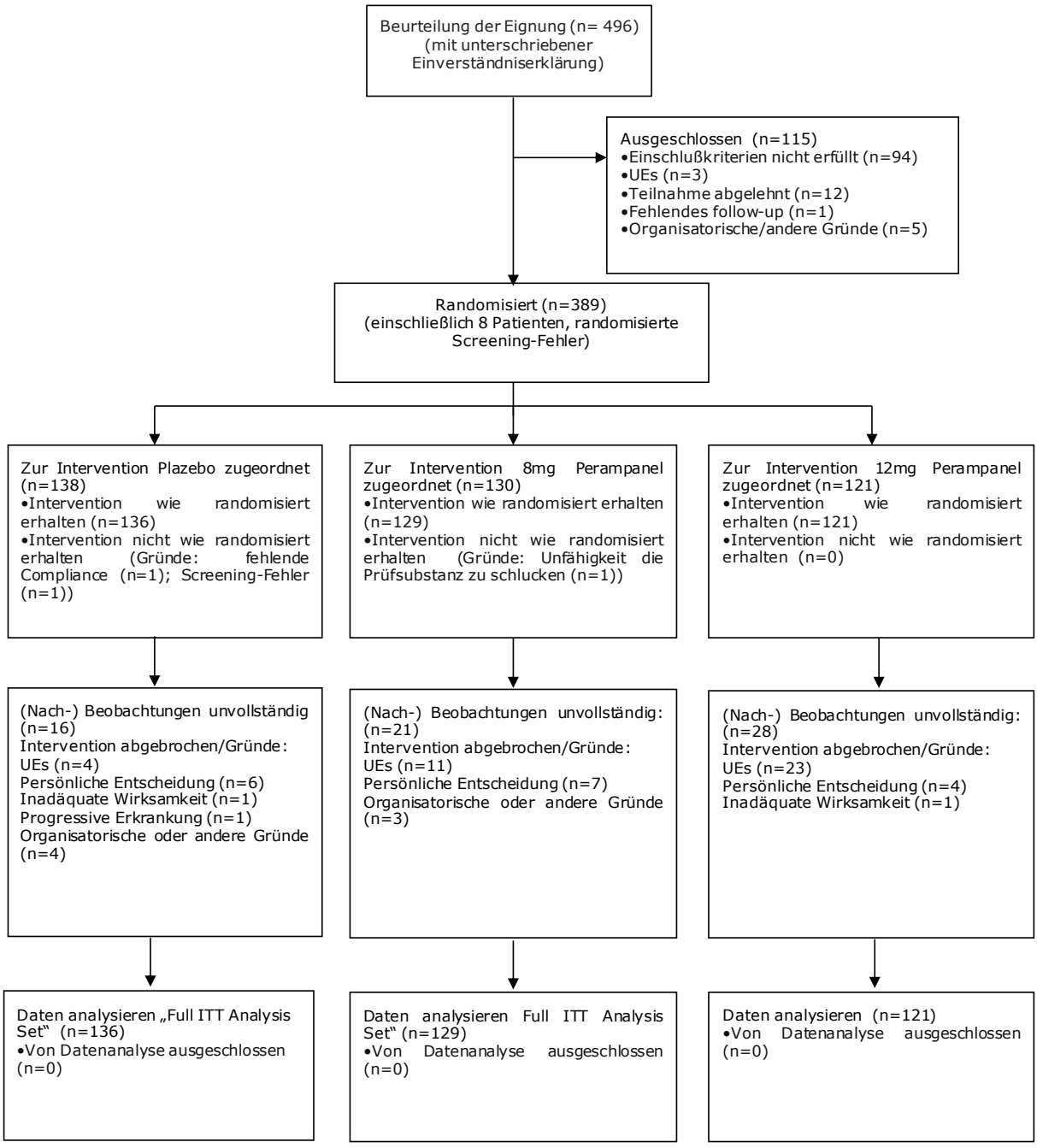

Abbildung 128: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 305

Tabelle 4-413 (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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		länder-spezifischen Änderungen. • 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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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) 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. **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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 ($2{,}5^9$/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (1^9/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 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 ($2{,}5^9$/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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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) 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.

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 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. • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 bie 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 Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie ausgefüllt. Der dritte Fragebogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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, 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 führte die Zuteilung durch, 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.

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?	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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundärern 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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)	
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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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: • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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.
[a] nach CONSORT 2010.		

Quellen: Clinical Study Report 306, Clinical Study Protocol 306, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: Antiepileptic Drug; AEDs: Antiepileptic Drugs; ITT: Intention to Treat; ITT AS: Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; CAS: Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalogramm; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: Analysis of covariance; WBC: White blood cell; ULN: Upper Limit of normal; MPP AS: Modified Per Protocol Analysis Set; PP AS: Per Protocol Analysis Set; ILAE: International League Against Epilepsy; IVRS: Interactive Voice Response System; CGI: Clinical Global Impression; PGI: Patients Global Impression; FDA: Food and Drug Administration; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT RRAS: Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency; DMC: Data Monitoring Committee

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

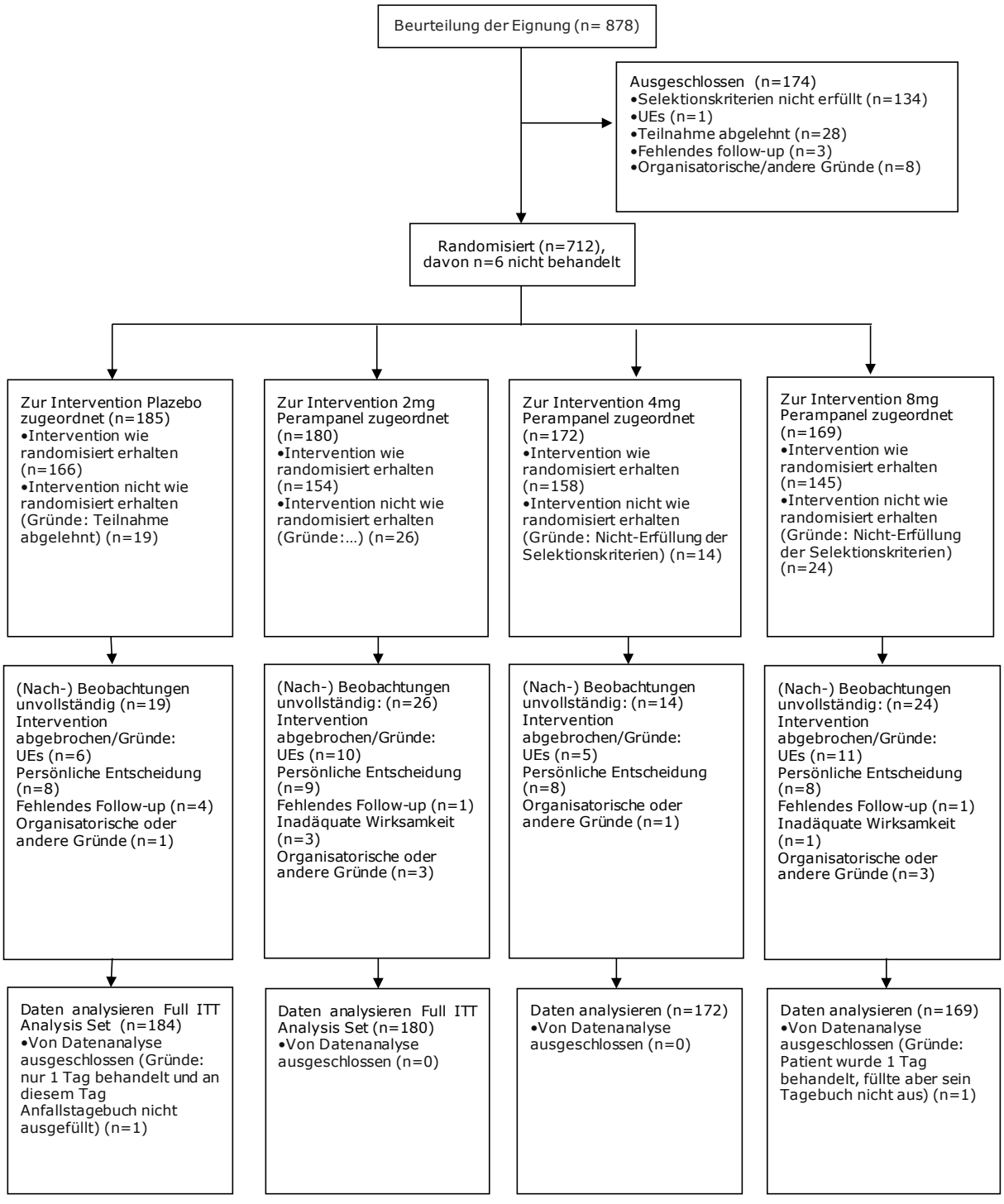

Abbildung 129: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 306

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 304

Studie: 304

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (11 Apr 2011) – Trial 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. Principal Investigator: Jacqueline A. French	A
Clinical Study Protocol – Trial 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. Original Protocol 12 February 2008; Amendment 01 20 March 2009	B
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 304	C
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 304	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie A, B, C, D

1.

<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:

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt. A, B

<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:

Nicht zutreffend

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:

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).
A, B, C, D

<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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der

Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt.
Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-5 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 133 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 vorlagen. Zudem mussten diese die Erhaltungs-Phase komplett beendet haben.
Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (CAS) durchgeführt, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Placebopatienten ein.
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.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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) (Perampanel 8mg/Tag: n=114; Perampanel 12mg/Tag: n=100; Placebo: n=106) 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 allen 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 Analyse Sets war für die Fragestellung adäquat. Aus diesen Gründen wird, trotz Nichtumsetzung des ITT Prinzips, das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-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 zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.
In die Auswertung gingen 132 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 130 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 119 Placebopatienten ein. Es wurde kein LOCF durchgeführt. Dennoch konnte das ITT-Prinzip eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte

doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war.
Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnissgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, D, E, F

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) (Perampanel

8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Placebo: n=119) 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: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.
In die Auswertung gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 118 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 108 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.
In die Auswertung gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 51 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 55 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der

Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set

(SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet. A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation

eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-415 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 305

Studie: 305

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (11 Apr 2011) – Trial 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. Principal Investigator: Jacqueline A. French	E
Clinical Study Protocol - 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. Original Protocol 12 February 2008 and amendments	F
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 305	G
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 305	H

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie E, F, G, H

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:

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt. E, F

<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:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).
E, F

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

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. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. 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.
E

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. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt. 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.
Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.
E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 vorlagen. Zudem mussten die Patienten die Erhaltungs-Phase komplett beendet haben.
Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (CAS) durchgeführt, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Placebopatienten ein.
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.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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) (Perampanel 8mg/Tag: n=118; Perampanel 12mg/Tag: n=104; Placebo n=125) 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, trot nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.
In die Auswertung gingen 118 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 104 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 125 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte

doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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.
B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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 Full ITT Analysis Set (ITT FAS)

(Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Placebo n= 136) 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: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 mit komplex-fokalen Anfälle und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. In die Auswertung gingen 108 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 96 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 115 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. In die Auswertung gingen 41 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 37 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 43 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). DAS SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit

12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber

hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.
In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
E, F

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten,

121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-416 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 306

Studie: 306

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 2.0 (07 April 2011) – E2007-G000-306 - A double-blind, Placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as sdjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Principal Investigator: Gregory Krauss	I
Clinical Study Protocol - 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. Original Protocol 12 February 2008; Amendment A – Germany: 09 May 2008; Amendment B – Germany: 05 November 2008; Amendment C – Bulgaria: 17 September 2008; Amendment D – Portugal: 15 December 2008; Amendment E – Lithuania: 05 November 2008; Amendment F – India: 20 November 2008; Amendment G – China: 19 January 2009; Amendment 01 20 March 2009	J
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 306	K
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 306	L

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie
I, J, K, L

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.
I, J

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste" aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).
I

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

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. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment")]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.
I

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. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment")]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt.
Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.
I, J

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.
In die Auswertung gingen 180 mit Perampanel 2mg/Tag behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 184 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Placebopatienten ein.
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.
I

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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) (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Placebo: n=182) 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 allen 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, trot nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 vorlagen.
In die Auswertung gingen 177 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 168 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 166 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 182 Placebopatienten ein. Es wurde kein LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte dennoch eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der

die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
C

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 2 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 123 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 130 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 115 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 134 Placebopatienten ein. Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug in allen Gruppen >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht erfüllt werden.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war.
Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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) (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Placebo: n=182) 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: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.
In die Auswertung gingen 164 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 153 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 151 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 167 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um ≥50%)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.
In die Auswertung gingen 67 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 70 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 60 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 68 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.
In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L2

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich

der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.
In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.
In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der

Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.
In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit

4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber

hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit

4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
I

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 Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B.

Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise

ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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: