

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brivaracetam (Briviact®)

UCB Pharma GmbH

Modul 4 C

*Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne
sekundäre Generalisierung bei Kindern ≥ 2 Jahre bis
< 4 Jahre mit Epilepsie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	60
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	65
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	69

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	71
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	71
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	71
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	71
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	72
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	72
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	72
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	74
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	75
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	78
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	83
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	86
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	87
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	89
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	89
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	99
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.1	Morbidität	100
4.3.2.3.3.2	Verträglichkeit	108
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	128
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	133
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	134
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	134
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	134

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	136
4.6	Referenzliste.....	138
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		142
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		146
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		150
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		154
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		192
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		204

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen)	30
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Demographische Charakteristika zur Baseline.....	40
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika zur Baseline	41
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	70
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	70
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	72

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	73
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	76
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline (SS)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erkrankungsbezogene Charakteristika und Vortherapien zur Baseline (SS)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Dauer der Studienteilnahme aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	98
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	99
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „50 %-Responderrate“ – weitere Untersuchungen ..	100
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „50 %-Responderrate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	101

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	103
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Anfallsreduktion“ – weitere Untersuchungen	105
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsreduktion“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	106
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)	110
Tabelle 4-48: Übersicht der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	111
Tabelle 4-49: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu UE des Schweregrads „schwer“ mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	115
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	116
Tabelle 4-54: Operationalisierung der Endpunkte zu UE (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu UE (Kategorien), von speziellem Interesse bei Kindern aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren).....	118
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Achenbach CBCL 1½-5“ – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis 4 Jahren) ..	122

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis 4 Jahren).....	123
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	133
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01266	192
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	205

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	68
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie N01266.....	203

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADF	Average daily frequency
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse Event of special interest)
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMice	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
Bayley-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition
bid	zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BRIEF [®] -P/BRIEF [®]	Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version/Behavior Rating Inventory of Executive Function
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CBCL	Child Behavior Checklist
CINAHL	Current Index to Nursing and Allied Health Literature
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DE-Patienten	direkt eingeschlossene Patienten
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRC	Anfallstagebuch (Daily Record Card)
eCRF	electronic Case Report Form
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GW	grenzwertig
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
i. d. R.	in der Regel
IEC	Independent Ethics Committee
ILAE	International League Against Epilepsy
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KS	klinisch signifikant
LTFU	Long-term follow-up
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
Min.	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Gesamtzahl Patienten zur Baseline
NCT	National Clinical Trial
OL	Open Label
PD	pharmakodynamisch
PedsQL™	Paediatric Quality of Life™
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	pharmakokinetisch
PK-PD	pharmakokinetisch-pharmakodynamisch
PopPK	populationspharmakokinetisch
POS	Partial Onset Seizures
PT	Preferred Terms
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SCARS	schwere unerwünschte Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SS	Safety Set
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	unerwarteter plötzlicher Tod bei Epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)
SUE	schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Obere Grenze des Normalbereiches (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zbAM	zu bewertenden Arzneimittel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Brivaracetam erhielt am 24.02.2022 die Zulassung zur „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie“. Das vorliegende Dossier in der Kodierung C betrachtet dabei ausschließlich die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

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

In Modul 4 C werden in Übereinstimmung mit dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-094 (1)) ausschließlich Daten von Patienten gezeigt, für die Brivaracetam durch die Indikationserweiterung neu zugelassen ist.

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-094) legt der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Brivaracetam als Zusatztherapie für Kinder ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung fest (1):

„Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“

Im Laufe des Zulassungsprozesses gab es eine Anpassung der Zulassungspopulation. Daraus ergab sich keine Änderung der vom G-BA festgelegten zVT (Beratungsanforderung 2021-B-094) (1).

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

Datenquellen

Zur Bearbeitung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers sollten alle verfügbaren Studien (randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT), sowie nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien) identifiziert werden, die Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung einschlossen und mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) durchgeführt wurden. Dazu wurde eine umfassende Recherche durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4). Es wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane sowie Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) durchgeführt.

Darüber hinaus erfolgte eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Studien (RCT und weitere Untersuchungen), die für die Beantwortung der Fragestellung potenziell relevant sind, werden in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellt.

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

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und der Teilnahme an unnötigen klinischen Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer sollen Studien mit Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (2). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (3, 4), weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. Darüber hinaus weist die EMA in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ darauf hin, dass fokale Epilepsien bei Kindern ≥ 4 Jahre einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie bei jugendlichen oder erwachsenen Patienten (5). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Erwachsenen auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (5). Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und zur Verträglichkeit durchgeführt werden, da eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit nicht zulässig ist. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur Zulassung von Brivaracetam für die pädiatrische Population gefolgt:

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam in der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie durch zwei nicht vergleichende (einarmige) Studien, N01263 und N01266, untersucht. Diese beiden Studien untersuchen Kinder unterschiedlichen Alters mit fokalen Anfällen, aber auch anderen Anfallsformen. Damit sind die Studien breiter angelegt und beschränken sich nicht nur auf die in diesem Dossier dargestellte Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen.

Somit liegen in Übereinstimmung mit der EMA-Guideline zur Durchführung klinischer Studien bei Epilepsie und der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer, ethisch vertretbare Studien vor.

In der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist definiert, dass für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen sind (6). In dem vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) kann diesem Anspruch an den Evidenzgrad der Studien für die Nutzenbewertung aufgrund der genannten ethischen Aspekte, die bei pädiatrischen Patienten berücksichtigt werden müssen, und der entsprechenden regulatorischen Vorgaben der EMA, nicht entsprochen werden.

Da auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, können generell nur die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien (N01263 und N01266) im Abschnitt 4.3.2.3 berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie N01263 werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da für die Nutzenbewertung die Mindeststudiendauer von 12 Wochen (Anforderung gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)) nicht erfüllt ist (5, 7). Für die Studie N01266 werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studienpopulation dargestellt, d. h. eingeschränkt auf die Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren, die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten.

Diese Studie ist dem Studiendesign der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen (6). Prinzipiell sind die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte geeignet, einen Zusatznutzen für die pädiatrische Patientenpopulation abzuleiten. Daher werden die Ergebnisse der pädiatrischen Studie N01266 im Rahmen dieses Dokuments deskriptiv dargestellt und somit der Behandlungseffekt von Brivaracetam im vorliegenden AWG gezeigt.

Endpunkte

Es werden die folgenden patientenrelevanten und in der Indikation „Epilepsie“ etablierten Endpunkte, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet werden können, dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3):

Mortalität

In der Studie N01266 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension Mortalität zugeordnet werden konnten. Eventuelle Todesfälle sollten im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führten, dokumentiert werden. Eine gesonderte Darstellung der im Studienverlauf aufgetretenen Todesfälle findet sich unter dem Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 „Übersicht der UE“.

Morbidität

- „50 %-Responder-Rate“
- „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“
- „Anfallsreduktion“

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurde die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Studie N01266 anhand des Fragebogens Paediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) für Patienten ≥ 2 Jahre erhoben. Da aus der Studie N01266 zu keinem Patienten aus der Altersklasse ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre Daten zu diesem Fragebogen vorliegen, werden Daten zur Lebensqualität nicht dargestellt.

Verträglichkeit

- „Übersicht der UE“:
 - UE (Gesamt)
 - Therapiebezogene UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE differenziert nach Schweregrad
 - UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten

- „Detaildarstellung der UE“:
 - UE mit einer Inzidenz von ≥ 10 %
 - SUE mit einer Inzidenz von ≥ 5 %
 - UE des Schweregrads „schwer“ mit einer Inzidenz von ≥ 5 %
 - UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten
in mindestens einer Altersklasse nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und Preferred Terms (PT).

- „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus Standardised MedDRA Queries [SMQ] und PT), definiert von UCB Pharma GmbH (8):
 - „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit“ (Abuse Potential)
 - „Angstzustände“ (Anxiety)
 - „Verhaltensstörungen“ (Behavior Disorder)
 - „Blutkrankheiten“ (Blood Dyscrasias)
 - „Kognitive Beeinträchtigung“ (Cognitive Impairment)
 - „Depression“ (Depression)
 - „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ (Endocrine Function/Sexual Maturation)
 - „Stürze“ (Falls)

- „Wachstum“ (Growth)
 - „Hepatotoxizität“ (Hepatotoxicity)
 - „Malignome“ (Malignancies)
 - „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ (Neurodevelopment)
 - „Psychose“ (Psychosis)
 - „Nierenschaden“ (Renal Injury)
 - „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS)
 - „Anfallsverschlechterung“ (Seizure Worsening)
 - „Suizidalität“ (Suicidiality)
- Analysen ohne erkrankungsbezogene UE wurden zu den folgenden Endpunkten durchgeführt:
 - UE (Gesamt)
 - SUE
 - UE differenziert nach Schweregrad - schwer
 - Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL) 1½-5“
 - Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurden Daten zum Verhalten auch anhand der Fragebögen „Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version und Behavior Rating Inventory of Executive Function“ (BRIEF®-P und BRIEF®) erhoben. Da zum BRIEF®-P“ nur Daten zu einem Patienten in der hier dargestellten Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren vorlagen, wird auf eine Darstellung verzichtet. Der „BRIEF®“ ist erst ab einem Alter von 4 Jahren anwendbar und damit für dieses Dossier nicht relevant.

Intervention

Gemäß Fachinformation erhalten Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht (KG) von ≥ 50 kg wie Erwachsene 50 mg, 100 mg oder 200 mg Brivaracetam pro Tag. Für Kinder unter 50 kg liegen die Äquivalenzdosen:

- bei einem KG von 20 bis < 50 kg bei 1 – 4 mg/kg/Tag Brivaracetam
- bei einem KG von 10 bis < 20 kg bei 1 – 5 mg/kg/Tag Brivaracetam

Diese Äquivalenzdosen zeigen bei Kindern jeweils eine vergleichbare Arzneimittelexposition wie die zugelassenen Dosen bei Erwachsenen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Hintergrund

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist und deren Symptome von Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität abhängen und variieren (9). Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden. Die Erkrankung schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein, beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt für die Psyche eine enorme Belastung dar (10-13). Die hier betrachtete Patientenpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren hat zudem in kürzester Zeit wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen, welche sowohl durch die Erkrankung selbst, aber auch durch Nebenwirkungen der Medikation, negativ beeinflusst werden können. Ebenfalls von erheblicher Bedeutung sind die deutlichen psychischen und ökonomischen Belastungen, die bei den primären Bezugspersonen epilepsiekranker Kinder und deren Familien auftreten (14-18).

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung geht die Epilepsie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (19), z. B. aufgrund von Unfällen oder dem plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) (10, 20, 21). Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen (10, 22, 23).

Brivaracetam ist nunmehr zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie (24-26). Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Brivaracetam bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren in Übereinstimmung mit den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA durch zwei nicht vergleichende Studien (N01263 und N01266) untersucht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern konnte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit der vom G-BA definierten zVT identifiziert werden. Für die Bewertung des Nutzens von Brivaracetam wurden die Ergebnisse der Langzeit-follow-up-Studie N01266 deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studie N01263 erfüllte das vom IQWiG vorausgesetzte Kriterium der Mindeststudiendauer von 12 Wochen nicht und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung mit einbezogen (5, 7). Mit den Ergebnissen des pädiatrischen Zulassungsprogramms liegen nun Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam

Der medizinische Nutzen von Brivaracetam hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre mit Epilepsie von der EMA festgestellt und bestätigt. Auch die Analysen, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, unterstützen die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam in dieser Altersklasse:

Wirksamkeit

In diesem Dossier konnten, auch unter Berücksichtigung der sehr kleinen Fallzahlen, sehr gute Ergebnisse in der Anfallsreduktion gezeigt werden. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellen eine unmittelbare Verbesserung der Situation der Patienten dar und sind die primären Ziele einer antikonvulsiven Therapie.

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Besonderheiten einer Langzeit-follow-up-Studie zu betrachten. Es treten in eine solche Studie zunächst Patienten über, bei denen Brivaracetam im Rahmen der Vorgängerstudie die Erwartungen an die Wirksamkeit und Verträglichkeit erfüllte. Es handelt sich damit um eine Selektion an Patienten mit guten Ergebnissen in den Endpunkten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es ist dennoch hervorzuheben, dass viele der Patienten, die aus Vorgängerstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms von Brivaracetam in die Langzeit-follow-up-Studie N01266 übergetreten sind, über viele Jahre in der N01266 verblieben. So blieben 50 % der Patienten mindestens 3 Jahre nach Studienbeginn der N01266 in der Studie. Dies spricht dafür, dass eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam nicht nur für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren, wie bereits in zwei vorherigen Nutzenbewertungen dargelegt (27, 28), sondern auch für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren eine wirksame und relevante Therapieoption darstellt.

Verträglichkeit

Eine Therapie auch mit den bislang zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine wichtige Anforderung an Antikonvulsiva ist daher ein auch langfristig tolerierbares Nebenwirkungsprofil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer häufig über Jahre bis Jahrzehnte andauernden medikamentösen Therapie von zentraler Bedeutung. Die Langzeit-follow-up-Studie N01266 untersuchte bereits einen langen Zeitraum, der mit einer Evaluationsphase von mindestens 3 Jahren einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten UE spiegeln die Krankheits- und Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Der guten Verträglichkeit von Brivaracetam ist es zuzuschreiben, dass bereits ab dem ersten Behandlungstag eine therapeutische Dosis verabreicht werden kann und langwierige Titrationsschritte entfallen.

Die Daten zur Verträglichkeit von Brivaracetam für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, ergaben im Vergleich zur gesamten pädiatrischen Population und zu Erwachsenen keine neuen Signale.

Wie bereits erläutert, sind vermeintlich hohe Inzidenzen in den Auswertungen zur Verträglichkeit auf niedrige Patientenzahlen zurückzuführen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher zu berücksichtigen, dass es in der Gruppe der Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren beim Auftreten eines UE bei einem Patienten schon zu einer Inzidenz von 25 % kommt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen kommt es insgesamt zu einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz von UE. Die niedrigen Patientenzahlen ergeben sich zum einen aus der geringen Anzahl an Kindern im Alter zwischen ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren. Der Anteil dieser Altersklasse beträgt unter 2 % an der Gesamtpopulation der Kinder und Erwachsenen in Deutschland (siehe auch Modul 3). Zum anderen konnte in diesem Dossier aufgrund der methodischen Vorgaben nur ein Teil der Patienten aus dem pädiatrischen Studienprogramm betrachtet werden.

Ergänzend ist auf die Besonderheit einer Langzeit-follow-up-Studie einzugehen: Je länger ein Patient beobachtet wird – und in der N01266 waren es bis zu 8 Jahre – desto wahrscheinlicher ist es, dass während dieses Zeitraums ein UE auftritt. Trotz der langen Behandlungsdauer in der Studie N01266 brach in der hier dargestellten Population, die im Vergleich zu der in der Zulassung betrachteten Population deutlich kleiner ist, nur ein Patient die Studie aufgrund eines UE ab.

Insgesamt wurden im Rahmen des pädiatrischen Entwicklungsprogramms zu Brivaracetam 259 Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 1 Monat und < 17 Jahren mit verschiedenen Epilepsiesyndromen untersucht. Von diesen Kindern hatten 189 eine fokale Epilepsie. Mit den vier in diesem Dossier dargestellten Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen wird somit nur ein Teil der insgesamt untersuchten pädiatrischen Patienten dargestellt. Die Zulassungen für Kinder der verschiedenen Altersbereiche beruhen jedoch auf einem weit größeren Pool an Patienten. Dabei wurden auch Patienten mit anderen Anfallstypen als fokalen Anfällen betrachtet. Da die Verträglichkeit eines Arzneimittels in erster Linie durch den Wirkstoff selbst und nicht durch die zugrundeliegende Erkrankung bedingt ist, liefert diese im Rahmen der Zulassung angewendete Vorgehensweise weitere wertvolle Informationen zur Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern.

Fazit

Die Zusatztherapie fokaler Anfälle bei sehr jungen Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren ist gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen, gut verträglichen und gut kombinierbaren Therapieoptionen, die in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Immer noch kann bei einem Teil der pädiatrischen Patienten mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer, zugelassener Behandlungsoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation.

Auch der G-BA verweist auf die Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (1). Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Ausgangssituationen der sehr jungen Patienten (z. B. vorhandene Komedikation, kognitive Beeinträchtigungen, Entwicklungsaufgaben) muss der behandelnde Arzt patientenindividuell das am besten geeignete Antikonvulsivum auswählen. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass die Epilepsitherapie in der Regel eine Langzeittherapie ist und auch Aspekte des weiteren Lebensverlaufes bei der Ersteinstellung im frühen Kindesalter zu bedenken sind. In diesem Zusammenhang ist es auch von Bedeutung, verschiedene Darreichungsformen eines Antiepileptikums für unterschiedliche Altersstufen oder Lebenssituationen anbieten zu können. Bei der Berücksichtigung dieser Aspekte kann der behandelnde Arzt nicht ausschließlich auf die zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, sondern muss in der Therapierealität auch das für das einzelne Kind besser geeignete Präparat im Off-Label-Use in Erwägung ziehen. Damit ist die Behandlung gerade in dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation gekennzeichnet von Unsicherheit in Bezug auf die angemessene Dosierung und das Verträglichkeitsprofil.

In der Zusatztherapie fokaler Anfälle zeigte Brivaracetam als neu entwickeltes Antikonvulsivum bereits bei erwachsenen Patienten Wirksamkeit durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit. Dies bestätigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit der Zulassungserweiterung für den Altersbereich ≥ 4 Jahre bis < 16 Jahre. Nun wurde die Zulassung für Kinder im Altersbereich ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre erteilt. Mit den Zulassungsstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms wurde den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „Paediatric Regulation“ der Europäischen Union (EU) würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann. Gemäß den EMA-Vorgaben ist eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit allerdings nicht zulässig, was die in Modul 4 beschriebenen Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

Zusammenfassend zeichnet sich Brivaracetam durch folgende Merkmale aus:

- Brivaracetam wurde zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie entwickelt. Brivaracetam hat einen positiven Effekt auf die Anfallshäufigkeit.
- Brivaracetam hat ein gutes Verträglichkeitsprofil.
- Brivaracetam besitzt ein geringes pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial und kann deshalb für die antikonvulsive Dauertherapie besonders geeignet sein.

- Die Therapie mit Brivaracetam kann mit einer bereits therapeutisch wirksamen Dosierung begonnen werden. Dies ermöglicht eine schnelle Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, was in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren von besonderer Bedeutung ist. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationschritten vorgenommen werden.
- Brivaracetam steht neben der Filmtablettenform auch in der für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren relevanten Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, die ohne Anpassung der Anwendungshäufigkeit oder der täglichen Gesamtdosis mit höherem Alter gegen die Filmtabletten ausgetauscht werden kann.

Die Zulassung bestätigt auf der Basis der pädiatrischen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam auch bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns wird für die einarmigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Die Schwierigkeiten in der Nutzenbewertung von Epilepsiepräparaten generell, aber insbesondere im Bereich der kindlichen Epilepsien sind bekannt. Dem gegenüber steht der hohe Bedarf an weiteren zugelassenen Therapieoptionen in der äußerst vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Verträglichkeit und die beschriebenen Produkteigenschaften machen Brivaracetam zu einer relevanten Therapieoption in der Zusatztherapie fokaler Anfälle. Diese muss den sehr jungen Patienten in der individuellen Therapie dauerhaft zur Verfügung stehen. In der Gesamtschau wird aus diesen Gründen in der relevanten Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Brivaracetam wurde am 14. Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen (29). Die Nutzenbewertung hierzu war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208 (27). Am 11. Juli 2018 erhielt Brivaracetam die Zulassung der pädiatrischen Type 2 Variation für Kinder ≥ 4 Jahre bis < 16 Jahre. Die Nutzenbewertung für diese pädiatrische Population war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2018-08-01-D-371 (28). Am 24.02.2022 erhielt Brivaracetam die Zulassung der pädiatrischen Type 2 Variation für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren. Das durch die Zulassungserweiterung definierte AWG von Brivaracetam umfasst folglich Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahre (24-26). Das vorliegende Dossier mit der Kodierung C bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle für die Indikationserweiterung bei Kindern von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Patientenpopulation

Grundlage des Dossiers ist eine Indikationserweiterung zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie. Die untersuchte Patientenpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung sind Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention

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

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

In der in diesem Dossier dargestellten Studie N01266 erhielten die Kinder Brivaracetam als Filmtabletten oder als Lösung zum Einnehmen, wobei die Lösung zum Einnehmen die weit häufiger verwendete Darreichungsform war.

Gemäß Fachinformation erhalten Kinder und Jugendliche mit einem KG von ≥ 50 kg wie Erwachsene 50 mg, 100 mg oder 200 mg Brivaracetam pro Tag. Für Kinder unter 50 kg liegen die Äquivalenzdosen:

- bei einem KG von 20 bis < 50 kg bei 1 – 4 mg/kg/Tag Brivaracetam
- bei einem KG von 10 bis < 20 kg bei 1 – 5 mg/kg/Tag Brivaracetam

Diese Äquivalenzdosen zeigen bei Kindern jeweils eine vergleichbare Arzneimittelexposition wie die zugelassenen Dosen bei Erwachsenen. Die Tagesdosis soll in zwei gleich große Dosen aufgeteilt und mit einem Abstand von etwa zwölf Stunden verabreicht werden.

Vergleichstherapie

In der finalen Niederschrift legt der G-BA die folgende zVT fest (Beratungsanforderung 2021-B-094 (1)):

„Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“

Im Laufe des Zulassungsprozesses gab es eine Anpassung der Zulassungspopulation. Daraus ergab sich keine Änderung der vom G-BA festgelegten zVT.

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

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurde durch die zwei nicht vergleichenden (einarmigen) Studien N01263 und N01266 nachgewiesen. Auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden. Das IQWiG setzt beziehungsweise auf die EMA Vorgabe eine Studiendauer von 12 Wochen für die Nutzenbewertung voraus (5, 7). Da die Studie N01263 dieses Kriterium nicht erfüllt, werden in Abschnitt 4.3.2.3 nur die Ergebnisse der Zulassungsstudie N01266 dargestellt und hier nur die Daten für die zulassungsrelevante Studienpopulation der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren, die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten, berücksichtigt.

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Studie N01266 deskriptiv dargestellt. In der EMA-Guideline aus dem Jahr 2010 werden für die Erwachsenenpopulation bzgl. Zusatztherapien die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz und die Responder-Rate bzgl. einer präspezifizierten Reduzierung der Anfallsfrequenz als primäre Endpunkte empfohlen. Damit übereinstimmend werden für die Nutzendimensionen Morbidität die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte „50 %-Responder-Rate“ auf Basis einer 50 %-Reduzierung der Anfälle, „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ und „Anfallsreduktion“ aus der Studie N01266 im Modul 4 dargestellt. In der vorliegenden Studie wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension Mortalität zugeordnet werden konnten. Eine gesonderte Darstellung der im Studienverlauf aufgetretenen Todesfälle findet sich unter dem Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 „Übersicht der UE“. Auf eine gesonderte Darstellung zur Suizidalität über die Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität wird in Modul 4 verzichtet, da die Suizidalität als Kategorie bereits in den „Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Kindern“ dargestellt wird. Für die Nutzendimension „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren keine geeigneten Daten aus der Studie N01266 vor. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Anwendung von Brivaracetam bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren liegen die Studiendaten von zwei einarmigen Zulassungsstudien (N01263 und N01266) vor. Mit den vorliegenden Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptierte die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „Paediatric Regulation“ der EU würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann (30, 31). Gemäß den EMA-Vorgaben ist eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit allerdings nicht zulässig, was die Studien N01263 und N01266 für die Zulassungserweiterung erforderlich machte. Die Ergebnisse der Studie N01266 werden im Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse der Studie N01263 werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da für die Nutzenbewertung die Mindeststudiendauer von 12 Wochen (Anforderung gemäß IQWiG bezugnehmend auf die Vorgabe der EMA (5, 7)) nicht erfüllt ist: Aus der Studie N01263 stehen nur Daten über einen Zeitraum von maximal 5 Wochen zur Verfügung.

Zusätzlich zu den einarmigen Studien sind populationspharmakokinetische (PopPK) sowie pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK-PD) Analysen und Modellierungen durchgeführt worden. Diese Analysen und Modellierungen haben neben den PK-Daten aus den pädiatrischen Studien mit Brivaracetam auch PD- und PK-Daten aus den pivotalen Erwachsenenstudien mit Brivaracetam, sowie PK- und PD-Daten aus den pivotalen Studien von Levetiracetam in Erwachsenen und Kindern verwendet.

Die PopPK-Analysen und -Modellierungen (CL0187 und CL0428) erlauben die Beschreibung und Vorhersage der Arzneimittelexposition von Brivaracetam bei Kindern in Abhängigkeit zur gegebenen Dosis. Dem Extrapolationsansatz liegt die Annahme zugrunde, dass eine gleiche Arzneimittelexposition wie bei adäquat therapierten Erwachsenen auch zu einer adäquaten Therapie bei Kindern im Altersbereich von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren führt, so wie dies bereits für Jugendliche und Kinder im Alter von ≥ 4 Jahren akzeptiert wurde. Damit lässt sich zuverlässig die richtige Dosis in Abhängigkeit von Alter und Gewicht bestimmen.

Zusätzlich wurde ein PK-PD Model entwickelt, welches die bekannte PK-PD Beziehung von Levetiracetam für Erwachsene und Kinder sowie die PK-PD Beziehung von Brivaracetam für Erwachsene und die PopPK von Brivaracetam für Kinder miteinander ins Verhältnis setzt. Bei Levetiracetam zeigt sich über den gesamten Altersbereich von ≥ 2 Jahren bis in das Erwachsenenalter keinerlei Veränderung der PK-PD Beziehung. Gleiche Arzneimittelexposition bewirkt gleiche Wirksamkeit. Dies lässt sich aufgrund des gleichen primären Wirkmechanismus auch auf Brivaracetam übertragen, was den grundsätzlichen Extrapolationsansatz unterstützt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Suche nach RCT

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Brivaracetam entsprechen Studienpopulationen, die nicht dem vom G-BA definierten AWG entsprechen	Teil des AWG von Brivaracetam gemäß Fachinformation (24-26) Vom G-BA definiertes AWG gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch ^b (1)
Intervention	Jegliche Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata von Brivaracetam gemäß Fachinformationen	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation (24-26)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichs-therapie	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen	Abweichende Vergleichs-therapie	Vom G-BA definierte zVT nach 5. Kapitel § 6 Abs. der Verfo ^b (6)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheits-bezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheits-bezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (6)
Studientyp	RCT	Alle anderen Studientypen	Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der Verfo (6) Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
Studiendauer	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen	Das IQWiG setzt bezugnehmend auf die EMA Vorgabe eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen für die Nutzenbewertung voraus (5, 7).
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>b: Im Laufe des Zulassungsprozesses gab es eine Anpassung der Zulassungspopulation. Daraus ergab sich keine Änderung der vom G-BA festgelegten zVT.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien (weitere Untersuchungen)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Brivaracetam entsprechen. Studienpopulationen, die nicht dem vom G-BA definierten AWG entsprechen	Teil des AWG von Brivaracetam gemäß Fachinformation (24-26) Vom G-BA definiertes AWG gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch ^b (1)
Intervention	Jegliche Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata von Brivaracetam gemäß Fachinformationen	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation (24-26)
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (6)
Studientyp	Weitere Untersuchungen	Alle anderen Studientypen	Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der Verfo (6)
Studiendauer	Mindestens 12 Wochen	Weniger als 12 Wochen	Das IQWiG setzt bezugnehmend auf die EMA Vorgabe eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen für die Nutzenbewertung voraus (5, 7).

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
<p>a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.</p> <p>b: Im Laufe des Zulassungsprozesses gab es eine Anpassung der Zulassungspopulation. Daraus ergab sich keine Änderung der vom G-BA festgelegten zVT.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.02.2022), die die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung berücksichtigt. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt (Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-5 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register sowie das Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 01.02.2022). Ebenso erfolgten Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel mit dem Wirkstoff Brivaracetam in der Studienregisterdatenbank AMIce und im Clinical Data Suchportal der EMA. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-31.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung von relevanten Studien (RCT) aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Brivaracetam, Briviact sowie der Synonyme Rikelta, Brivlera, Briviac, Nubriveo, UCB 34714 und 357336-20-0 durchsucht (Suchzeitpunkt: 01.02.2022). Im ersten Schritt wurden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgte die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten AWG. Weitere Einschränkungen hinsichtlich des Therapiegebiets, Orphan Drug-Status oder den Verfahrensstand wurden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft und sind in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-32 zu finden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen („Bewerter“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mit Hilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2.37.1) durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, sowie deren Ausschlussgrund befindet sich in Anhang 4-C.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert wurden, sowie deren Ausschlussgrund befindet sich in Anhang 4-D.

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.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie(n) wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 beschrieben (32). Die Methodik der eingeschlossenen Studien, der Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben.

Informationen zu den Items wurden den jeweils verfügbaren Studienunterlagen (Studienprotokoll (33), Statistischer Analyseplan (SAP) (34), Studienbericht (35)) entnommen.

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

In Abschnitt 4.3.2.3 werden für Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren die Ergebnisse der Zulassungsstudie N01266 dargestellt. Diese Patienten waren aus anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studien (N01263 oder EP0065) in die Langzeit-follow-up-Studie N01266 übergetreten. Im Folgenden bezeichnet „Baseline“ den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065.

Aus der Studie N01266 werden in diesem Dossier Daten der zulassungsrelevanten Studienpopulation dargestellt. Dies sind die Daten von Kindern

- die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten UND
- die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie N01266 ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre alt waren.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der relevanten Population wurden folgende demografische Daten (Tabelle 4-3) und erkrankungsbezogene Charakteristika (Tabelle 4-4) zur Baseline erhoben:

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Demographische Charakteristika zur Baseline

Charakteristikum	Statistische Maße
Alter (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Geschlecht: Männlich Weiblich	n (%)
Gewicht (in kg)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Körpergröße (in cm)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI (in kg/m ²)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI (in Kategorien): < 18,5 kg/m ² ≥ 18,5 kg/m ² bis < 25 kg/m ²	n (%)
Kopfumfang (in cm)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Rasse: Kaukasisch Andere Fehlend	n (%)
Ethnische Herkunft: Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Fehlend	n (%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika zur Baseline

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Alter bei Erkrankungsbeginn ^a (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Anzahl der Anfälle (POS) pro 28 Tage	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Anfallstage (POS) pro 28 Tage	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva ^b > 0 0 - 1 2 - 4 ≥ 5	n (%)
<p>a: Das Auftreten des ersten Anfalls wurde als Erkrankungsbeginn definiert.</p> <p>b: Vorherige Antikonvulsiva wurden zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studienbeginn eingenommen und mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Studie N01266 werden deskriptiv dargestellt. Binäre Endpunkte werden mittels relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert, Standardabweichung (standard deviation, SD), Minimum, Median und Maximum dargestellt. Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte wurden auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) und Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des Safety Sets (SS) ausgewertet.

Im vorliegenden Dossier umfasst das FAS alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation, bei denen mindestens eine Dokumentation im Tagebuch oder dem EEG nach der Baseline vorlag. Das SS schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Um in das FAS bzw. SS des vorliegenden Modul 4 eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten zur Baseline oder in der Krankengeschichte mindestens einen Anfall (d. h. fokal einsetzende Anfälle (Partial Onset Seizures, POS)) aufweisen, da die Population im vorliegenden Dossier Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung umfasst, jedoch nicht Patienten mit primär generalisierten Anfällen.

Baseline bezeichnet dabei den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden (gemäß § 3 Absatz (Abs.) 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA) Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Abs. 1, 5. Kapitel der Verfo als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (6).

Die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie N01266 untersucht. Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1).

Morbidität

„50 %-Responderrate“

Die „50 %-Responderrate“ ist durch eine mindestens 50 %ige Reduktion der epileptischen Anfälle direkt patientenrelevant. Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurden die Anfälle in einem Tagebuch dokumentiert.

Die Evaluationsphase der Studie N01266 betrug bis zu 75 Monate. Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre.
- Außerdem wurde ein Zeitraum von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet.

„Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“

Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurde auf Basis des Tagebuches ausgewertet. Eine Reduktion (Verbesserung) oder eine Zunahme (Verschlechterung) von Anfallstagen standardisiert auf 28 Tage wurde im Vergleich zur Baseline in folgende Kategorien pro Patient unterteilt:

- < -25 %: Zunahme von Anfallstagen um mehr als 25 %
- -25 % bis < 25 % (Zunahme von Anfallstagen um maximal 25 % bis zu einer Reduktion von Anfallstagen um weniger als 25 %)
- 25 % bis < 50 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 25 % und um weniger als 50 %)
- 50 % bis < 75 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 50 % und um weniger als 75 %)

- 75 % bis < 100 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 75 % und um weniger als 100 %)
- 100 % (eine Reduktion von Anfallstagen um 100 %).

Eine Zunahme (Verschlechterung) von Anfallstagen wird dabei durch negative Werte wiedergegeben.

Die Evaluationsphase der Studie N01266 betrug bis zu 75 Monate. Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre.
- Außerdem wurde ein Zeitraum von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet.

„Anfallsreduktion“

Die absolute und relative Anfallsreduktion wurde mittels Tagebuch für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren erfasst.

Die Evaluationsphase betrug bis zu 75 Monate. Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werde im Dossier dargestellt:

- 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre.
- Außerdem wurde pro Patient ein Zeitraum von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität

Die fokale Epilepsie ist eine altersunabhängige, neurologische Erkrankung, die die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich einschränkt, Mortalität und Morbidität beeinflusst und für die Psyche eine enorme Belastung darstellt (10-13). Obwohl häufig nicht direkt lebensbedrohlich, geht Epilepsie mit einer im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität und Morbidität einher (10, 19-21, 36). Die erhöhte Mortalität resultiert sowohl aus den Anfällen selbst als direkte Folge des Status epilepticus, aus Unfällen während eines Anfalles durch Kontrollverlust, aus Suizid oder plötzlichem unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP), als auch aus den der Epilepsie zugrundeliegenden Erkrankungen (10, 20, 21) (37). Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko bergen (10, 22, 23). Häufige, durch anfallsbedingte Unfälle erlittene Verletzungen sind Frakturen, Prellungen und Verbrennungen (23). Dies zeigt, dass nicht nur die Anfallsfreiheit, sondern auch jede Reduktion der Anfallshäufigkeit direkt patientenrelevant ist. Denn eine effektive medikamentöse Reduktion der Anfallsschwere und/oder der Anfallshäufigkeit stellt eine für die betroffenen Kinder und auch deren Angehörige unmittelbar erfahrbare Verbesserung ihrer Lebenssituation dar.

In der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA aus dem Jahr 2010 werden für die Erwachsenenpopulation bzgl. Zusatztherapien die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz und die Responder-Rate im Sinne einer präspezifizierten Reduzierung der Anfallsfrequenz als primäre Endpunkte empfohlen (5). Die Reduktion der Anfallshäufigkeit wird über die Endpunkte „50 %-Responder-Rate“, „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ und „Anfallsreduktion“ erhoben. Diese Endpunkte sind daher direkt patientenrelevant.

Verträglichkeit

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß dem 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der Verfo des G-BA ist ein patientenrelevanter, therapeutischer Effekt unter anderem auch die Verringerung von Nebenwirkungen. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit und Reversibilität. Um eine umfassende Betrachtung der Verträglichkeit von Brivaracetam zu gewährleisten, werden neben übergeordneten Verträglichkeitsendpunkten („UE (Gesamt)“, „therapiebezogene UE“, „SUE“, „UE differenziert nach Schweregrad“ „UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten“ und „UE, die Tod führten“) auch UE nach SOC und PT dargestellt. Die Darstellung von UE nach SOC und PT (MedDRA 18.1) erfolgt ab einer Inzidenz von mindestens 10 % (UE) bzw. 5 % (SUE, UE mit Schweregrad „schwer“) Inzidenz an Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass in der Gruppe der Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren das Auftreten eines UE bei einem Patienten bereits einer Inzidenz von 25 % entspricht.

Zusätzlich werden UE, die von speziellem Interesse bei Kindern sind, berichtet (8). Eine vollständige Übersicht aller berichteten UE findet sich in den Zusatzauswertungen (38). Die Schweregrade „mild“, „moderat“ und „schwer“ waren Prüfarztangaben und werden in der Analyse nicht weiter in „nicht schwer“, „schwer“ und „schwerwiegend“ kategorisiert.

Folgende Verträglichkeitsendpunkte werden dargestellt:

- „Übersicht der UE“:
 - UE (Gesamt)
 - Therapiebezogene UE
 - SUE
 - UE differenziert nach Schweregrad
 - UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten

- „Detaildarstellung der UE“:

- UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$
- SUE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$
- UE des Schweregrads „schwer“ mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$
- UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten
nach SOC und PT.

Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der niedrigen Patientenzahlen die Inzidenz von SOC und PT bereits bei 25 % liegt, wenn nur ein Patient von diesen UE betroffen war. Die UE des Schweregrads „schwer“ nach SOC/PT können nach Inzidenz 1 % und mindestens zehn Patienten nicht dargestellt werden, da lediglich Daten zu vier Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren vorlagen.

„UE (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus SMQ und PT) definiert von UCB Pharma GmbH (8):

- „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit“ (Abuse Potential)
- „Angstzustände“ (Anxiety)
- „Verhaltensstörungen“ (Behavior Disorder)
- „Blutkrankheiten“ (Blood Dyscrasias)
- „Kognitive Beeinträchtigung“ (Cognitive Impairment)
- „Depression“ (Depression)
- „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ (Endocrine Function/Sexual Maturation)
- „Stürze“ (Falls)
- „Wachstum“ (Growth)
- „Hepatotoxizität“ (Hepatotoxicity)
- „Malignome“ (Malignancies)
- „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ (Neurodevelopment)
- „Psychose“ (Psychosis)
- „Nierenschaden“ (Renal Injury)
- „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ (SCARS)
- „Anfallsverschlechterung“ (Seizure Worsening)
- „Suizidalität“ (Suicidiality)

Diese UE-Kategorien werden auch differenziert nach Schweregrad „mild“, „moderat“ und „schwer“ dargestellt. Der Schweregrad kategorisiert nach „nicht schwer“, „schwer“ und „schwerwiegend“ war weder im Studienprotokoll noch im SAP der N01266 prä-spezifiziert. Auf eine post-hoc definierte Kategorisierung („nicht schwer“ entspricht „mild“ und „moderat“; „schwer“ entspricht „schwer“ und „schwerwiegend“ entspricht SUE) wird verzichtet, da keine relevanten Unterschiede zur Darstellung „mild“, „moderat“ und „schwer“ bzw. SUE bei der vorliegenden geringen Zahl der Patienten und geringen Zahl der UE erwartbar sind.

- Analysen ohne erkrankungsbezogene UE wurden zu den folgenden Endpunkten durchgeführt:
 - UE (Gesamt)
 - SUE
 - UE differenziert nach Schweregrad - schwer

Folgende PT, die für erkrankungsbezogene Ereignisse in der Epilepsie kodieren, wurden von UCB Pharma GmbH definiert (MedDRA Version 18.1):

Konvulsion, Status epilepticus, tonische Konvulsion, Petit mal Epilepsie, postiktaler Zustand, generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall, komplexe partielle Anfälle, einfache partielle Anfälle, Veränderung des Erscheinungsbildes eines Anfalls, klonischer Krampf, Epilepsie, fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung, Krampfanfall, Anfall-Cluster

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

Die Veränderung (Baseline zur letzten verfügbaren Visite) wird gemäß den folgenden Skalen dargestellt:

- Aggressives Verhalten
 - Ängstlich/Depressiv
 - Aufmerksamkeitsprobleme
 - Emotionale Reaktivität
 - Schlafprobleme
 - Körperliche Beschwerden
 - Sozialer Rückzug
- Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurden Daten zum Verhalten auch anhand der Fragebögen „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ erhoben. Da zum BRIEF®-P“ nur Daten zu einem Patienten in der hier dargestellten Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren vorlagen, wird auf eine Darstellung verzichtet. Der „BRIEF®“ ist erst ab einem Alter von 4 Jahren anwendbar und damit für dieses Dossier nicht relevant.

Patientenrelevanz der Endpunkte zur Verträglichkeit

Das Auftreten von TEAE ist per Definition bereits patientenrelevant (39).

Die Beurteilung von UE einer medikamentösen medizinischen Intervention erfolgt zur Nutzen-Risiko Bewertung. Bei Antikonvulsiva handelt es sich um Substanzen mit einem zentralnervösen Ansatzpunkt. UE aus dem neurologischen Spektrum (wie z. B. Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Doppeltsehen und Übelkeit) werden von Patienten als belastend empfunden, vermindern die Lebensqualität und sind somit patientenrelevant. Auch SUE sind durch die Schwere des Auftretens (Tod, Hospitalisierung, lebensbedrohliches Ereignis) von besonderem Interesse und von direkter Patientenrelevanz. Von besonderem Interesse bei Kindern sind zudem Faktoren, die sich während des Wachstums auf die Reifung der sozial-emotionalen Kompetenz sowie auf die kognitive und die körperliche Entwicklung auswirken können.

In Studien wurde postuliert, dass einige Antikonvulsiva einen Effekt auf knochenbildende (Osteoblasten) und knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) haben, auf Vitamin D oder Hormone des Knochenmetabolismus (40) und damit einen nachteiligen Einfluss auf das Wachstum der Kinder mit Epilepsie. Die Einnahme von Antikonvulsiva kann zudem zu einem Gewichtsverlust oder einer Gewichtszunahme führen. Ein Gewichtsverlust kann dabei ein vermindertes Wachstum vor allem bei Kindern und Jugendlichen bewirken. Eine Gewichtszunahme ist mit dem Potenzial assoziiert, eine Dyslipidämie, Hypertonie oder Diabetes zu entwickeln (40). Bei Epilepsiepatienten kann es zudem zu Auffälligkeiten in der Kognition kommen. Etwa 70 % aller Kinder mit Epilepsie gelten als kognitiv normal entwickelt. Eine Intelligenzminderung (Intelligenzquotient (IQ) < 70) tritt aber als häufigste Komorbidität in Erscheinung (41). Auch bei Kindern mit einem durchschnittlichen IQ können aufgrund von Aufmerksamkeitsproblemen oder Teilleistungsstörungen (z. B. im Bereich der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der Sprache oder der Gedächtnisfunktionen) Schwierigkeiten in der Schule entstehen (41). In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie treten bei ca. 20 bis 35 % Verhaltensstörungen bzw. psychiatrische Auffälligkeiten wie z. B. Irritabilität, Hyperaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Impulsivität, Aggressivität, sozialer Rückzug oder antisoziales Verhalten auf (42). Als Ursachen für kognitive und psychiatrische Auffälligkeiten können unter anderem die zugrundeliegende Hirnschädigung, die epileptischen Anfälle selbst oder Nebenwirkungen der Antikonvulsiva genannt werden, aber auch soziale Folgeschäden der Krankheit wie z. B. Isolation oder Stigmatisierung spielen hier eine Rolle (42, 43). Bei der Patientenpopulation der unter Vierjährigen kommt der Wahl der Medikation besondere Bedeutung zu, weil diese Patienten in kürzester Zeit wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen haben. Daher werden insbesondere für das frühe Kindesalter Antikonvulsiva benötigt, die störende Einflüsse der epileptischen Aktivität minimieren, ohne dabei durch das Auftreten von Nebenwirkungen nachteilige Effekte auf die kognitive Entwicklung und das Verhalten zu verursachen (44). Nebenwirkungen, die sich negativ auf die gesunde Entwicklung oder auf vorhandene Defizite auswirken, können gerade in dieser Altersklasse dazu führen, dass ein Antikonvulsivum – trotz guter Effekte in der Anfallsreduktion – abgesetzt werden muss.

Daher sind sowohl entsprechende UE, die das Verhalten oder die Kognition widerspiegeln, als auch Endpunkte gemäß dem Fragebogen nach Achenbach von allgemeinem und besonderem Interesse bei Kindern und daher für diese Indikation patientenrelevant. Gemäß PIP ist der Fragebogen nach Achenbach zudem ein Standard in pädiatrischen Studien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurde die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Studie N01266 anhand des Fragebogens PedsQL™ für Patienten ≥ 2 Jahre erhoben. Da zu keinem Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren Daten zu diesem Fragebogen vorliegen, werden Daten zur Lebensqualität nicht dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur vier Patienten der Altersklasse ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre zur Verfügung standen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es liegen keine RCT im vorliegenden AWG vor.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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.

Stand der Informationen: 01.02.2022

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

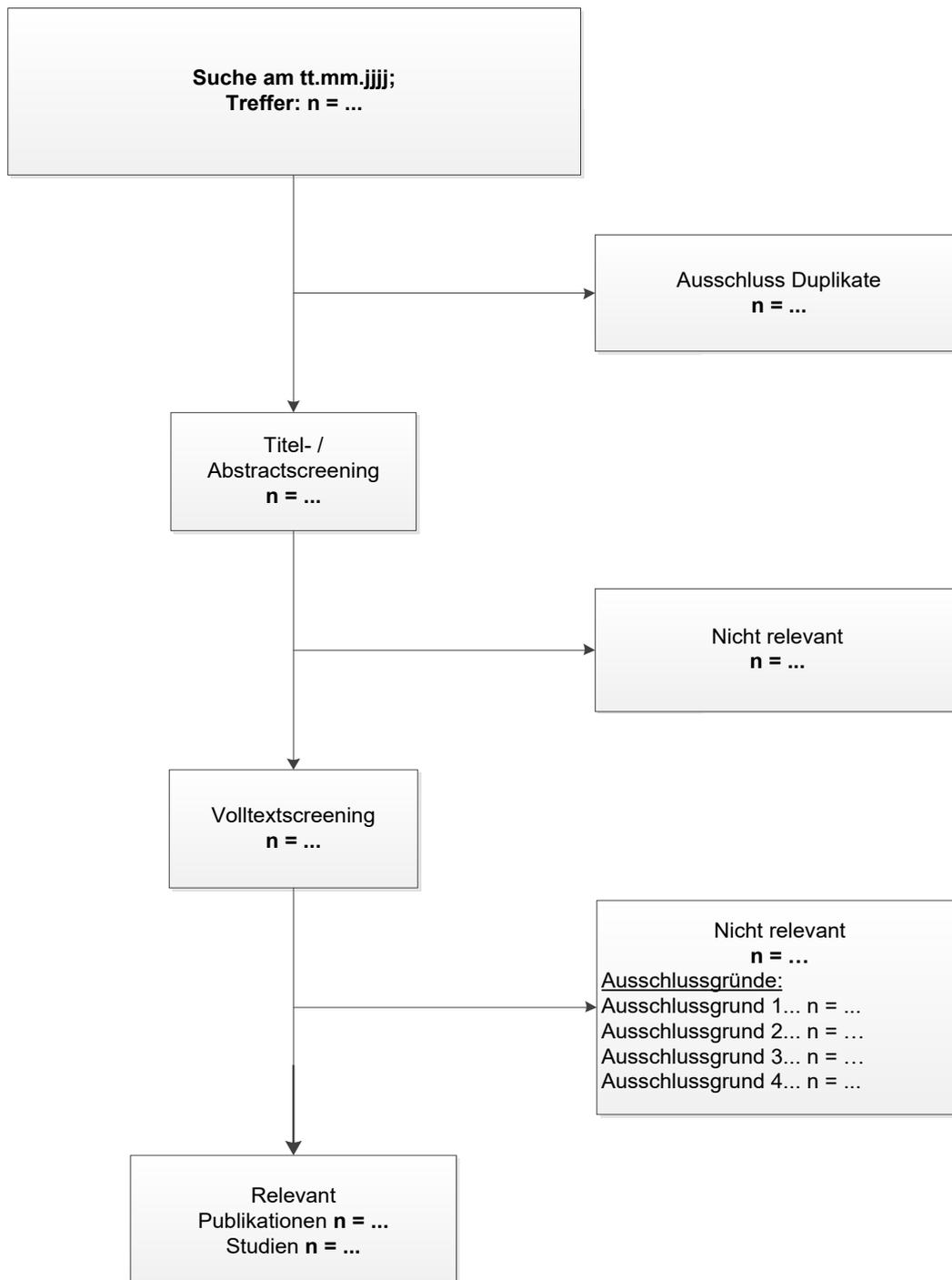


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

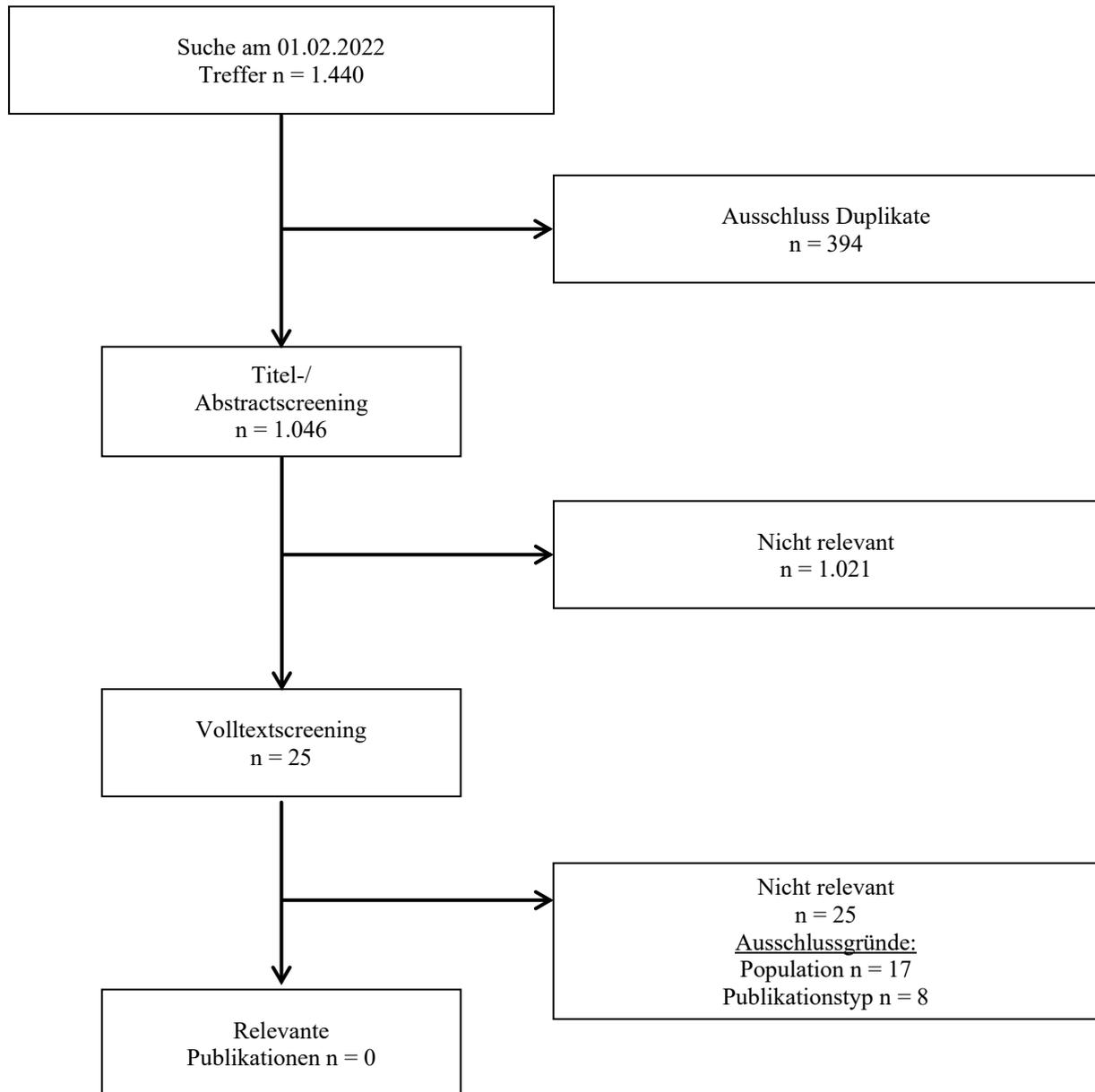


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 01.02.2022. Die Suche in MEDLINE und EMBASE sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 1.440 Treffer, davon waren 394 Duplikate. Von den 1.046 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. 1.021 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextstichung wurden 25 Publikationen aufgrund von Population und Publikationstyp ebenfalls ausgeschlossen (Anhang 4-C). Es wurde somit keine Publikation als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine relevanten Studien (RCT) bei der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Stand der Information: 01.02.2022

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien (RCT) bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es liegen keine relevanten Studien (RCT) im vorliegenden AWG vor.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI] sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.
	Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Nicht zutreffend. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden AWG vor.

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 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
N01263 (NCT00422422)	Ja	Ja	Abgeschlossen	<p>Studiendauer: 20 Monate + 11 Tage Juli 2011– März 2013</p> <p>Behandlungsdauer pro Patient: maximal 5 Wochen (alternativ 3 Wochen Behandlungsdauer und Übergang in Langzeit- follow-up- Studie N01266)</p>	<p>Therapiearme: Offene, einarmige klinische Studie</p> <p>Darreichungsform: Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen</p> <p>Dosierung: <u>Patienten < 8 Jahre:</u> 0,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG zweimal täglich maximal 50 mg bis 200 mg pro Tag <u>Patienten ≥ 8 Jahre bis < 16 Jahre:</u> 0,4 mg/kg KG bis 1,6 mg/kg KG zweimal täglich maximal 50 mg bis 200 mg pro Tag</p>
N01266 (NCT01364597)	Ja	Ja	Laufend	<p>Studiendauer: Voraussichtlich 10 Jahre und 6 Monate August 2011 – Februar 2022</p> <p>Behandlungsdauer pro Patient: mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt</p> <p>Für das Dossier relevanter Datenschnitt: 14. Juli 2020</p>	<p>Therapiearme: Offene, einarmige klinische Langzeit- follow-up-Studie</p> <p>Darreichungsform: Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen oder Filmtabletten</p> <p>Dosierung: <u>Langzeit-follow-up- Population:</u> mindestens 0,8 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag (Änderung mit Protokoll Amendment 4 vom 10.12.2013;</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Interimsbericht: 23. Juni 2021	vorherige maximale Dosis: 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag) <u>Direkt eingeschlossene Population:</u> mindestens 1 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag (Änderung mit Protokoll Amendment 4 vom 10.12.2013; vorherige maximale Dosis: 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag)
EP0065 (NCT03405714)	Nein ^a	Ja	Abgeschlossen	Studiendauer: Juni 2018 – November 2020 Behandlungsdauer pro Patient: maximal 44 Tage	Therapiearme: Offene, einarmige Kohortenstudie Darreichungsform: Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen oder Filmtabletten Brivaracetam als 15-minütige Infusion oder als i. v. Bolus (bis zu 2-minütige Infusion) Dosierung: Patienten, die gegenwärtig BRV als orale Formulierung im Rahmen einer Langzeit-follow-up OL Studie einnehmen und Patienten, denen gegenwärtig BRV zur oralen Einnahme verschrieben wird (commercial supply): Maximal 5 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>Patienten, die gegenwärtig kein BRV erhalten, erste Dosis in EP0065 als orale Formulierung* und Patienten, die gegenwärtig kein BRV erhalten, erste Dosis in EP0065 als iv Infusion:</p> <p>Maximal 4 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag</p> <p>*Initiierung der oralen Therapie mit 2 mg/kg KG/Tag, maximal 100 mg/Tag für Patienten mit einem KG \geq 50 kg KG; Anpassung auf maximal 4 mg/kg KG/Tag bzw. 200 mg/Tag nach ärztlicher Maßgabe erlaubt. Vor Eintritt in die i. v. Periode muss die orale Dosis für mindestens 2 Tage stabil sein.</p>
EP0156 (NCT04715646)	Nein	Ja	Laufend	<p>Studiendauer: März 2021 bis April 2025</p> <p>Behandlungsdauer pro Patient: 3 Jahre bzw. bis zur Zulassung von Brivaracetam oder Übergang des Patienten in ein anderes Programm oder in eine andere Brivaracetam Studie</p>	<p>Therapiearme: Offene, einarmige klinische Langzeit-follow-up-Studie</p> <p>Darreichungsform: Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen oder Filmtabletten</p> <p>Dosierung: Individuelle Dosierung (bid)</p> <p>Langzeit-follow-up-Population: Patienten aus Vorgängerstudien treten mit der Dosierung ein, die sie bei Beendigung der Vorgängerstudie</p>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					einnahmen. Dosisanpassungen sind erlaubt, jedoch nicht < 5 mg/kg KG/Tag <u>Direkt eingeschlossene Patienten > 50 kg KG:</u> 50 – 200 mg/Tag, Patienten < 50 kg KG: 1 - 4 mg/kg KG/Tag
a: Zulassungsstudie in den USA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Informationen: 01.02.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
N01263	Die Behandlungsdauer ist kürzer als 12 Wochen.
EP0065	Die Behandlungsdauer ist kürzer als 12 Wochen.
EP0156	Die Studie hat erst vor Kurzem begonnen, sodass zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers noch keine Ergebnisse vorlagen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

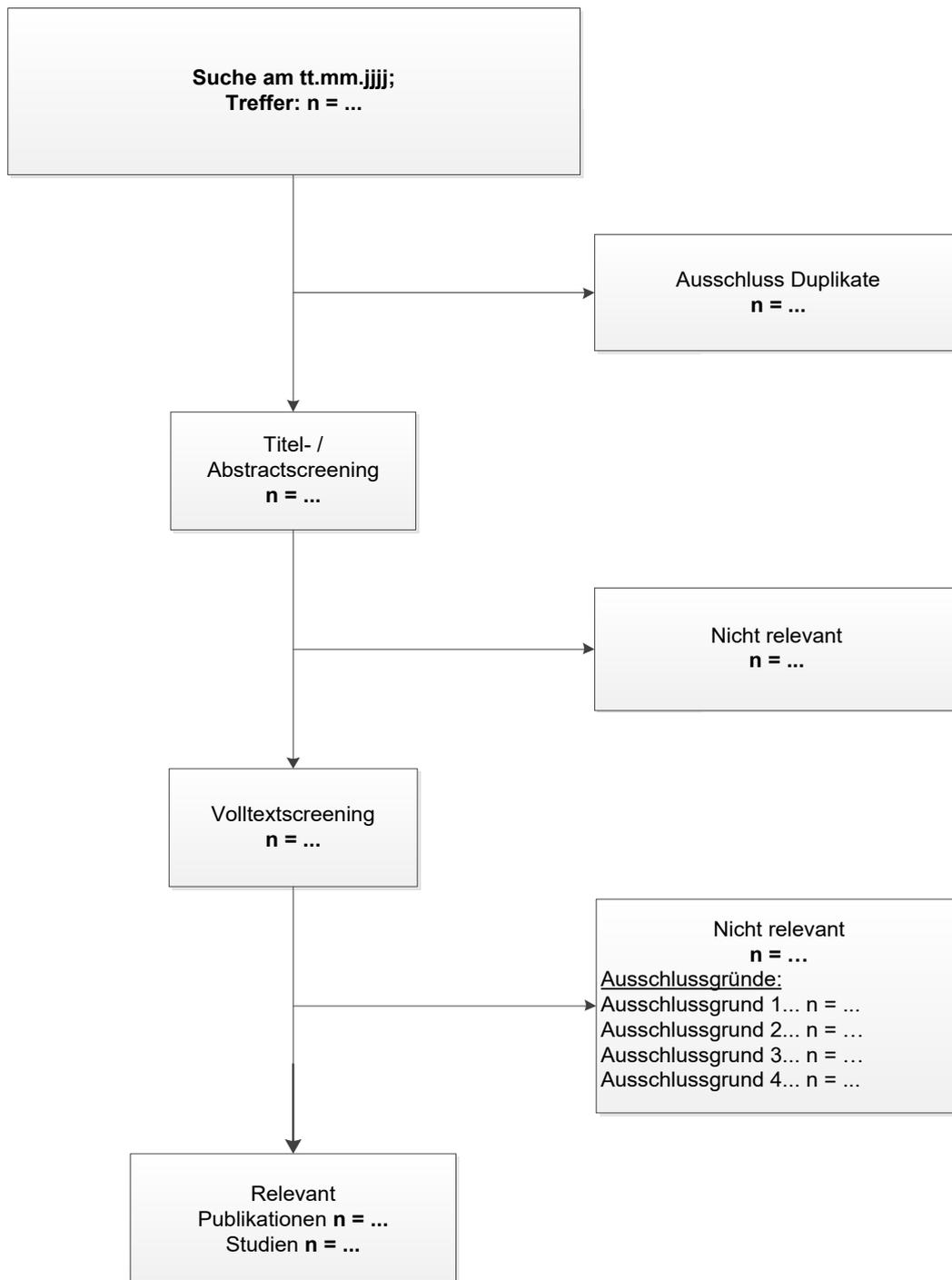


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

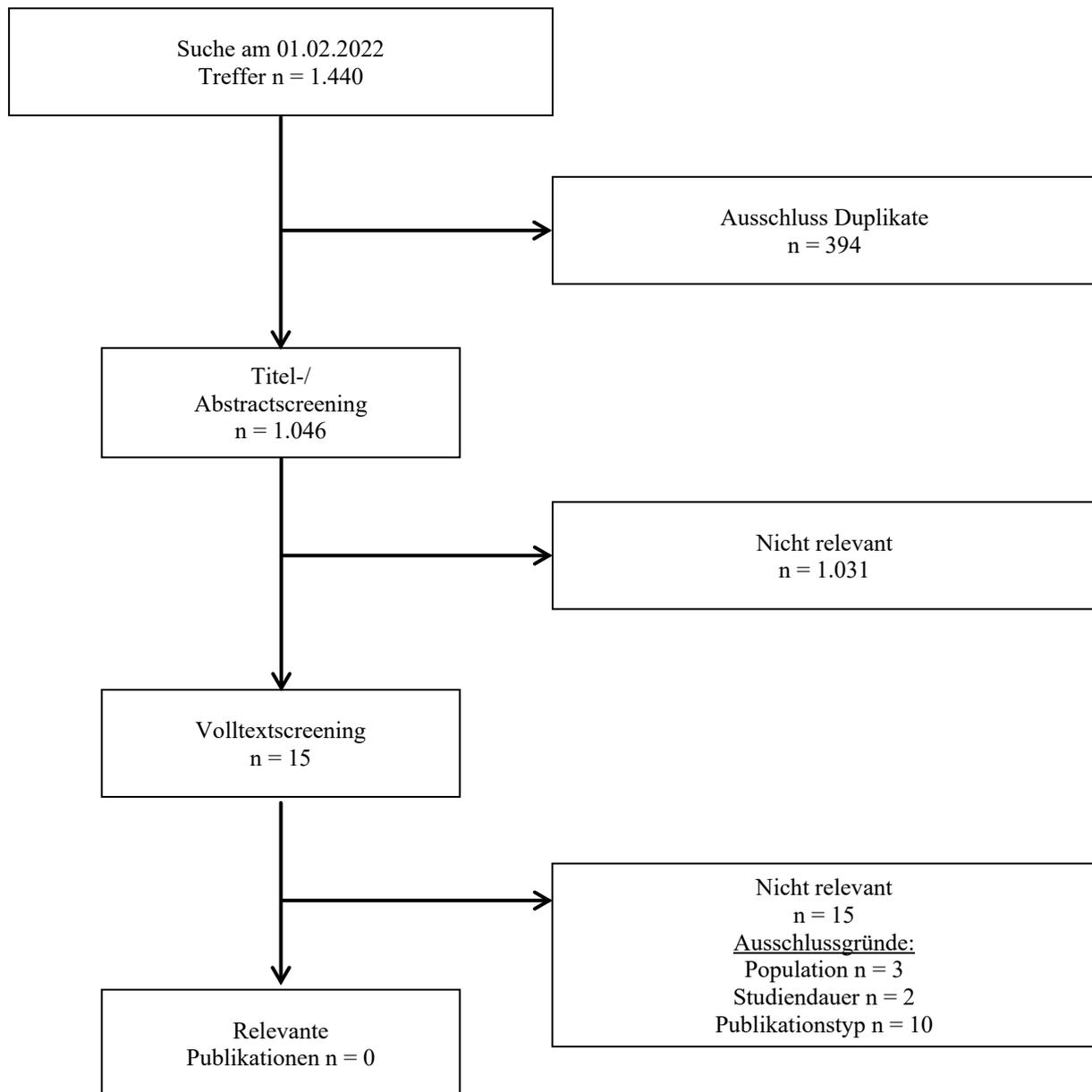


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 01.02.2022. Die Suche in MEDLINE und EMBASE sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 1.440 Treffer, davon waren 394 Duplikate. Von den 1.046 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. 1.031 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextstichung wurden 15 Publikationen aufgrund von Population, Studiendauer und Publikationstyp ebenfalls ausgeschlossen (Anhang 4-C). Es wurden somit keine Publikationen als relevant eingestuft.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
N01266	ClinicalTrials.gov: NCT01364597 (45) EU Clinical Trials Register: 2011-000374-60 (46) WHO ICTRP Search Portal: EUCTR2011-000374-60-PL (47) bzw. EUCTR2011-000374-60-BE (48)	Ja	Nein	Laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2022

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2022

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
N01266	Ja	Ja	Nein	Ja (35)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT01364597 (45) EU Clinical Trials Register: 2011-000374-60 (46) WHO ICTRP Search Portal: EUCTR2011-000374-60-PL (47) bzw. EUCTR2011-000374-60-BE (48)	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakter- istika, z. B. Schwere- grad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
N01266	Offen, einarmig, Langzeit-follow-up- Studie, Phase 3- Studie	<p><u>Patienten, die aus den Studien N01263, EP0065 oder N01349 übertreten (Langzeit-follow-up-Population):</u> ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre mit Epilepsie gemäß Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p><u>Patienten, die aus keiner anderen Studie übertreten, sondern direkt eingeschlossen werden^c:</u> ≥ 4 Jahre bis < 17 Jahre mit Epilepsie gemäß Ein- und Ausschlusskriterien</p>	<p>Noch andauernd, Anzahl der eingeschlossenen Patienten zum für das vorliegende Dossier relevanten Datenschnitt (14. Juli 2020): 256, davon haben 249 mindestens eine Dosis Brivaracetam erhalten.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevante Population der Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung: vier Patienten</p> <p><u>Dosierung Langzeit-follow-up-Population:</u> mindestens 0,8 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag (Änderung mit</p>	<p><u>Patienten, die aus anderen Studien übertreten:</u> Evaluationsphase mit individueller Dosis aus der vorangegangenen Studie Evaluationsphase pro Patient mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt</p> <p><u>Direkt eingeschlossene Patienten, die aus keiner Studie übertreten:</u> Aufitrationsphase: bis zu 3 Wochen Evaluationsphase pro Patient mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt Bei vorzeitigem Verlassen der Studie: Abtitrationsphase: maximal 4 Wochen und Dosis-freie</p>	<p>Bisher haben 43 Studienzentren in Nordamerika, Lateinamerika, West- und Osteuropa Patienten eingeschlossen</p> <p>Seit August 2011, geplant bis Februar 2022</p>	<p><u>Endpunkte:</u> Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Laborparameter - Plasmakonzentration von Brivaracetam und Phenytoin (falls zutreffend) - EKG - Physische (einschließlich Tanner-Skala, falls anwendbar, abhängig vom Entwicklungsstand des Patienten) und neurologische Untersuchungen - Psychiatrischer und mentaler Status - Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) - KG, Kopfumfang und Größe - Beurteilung zur Suizidalität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakter- istika, z. B. Schwere- grad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
			Protokoll Amendment 4 vom 10.12.2013; vorherige maximale Dosis: 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag <u>Dosierung direkt</u> <u>eingeschlossene</u> <u>Population:</u> mindestens 1 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag (Änderung mit Protokoll Amendment 4 vom 10.12.2013; vorherige maximale Dosis: 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag)	Sicherheitsphase: 2 Wochen Für das vorliegende Dossier relevanter Datenschnitt: 14. Juli 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf das Verhalten mittels „Achenbach CBCL 1½-5“ bei Patienten im Alter ≥ 18 Monate - Untersuchung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels BRIEF®-P/BRIEF® bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Effekts von Brivaracetam auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des PedsQL™ bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. Wirksamkeit: Bewertungen zur Wirksamkeit sind in der Interimsanalyse nicht enthalten. Für die finale Analyse sind geplant: <ul style="list-style-type: none"> - 50 %-Responder-Rate 	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakter- istika, z. B. Schwere- grad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
						<ul style="list-style-type: none"> - Anfallsreduktion - Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien
<p>a: Bei der dargestellten weiteren Untersuchung handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.</p> <p>b: Es werden nur die für die Zulassungspopulation, d. h. für Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren, relevanten Endpunkte dargestellt.</p> <p>c: Für das vorliegende Dossier wurden aufgrund des Alters keine direkt eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2 ^a	Begleitmedikation
N01266	<p>Langzeit-follow-up-Population, aus den Studien N01263, EP0065 oder N01349^b</p> <p>Evaluationsphase: Mit individueller Dosis aus der vorangegangenen Studie. Patienten müssen mindestens die in der Vorgängerstudie niedrigste Dosis der Evaluationsphase tolerieren, um in die Studie eingeschlossen werden zu können.</p> <p>Dosisanpassungen sind jederzeit möglich, dürfen allerdings nicht die Maximaldosis überschreiten.</p> <p>Maximale Dosis: 5,0 mg/kg KG/Tag, aber nicht mehr als 200 mg/Tag</p> <p>Abtitrationsphase: Je nach Dosis bis zu 4 Wochen</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen</p> <p>Patienten erhalten Brivaracetam als Lösung zum Einnehmen oder als Filmtabletten</p>	<p>Direkt eingeschlossene Population ≥ 4 Jahre bis < 17 Jahre</p> <p>Auftitrationsphase: Bis zu 3 Wochen: Woche 1 (7 ± 2 Tage): ~ 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2 (7 ± 2 Tage): ~ 1 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3 (7 ± 2 Tage): ~ 2 mg/kg KG zweimal täglich Patienten müssen mindestens 1 mg/kg KG/Tag tolerieren, um in die Evaluationsphase eingeschlossen werden zu können.</p> <p>Die Dosis wird dem KG angepasst, darf aber in den jeweiligen Wochen der Auftitration nicht 50 mg (Woche 1), bzw. 100 mg (Woche 2) oder 200 mg (Woche 3) pro Tag überschreiten.</p> <p>Evaluationsphase: Dosisanpassungen sind jederzeit möglich, dürfen allerdings nicht die Maximaldosis überschreiten.</p> <p>Maximale Dosis: 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag</p> <p>Abtitrationsphase: Je nach Dosis bis zu 4 Wochen</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen</p> <p>Patienten erhalten Brivaracetam als Lösung zum Einnehmen oder als Filmtabletten</p>	<p>Gruppe 1: Langzeit-follow-up-Population: 1-3 Antikonvulsiva als Begleitmedikation</p> <p>Gruppe 2: Direkt eingeschlossene Population: ≥ 1 Antikonvulsiva als Begleitmedikation</p>

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2 ^a	Begleitmedikation
a: Für das vorliegende Dossier wurden aufgrund des Alters keine direkt eingeschlossenen Patienten (Brivaracetam Gruppe 2) berücksichtigt.			
b: Die Studie N01349 war eine Studie mit Neugeborenen, aus der die Patienten im Alter von 1 Monat in die N01266 übergehen konnten. Die in diesem Dossier betrachtete Population enthält keine Patienten, die aus dieser Studie in die N01266 übergegangen sind.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Folgenden werden die demographischen und krankheitsbezogenen Baseline Charakteristika der für das vorliegende Dossier relevanten Studienpopulation (Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren, die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten) aus der Studie N01266 dargestellt. Diese Patienten waren aus anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studien (N01263 oder EP0065) in die Studie N01266 übergetreten. Im Folgenden bezeichnet „Baseline“ den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline (SS)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie N01266
	≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre
Alter (in Jahren)	
n	4
Mittelwert (SD)	2,588 (0,370)
Median (Min; Max)	2,715 (2,05; 2,87)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	3 (75,0)
Weiblich	1 (25,0)
Gewicht (in kg)	
n	4
Mittelwert (SD)	12,43 (0,59)
Median (Min; Max)	12,50 (11,7; 13,0)
Körpergröße (in cm)	
n	4
Mittelwert (SD)	83,18 (5,28)
Median (Min; Max)	85,05 (75,5; 87,1)
BMI (in kg/m²)	
n	4
Mittelwert (SD)	18,06 (1,78)
Median (Min; Max)	17,64 (16,5; 20,5)

Charakteristikum	Studie N01266
	≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre
BMI (in Kategorien), n (%)	
< 18,5 kg/m ²	3 (75,0)
≥ 18,5 kg/m ² bis 25 kg/m ²	1 (25,0)
Kopfumfang (in cm)	
n	3
Mittelwert (SD)	46,57 (0,74)
Median (Min; Max)	47,00 (45,7; 47,0)
Rasse, n (%)	
Kaukasisch	3 (75,0)
Andere	0
Fehlend	1 (25,0)
Ethnische Herkunft, n (%)	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (25,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (75,0)
Fehlend	0
Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erkrankungsbezogene Charakteristika und Vortherapien zur Baseline (SS)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie N01266
	≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	
n	4
Mittelwert (SD)	1,96 (0,90)
Median (Min; Max)	2,17 (0,7; 2,8)
Alter bei Erkrankungsbeginn^a (in Jahren)	
n	4
Mittelwert (SD)	0,58 (0,59)
Median (Min; Max)	0,52 (0,0; 1,2)
Anzahl der Anfälle (POS) pro 28 Tage	
n	3
Mittelwert (SD)	58,3 (78,1)
Median (Min; Max)	28,0 (0; 147)
Anfallstage (POS) pro 28 Tage	
n	3
Mittelwert (SD)	18,7 (16,2)
Median (Min; Max)	28,0 (0; 28)
Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva^b, n (%)	
> 0	4 (100)
0 - 1	3 (75,0)
2 - 4	0
≥ 5	1 (25,0)
<p>a: Das Auftreten des ersten Anfalls wurde als Erkrankungsbeginn definiert.</p> <p>b: Vorherige Antikonvulsiva wurden zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studienbeginn eingenommen und mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase 3-Langzeit-follow-up-Studie mit einer geplanten Beobachtungszeit von mindestens 3 Jahren. Die Studie dient zur Evaluation der langfristigen Verträglichkeit von Brivaracetam bei Patienten mit Epilepsie. Der erste Patient wurde am 1. August 2011 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch andauernd. Die in diesem Modul 4 dargestellten Daten entsprechen einem Datenschnitt von Juli 2020. Zu diesem Zeitpunkt waren 256 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, 249 von ihnen haben mindestens eine Dosis Brivaracetam erhalten. Die Studie wird in Europa, Nord- und Lateinamerika durchgeführt und unterscheidet Patienten, die aus anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studien in diese Langzeit-follow-up-Studie übergetreten sind (Langzeit-follow-up-Population) und Patienten, die direkt in die Studie eingeschlossen wurden (direkt eingeschlossene Population). Patienten, die direkt in die Studie N01266 eingeschlossen wurden, müssen ≥ 4 Jahre und < 17 Jahre alt sein. Aufgrund des Alters werden in diesem Modul 4 keine Daten zur Population der direkt eingeschlossenen Patienten dargestellt. Patienten der Langzeit-follow-up-Population müssen bei Übertritt in die Studie N01266 ≥ 1 Monat und < 16 Jahre alt sein. Für den Einschluss in die Studie N01266 war das Alter der Patienten zum Einschlusszeitpunkt ausschlaggebend. Die im Ergebnisteil des vorliegenden Moduls 4 dargestellte Altersklasse (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) bezieht sich auf das Alter der Patienten zur Baseline der Studie N01266. Es ist zu berücksichtigen, dass die eingeschlossenen Kinder im bis zu 8-jährigen Verlauf der Studie älter wurden. Dennoch verbleiben sie in den hier dargestellten Analysen weiterhin in ihrer zum Start der N01266 zugeordneten Altersklasse.

Patienten, die aus einer anderen Brivaracetam-Studie in die Studie N01266 übergetreten sind (Langzeit-follow-up-Population), setzten ihre individuelle Brivaracetam-Dosis fort. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass sie mindestens die in der Evaluationsphase der Vorgängerstudie niedrigste vorgesehene Dosis toleriert hatten. Die geplante Evaluationsphase der Studie N01266 betrug mindestens 3 Jahre. Für Patienten, die die Studie verlassen, folgen eine bis zu vier Wochen dauernde Abtitrations- und eine darauffolgende zweiwöchige Dosis-freie Sicherheitsphase.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Dauer der Studienteilnahme aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Altersklasse	Dauer (in Jahren)			Retention bis 3 Jahre nach Studienanfang der N01266	
	n	Median (Min; Max)	Mittelwert (SD)	n/N	(%)
≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre	4	2,7 (0,7; 6,2)	3,0 (2,3)	2/4	50
Quelle: (38)					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Mittel waren die Patienten etwa 3 Jahre in der Studie N01266. Die Maximaldauer der Studienteilnahme betrug etwa 6,2 Jahre. Nach 3 Jahren waren noch 50 % der Patienten beider Altersklassen bzw. der Gesamtpopulation in der Studie N01266.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie N01266 wurde eine überwiegend kaukasische Studienpopulation (75 %; Tabelle 4-3) behandelt. Es kann von der Übertragbarkeit der vorliegenden Studien auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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.

Bei der vorliegenden Studie N01266 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte offene Studie. Es wird daher generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzial verzichtet wird.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
N01266	Todesfälle ^a	50 %-Responder-Rate Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien Anfallsreduktion	^b	UE ^c Achenbach CBCL 1½-5- Fragebogen
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.</p> <p>b: In der Studie N1266 wurde die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des PedsQL™ für Patienten ≥ 2 Jahre erhoben. Da zu keinem Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren Daten zu diesem Fragebogen vorliegen, werden Daten zur Lebensqualität nicht dargestellt.</p> <p>c: Es werden folgende Auswertungen dargestellt: Übersicht der UE (UE (Gesamt); therapiebezogene UE; SUE; UE differenziert nach Schweregrad; UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten), Detaildarstellung der UE (UE; SUE, UE des Schweregrads „schwer“ und UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten nach SOC und PT); UE von speziellem Interesse bei Kindern (Gesamtraten und differenziert nach Schweregrad).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

4.3.2.3.3.1 Morbidität

4.3.2.3.3.1.1 50 %-Responderrate – 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 4-40: Operationalisierung von „50 %-Responderrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Analyse basiert auf dem FAS, in das alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation eingeschlossen wurden, bei denen mindestens eine Dokumentation im Tagebuch oder dem EEG nach der Baseline vorlag. Zudem sollten die Patienten zur Baseline oder in der Krankengeschichte mindestens einen Anfall (d. h. POS) aufweisen, um Patienten außerhalb der Zulassung auszuschließen. Baseline bezeichnet dabei den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065.</p> <p>Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurden die Anfälle in einem Tagebuch dokumentiert.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studie N01266 folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil von Patienten im FAS, die während der Evaluationsphase eine mindestens 50 %ige Reduktion der Anzahl an Anfällen bezogen auf eine Dauer von 28 Tagen erreicht haben. Fehlende Daten zu Anfällen wurden in der Analyse nicht ersetzt. <p>Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werden im vorliegenden Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre. Außerdem wurde pro Patient ein Zeitraum von Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet. <p>Folgende statistische Maßzahlen werden dargestellt: N (Anzahl Patienten), n (Anzahl Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen) und Anteil n/N in Prozent (Responderrate)</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „50 %-Responderrate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Studie N01266	
Zeitraum	n/N (%)
Baseline – 3 Monate	2/2 (100)
Baseline – 6 Monate	2/2 (100)
Baseline – 1 Jahr	2/2 (100)
Baseline – 2 Jahre	2/2 (100)
Baseline – 3 Jahre	2/2 (100)
Baseline – 4 Jahre	1/1 (100)
Baseline – 5 Jahre	1/1 (100)
Baseline – 6 Jahre	1/1 (100)
Baseline – letzte verfügbare Anfallserhebung	2/2 (100)
n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten zur entsprechenden Visite	
Quelle: (38)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren lagen bis zum Zeitraum „Baseline – 3 Jahre“ für jeweils zwei Patienten des FAS (N = 4) Daten vor. Bis 3 Jahre nach Baseline wurde für je zwei Patienten eine mindestens 50 %ige Reduktion der Anfälle berichtet. Die 50 %-Responderrate lag bei zwei Patienten zur letzten verfügbaren Anfallserhebung bei 100 %. Es lagen Daten bis etwa 6 Jahre nach Baseline vor.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.1.2 Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Analyse basiert auf dem FAS, in das alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation eingeschlossen wurden, bei denen mindestens eine Dokumentation im Tagebuch oder dem EEG nach der Baselinephase vorlag. Zudem sollten die Patienten zur Baseline oder in der Krankengeschichte mindestens einen Anfall (d. h. POS) aufweisen, um Patienten außerhalb der Zulassung auszuschließen. Baseline bezeichnet dabei den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065. Eine Reduktion (Verbesserung) oder eine Zunahme (Verschlechterung) von Anfallstagen standardisiert auf 28 Tage wurde im Vergleich zur Baseline in folgende Kategorien pro Patient unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < -25 % (Zunahme von Anfallstagen um mehr als 25 %) • -25 % bis < 25 % (Zunahme von Anfallstagen um maximal 25 % bis zu einer Reduktion von Anfallstagen um weniger als 25 %) • 25 % bis < 50 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 25 % und um weniger als 50 %) • 50 % bis < 75 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 50 % und um weniger als 75 %) • 75 % bis < 100 % (eine Reduktion von Anfallstagen zwischen 75 % und um weniger als 100 %) • 100 % (eine Reduktion von Anfallstagen um 100 %). <p>Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurden die Anfälle in einem Tagebuch dokumentiert.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studie N01266 folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten im FAS, die während der Evaluationsphase eine Reduktion oder eine Zunahme von Anfallstagen gemäß den genannten Kategorien hatten. Fehlende Daten zur Reduktion von Anfallstagen wurden in der Analyse nicht ersetzt. <p>Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werden im vorliegenden Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre. • Außerdem wurde pro Patient ein Zeitraum von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet. <p>Folgende statistische Maßzahlen werden dargestellt: N (Anzahl Patienten), n (Anzahl Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen) und Anteil n/N in Prozent.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion von Anfallstagen nach Kategorien“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Studie N01266 ^a							
Kategorie	< -25 %	-25 % bis < 25 %	25 % bis < 50 %	50 % bis < 75 %	75 % bis < 100 %	100 %	Fehlend ^b
Zeitpunkt	n/N (%)						
Baseline – 3 Monate	0/4	0/4	1/4 (25,0)	0/4	0/4	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
Baseline – 6 Monate	0/4	0/4	1/4 (25,0)	0/4	0/4	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
Baseline – 1 Jahr	0/3	0/3	1/3 (33,3)	0/3	0/3	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
Baseline – 2 Jahre	0/3	0/3	0/3	1/3 (33,3)	0/3	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
Baseline – 3 Jahre	0/2	0/2	0/2	1/2 (50,0)	0/2	1/2 (50,0)	0/2
Baseline – 4 Jahre	0/1	0/1	0/1	1/1 (100)	0/1	0/1	0/1
Baseline – 5 Jahre	0/1	0/1	0/1	1/1 (100)	0/1	0/1	0/1
Baseline – 6 Jahre	0/1	0/1	0/1	1/1 (100)	0/1	0/1	0/1

Studie N01266 ^a							
Kategorie	< -25 %	-25 % bis < 25 %	25 % bis < 50 %	50 % bis < 75 %	75 % bis < 100 %	100 %	Fehlend ^b
Zeitpunkt	n/N (%)						
Baseline - letzte Anfallserhebung	0/4	0/4	0/4	1/4 (25,0)	0/4	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten zur entsprechenden Visite Quelle: (38) a: Die prozentuale Reduktion basiert auf dem Vergleich gegenüber der Baseline aus vorherigen Studien mit Brivaracetam (N01263 und EP0065). b: Patienten mit 0 Anfallstagen zur Baseline wurden als „fehlend“ vermerkt, da eine prozentuale Veränderung gegenüber Baseline in diesem Fall nicht berechnet werden kann. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren lagen für maximal zwei Patienten pro Visite des FAS (N = 4) auch nach Baseline Daten zu Anfällen vor. Im Verlauf der Studie wurden Anfallsreduktionen gemäß den Verbesserungskategorien von 25 % bis < 50 %, 50 % bis < 75 % und 100 % berechnet. Für keinen der Patienten ergaben sich Anfallszunahmen oder nur geringe Anfallsreduktionen gemäß den Kategorien $< -25\%$ und -25% bis $< 25\%$.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.3.1.3 Anfallsreduktion – 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 4-44: Operationalisierung von „Anfallsreduktion“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Analyse basiert auf dem FAS, in das alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation eingeschlossen wurden, bei denen mindestens eine Dokumentation im Tagebuch oder dem EEG nach der Baseline vorlag. Zudem sollten die Patienten zur Baseline oder in der Krankengeschichte mindestens einen Anfall (d. h. POS) aufweisen, um Patienten außerhalb der Zulassung auszuschließen. Baseline bezeichnet dabei den Zeitraum der Dokumentation vor der ersten Studienmedikation in den beiden vorangegangenen Studien N01263 und EP0065. Die im Vergleich zur Baseline relative Reduktion (prozentuale Reduktion) und absolute Reduktion der Anfälle in der Evaluationsphase wird standardisiert auf 28 Tage.</p> <p>Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurden die Anfälle in einem Tagebuch dokumentiert.</p> <p>Fehlende Daten zur Anfallsreduktion wurden in der Analyse nicht ersetzt.</p> <p><u>Analyse</u></p> <p>Folgende Zeiträume (relativ zur Baseline der Vorgängerstudie) werde im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre. • Außerdem wurde pro Patient ein Zeitraum von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Anfallserhebung betrachtet. <p>Folgende statistische Maßzahlen werden dargestellt: n (Anzahl Patienten), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Anfallsreduktion“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsreduktion“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Studie N01266						
Zeitraum	Absolute Reduktion (Anzahl Anfälle standardisiert auf 28 Tage)			Relative Reduktion (%)		
	N ^a	Mittelwert (SD)	Median (Min; Max)	N ^a	Mittelwert (SD)	Median (Min; Max)
Baseline - 3 Monate	3	42,0 (51,1)	28,0 (-1; 99)	2	83,6 (23,2)	83,6 (67; 100)
Baseline - 6 Monate	3	45,4 (56,4)	28,0 (-0; 108)	2	86,9 (18,5)	86,9 (74; 100)
Baseline - 1 Jahr	3	45,5 (56,6)	28,0 (-0; 109)	2	87,0 (18,4)	87,0 (74; 100)
Baseline - 2 Jahre	3	48,3 (61,8)	28,0 (-1; 118)	2	90,0 (14,1)	90,0 (80; 100)
Baseline - 3 Jahre	2	71,4 (61,3)	71,4 (28; 115)	2	89,0 (15,5)	89,0 (78; 100)
Baseline - 4 Jahre	1	118,7	118,7 (119; 119)	1	80,7	80,7 (81; 81)
Baseline - 5 Jahre	1	117,8	117,8 (118; 118)	1	80,1	80,1 (80; 80)
Baseline - 6 Jahre	1	118,3	118,3 (118; 118)	1	80,5	80,5 (80; 80)
Baseline - letzte Anfallserhebung	3	48,4 (62,0)	28,0 (-1; 118)	2	90,2 (13,9)	90,2 (80; 100)

a: Anzahl der Patienten zur entsprechenden Visite
Quelle: (38)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren waren im FAS (N=4) Daten zu drei Patienten pro Visite bis 2 Jahre nach Baseline vorhanden. Betrachtet man die beiden Patienten, zu denen auch zur Baseline Anfälle dokumentiert wurden, so betrug die prozentuale Reduktion der Anfälle dieser Patienten 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach Baseline mindestens 67 %. Im weiteren Verlauf der Studie bis 6 Jahre nach Baseline wurde für einen Patienten eine prozentuale Reduktion von 80,5 % berechnet.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.2 Verträglichkeit

4.3.2.3.2.1 Übersicht der Unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des SS, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Endpunkt „Übersicht der UE“ wird wie folgt gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) • Therapiebezogene UE • SUE • UE differenziert nach Schweregrad • UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten. <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 18.1 kodiert.</p> <p>„UE (Gesamt)“</p> <p>Die „UE (Gesamt)“ ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen mindestens ein UE auftrat.</p> <p>„SUE“</p> <p>Als „SUE“ wurden alle Ereignisse klassifiziert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod des Patienten führten, • unmittelbar lebensbedrohlich waren, • eine bleibende schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten, • medizinische oder chirurgische Interventionen erforderten, um eines der anderen in der Definition von den aufgeführten schweren Ergebnissen zu verhindern, oder • einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten. <p>„Therapiebezogene UE“</p> <p>Die Beurteilung, ob ein UE therapiebezogen war, erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>„UE differenziert nach Schweregrad“</p> <p>Zusätzlich werden Analysen nach dem vom Prüfarzt eingeschätzten Schweregrad des UE („mild“, „moderat“ und „schwer“) dargestellt. Bei Vorliegen von UE mit unterschiedlichen Schweregraden bei einem Patienten wird dabei konservativ der schlechtere Grad in der Auswertung verwendet. Die Schweregrade „mild“, „moderat“ und „schwer“ waren Prüfarztangaben und werden in der Analyse nicht weiter kategorisiert.</p> <p>„UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten“</p> <p>Als UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten, wurden alle UE klassifiziert, die zum dauerhaften Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten. Der Abbruch der Einnahme konnte entweder auf Wunsch des Studienteilnehmers oder des behandelnden Arztes erfolgen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>„UE, die zum Tod führten“</p> <p>Auf eine gesonderte Darstellung der Mortalität wird verzichtet, da in der in diesem Dossier betrachteten Population keine Todesfälle aufgetreten sind.</p> <p>Analysen ohne erkrankungsbezogene UE</p> <p>Analysen ohne erkrankungsbezogene UE wurden zu den folgenden Endpunkten durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „UE (Gesamt)“ • „SUE“ • „UE differenziert nach Schweregrad – schwer“ <p>Folgende PT, die für erkrankungsbezogene Ereignisse in der Epilepsie kodieren, wurden von UCB Pharma GmbH definiert (MedDRA Version 18.1):</p> <p>Konvulsion, Status epilepticus, tonische Konvulsion, Petit mal Epilepsie, postiktaler Zustand, generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall, komplexe partielle Anfälle, einfache partielle Anfälle, Veränderung des Erscheinungsbildes eines Anfalls, klonischer Krampf, Epilepsie, fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung, Krampfanfall, Anfall-Cluster</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studie N01266 folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten im SS, die während der Behandlungsphase von UE der oben genannten Kategorien betroffen waren.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Übersicht der UE“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die folgenden UE-Auswertungen ergeben, wie im Abschnitt 4.2.5.2 im Rahmen der Endpunktbeschreibung erläutert, einige hohe Inzidenzen, die auf niedrige Patientenzahlen zurückzuführen sind. Unter Annahme einer Binomialverteilung ist bei vier Patienten schon das Auftreten mindestens eines UE mit einer angenommenen Auftretungswahrscheinlichkeit von 10 % nicht unwahrscheinlich (34,4 %). Betrachtet man die 95 % Konfidenzintervalle (KI) für die folgenden drei Szenarien nach Clopper-Pearson (49), so sind diese sehr breit und deuten auf eine hohe Unsicherheit in der Schätzung der Inzidenzen hin.

- N = 4 (≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre): ein UE ist aufgetreten, ergibt ein 95 % KI für die Inzidenz von [0,6 %; 80,6 %]

Daher ist davon auszugehen, dass die berichteten Inzidenzen auf Basis der niedrigen Fallzahl teilweise überschätzt sind.

Die Erfassung und Kategorisierung von UE erfolgte nach Good Clinical Practice (GCP)-Standards.

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.

Zeitraum der UE-Auswertungen

Alle Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren gehörten zur Langzeit-follow-up-Population, da sie entweder aus der N01263 oder EP0065 in die N01266 übergingen. Die Evaluationsphase zum Zeitpunkt der Auswertung betrug (sofern die Studie nicht vorzeitig verlassen wurde) etwa 6 Jahre.

Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE (Gesamt)	4/4 (100)
Therapiebezogene UE	2/4 (50,0)
SUE	2/4 (50,0)
UE differenziert nach Schweregrad- mild	2/4 (50,0)
UE differenziert nach Schweregrad- moderat	0/4
UE differenziert nach Schweregrad- schwer	2/4 (50,0)
UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten	1/4 (25,0)
UE, die zum Tod führten	0/4
Quelle: (38)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren (N = 4) waren alle Patienten von mindestens einem UE betroffen. Die Rate der therapiebezogenen UE lag bei 50 %. Von einem SUE waren 50 % der Patienten betroffen. Für UE des Schweregrads „mild“ und UE des Schweregrads „schwer“ lag die Inzidenz bei 50 %. Für UE des Schweregrads „moderat“ lag die Inzidenz bei 0 %. Von den UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten waren 25 % der Patienten betroffen. Es sind keine UE, die zum Tod führten, aufgetreten.

In der folgenden Tabelle 4-48 wird für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE und UE des Schweregrads „schwer“ eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, in der erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-48: Übersicht der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE (Gesamt)	4/4 (100)
SUE	1/4 (25,0)
UE des Schweregrads „schwer“	1/4 (25,0)
Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Ohne erkrankungsbezogene UE ergaben sich folgende Ergebnisse:

Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren ($N = 4$) waren alle Patienten von mindestens einem UE betroffen. Von einem SUE waren 25 % der Patienten betroffen. Für UE des Schweregrads „schwer“ lag die Inzidenz bei 25 %.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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 Detaildarstellung der Unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des SS, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für den Endpunkt „Detaildarstellung der UE“ werden die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ • SUE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ • UE des Schweregrads „schwer“ nach SOC/PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ • UE, die zum Studien-/ Therapieabbruch führten nach SOC/PT <p>Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der niedrigen Patientenzahlen die Inzidenz von SOC und PT bereits bei 25 % liegt, wenn nur ein Patient von diesen UE betroffen war. Die UE des Schweregrads „schwer“ nach SOC/PT können nach Inzidenz 1 % und mindestens zehn Patienten nicht dargestellt werden, da lediglich Daten zu vier Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren vorlagen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studie N01266 folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten im SS, die während der Behandlungsphase von UE der oben genannten Kategorien betroffen waren.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Detaildarstellung der UE“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

SOC PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/4 (50,0)
Erbrechen	2/4 (50,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1/4 (25,0)
Dysphagie	1/4 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3/4 (75,0)
Krampfanfall	1/4 (25,0)
Ataxie	1/4 (25,0)
Epilepsie	1/4 (25,0)
Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung	1/4 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/4 (75,0)
Asthma	1/4 (25,0)
Nasenverstopfung	1/4 (25,0)
Aspiration	1/4 (25,0)
Schmerzen im Oropharynx	1/4 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/4 (50,0)
Kontaktdermatitis	1/4 (25,0)
Haarwachstum anormal	1/4 (25,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1/4 (25,0)
Überempfindlichkeit	1/4 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/4 (25,0)
Neurogene Blase	1/4 (25,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1/4 (25,0)
Ohrenschmerzen	1/4 (25,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1/4 (25,0)
Arnold-Chiari-Syndrom	1/4 (25,0)
Spina bifida	1/4 (25,0)

SOC PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/4 (50,0)
Appetitlosigkeit	1/4 (25,0)
Dehydration	1/4 (25,0)
Hypercholesterinämie	1/4 (25,0)
Hyperlipidämie	1/4 (25,0)
Hypernatriämie	1/4 (25,0)
Hyperurikämie	1/4 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/4 (25,0)
Fieber	1/4 (25,0)
Grippeähnliche Erkrankung	1/4 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/4 (75,0)
Nasopharyngitis	1/4 (25,0)
Infektion der oberen Atemwege	3/4 (75,0)
Grippe	1/4 (25,0)
Otitis media	1/4 (25,0)
Rhinitis	1/4 (25,0)
Virusinfektion	1/4 (25,0)
Sinusitis	1/4 (25,0)
Harnwegsinfektion	1/4 (25,0)
Akute Sinusitis	1/4 (25,0)
Virale Gastroenteritis	1/4 (25,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1/4 (25,0)
Gemütszustand verändert	1/4 (25,0)
Aggression	1/4 (25,0)
Untersuchungen	1/4 (25,0)
Kreatininclearance vermindert	1/4 (25,0)
Quelle: (38)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Tabelle 4-50 können alle UE auf Ebene der SOC sowie die dazugehörigen PT entnommen werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und des sich daraus ergebenden statistischen Effekts einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz, liegt die Inzidenz von UE, die sich einer SOC zuordnen lassen bereits bei 25 %, wenn ein Patient von diesen UE betroffen war.

Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren wurden folgende UE am häufigsten berichtet:

- „Infektionen der oberen Atemwege“: 3/4 (75 %),
- „Erbrechen“: 2/4 (50 %).

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

SOC PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1/4 (25,0)
Spina bifida	1/4 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/4 (25,0)
Epilepsie	1/4 (25,0)
Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Tabelle 4-51 können alle aufgetretenen SUE auf Ebene der SOC sowie die dazugehörigen PT entnommen werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und des sich daraus ergebenden statistischen Effekts einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz, liegt die Inzidenz von SUE, die sich einer SOC zuordnen lassen bereits bei 25 %, wenn ein Patient von diesen UE betroffen war.

Die beiden PT die als SUE dokumentiert wurden waren „Spina bifida“ und „Epilepsie“.

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu UE des Schweregrads „schwer“ mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

SOC PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1/4 (25,0)
Spina bifida	1/4 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/4 (25,0)
Epilepsie	1/4 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/4 (25,0)
Neurogene Blase	1/4 (25,0)
Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Tabelle 4-52 können alle aufgetretenen UE mit Schweregrad „schwer“ auf Ebene der SOC sowie die dazugehörigen PT entnommen werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und des sich daraus ergebenden statistischen Effekts einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz, liegt die Inzidenz von UE des Schweregrads „schwer“, die sich einer SOC zuordnen lassen bereits bei 25 %, wenn ein Patient von diesen UE betroffen war.

Die drei PT die als UE mit Schweregrad „schwer“ dokumentiert wurden waren „Spina bifida“, „Epilepsie“ und „Neurogene Blase“.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

SOC PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems	1/4 (25,0)
Epilepsie	1/4 (25,0)
Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Tabelle 4-53 können die UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der SOC sowie die dazugehörigen PT entnommen werden.

Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren hat ein Patient die Studie aufgrund von UE („Epilepsie“) abgebrochen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Endpunkte zu UE (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des SS, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Für den Endpunkt „UE (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus SMQ und PT (8, 35)), definiert von UCB Pharma GmbH werden die folgenden Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit“ (Abuse Potential) - „Angstzustände“ (Anxiety) - „Verhaltensstörungen“ (Behavior Disorder) - „Blutkrankheiten“ (Blood Dyscrasias) - „Kognitive Beeinträchtigung“ (Cognitive Impairment) - „Depression“ (Depression) - „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ (Endocrine Function/Sexual Maturation) - „Stürze“ (Falls) - „Wachstum“ (Growth) - „Hepatotoxizität“ (Hepatotoxicity) - „Malignome“ (Malignancies) - „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ (Neurodevelopment) - „Psychose“ (Psychosis) - „Nierenschaden“ (Renal Injury) - „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ (, SCARS) - „Anfallsverschlechterung“ (Seizure Worsening) - „Suizidalität“ (Suicidality) <p>UE von besonderem Interesse werden im Dossier gemäß den Vorgaben der Formatvorlage als Gesamtrate sowie differenziert nach Schweregrad („mild“, „moderat“, „schwer“) dargestellt. Die Schweregrade „mild“, „moderat“ und „schwer“ waren Prüfarztangaben. Bei Vorliegen von UE mit unterschiedlichen Schweregraden bei einem Patienten wird dabei konservativ der schlechtere Grad in der Auswertung verwendet.</p> <p>Auf eine post-hoc definierte Kategorisierung („nicht schwer“ entspricht „mild“ und „moderat“; „schwer“ entspricht „schwer“ und „schwerwiegend“ entspricht SUE) wird verzichtet, da keine relevanten Unterschiede zur Darstellung „mild“, „moderat“ und „schwer“ bzw. SUE bei der vorliegenden geringen Zahl der Patienten und geringen Zahl der UE erwartbar sind.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studie N01266 folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten im SS, die während der Behandlungsphase von UE der oben genannten Kategorien betroffen waren.
	<p>Dargestellt werden alle Kategorien von speziellem Interesse (definiert von UCB Pharma GmbH für die Einreichung bei der EMA).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „UE (Kategorien) von speziellem Interesse bei Kindern“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu UE (Kategorien), von speziellem Interesse bei Kindern aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren)

Studie N01266	
UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern ^a	≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre
Schweregrad	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit	
Keine Ereignisse	
Angstzustände	
Keine Ereignisse	
Verhaltensstörungen	1/4 (25,0)
Mild	1/4 (25,0)
Moderat	0/4
Schwer	0/4
Blutkrankheiten	
Keine Ereignisse	
Kognitive Beeinträchtigung	
Keine Ereignisse	
Depression	
Keine Ereignisse	
Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung	1/4 (25,0)
Mild	1/4 (25,0)
Moderat	0/4
Schwer	0/4

Studie N01266	
UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern^a	≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre
Schweregrad	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Stürze	
Keine Ereignisse	
Wachstum	
Keine Ereignisse	
Hepatotoxizität	
Keine Ereignisse	
Malignome	
Keine Ereignisse	
Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems	
Keine Ereignisse	
Psychose	
Keine Ereignisse	
Nierenschaden	
Keine Ereignisse	
Schwere unerwünschte Hautreaktionen	
Keine Ereignisse	
Anfallsverschlechterung	2/4 (50,0)
Mild	1/4 (25,0)
Moderat	0/4
Schwer	1/4 (25,0)
Suizidalität	
Keine Ereignisse	
a: Dargestellt werden alle Kategorien von speziellem Interesse (definiert von UCB Pharma GmbH für die Einreichung bei der EMA). Quelle: (38) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Tabelle 4-55 können die UE von speziellem Interesse bei Kindern, auf Ebene der Kategorien nach Schweregrad entnommen werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und des sich daraus ergebenden statistischen Effekts einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz, liegt die Inzidenz von UE, die sich einer Kategorie zuordnen lassen, bereits bei 25 %, wenn ein Patient von diesen UE betroffen war.

Für Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren lag für die Kategorie „Anfallsverschlechterung“ als UE von speziellem Interesse bei Kindern mit 50 % (zwei Patienten) die höchste Inzidenz vor, gefolgt von „Verhaltensstörungen“ und „Endokrine Funktion der Geschlechtsreifung“ (Inzidenz jeweils 25 % bzw. ein Patient). Für die anderen in Tabelle 4-55 gelisteten Kategorien wurden jeweils keine Ereignisse dokumentiert.

Ein zugehöriges UE der Kategorie „Anfallsverschlechterung“ wurde durch den Prüfarzt als „schwer“ eingestuft, das andere UE dieser Kategorie als „mild“. Die anderen beiden UE der Kategorien „Verhaltensstörungen“ und „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ wurden jeweils als „mild“ eingestuft. Die jeweiligen PT diese Kategorien sind in den Zusatzanalysen nach Schweregrad dargestellt (38).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

4.3.2.3.2.4 Achenbach CBCL 1½-5 Fragebogen – 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 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Achenbach CBCL 1½-5“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des SS, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Zu den Aspekten Kognition und Verhalten wird in Modul 4 der „Achenbach CBCL 1½-5“-Fragebogen dargestellt. Für alle Skalen des „Achenbach CBCL 1½-5“, wird die Veränderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert eines Patienten dargestellt. Angegeben wird jeweils die Anzahl an Patienten mit berechenbarem Score zur Baseline, die mittleren Baselinewerte und deren Standardabweichung und die Mediane zur Baseline inklusive Minimum und Maximum. Außerdem dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit berechenbarem Score zur letzten verfügbaren Visite, die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zur letzten verfügbaren Visite und deren Standardabweichung und die Mediane der Veränderung inklusive Minimum und Maximum. Zusätzlich werden zur Baseline und zum letzten verfügbaren Wert, die T-Scores gemäß Handbuch und SAP der Studie N01266 als „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ klassifiziert. Im Allgemeinen gilt, dass höhere T-Scores einen schlechteren gesundheitlichen Zustand gemäß dem Achenbach Fragebogen abbilden. Die drei Klassen wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-Score < 65: normal • T-Score ≥ 65 und < 70: grenzwertig (GW) • T-Score ≥ 70: klinisch signifikant (KS) <p>Gemäß Handbuch können die T-Scores für alle Skalen des Achenbach Fragebogens Werte zwischen 50 und 100 annehmen. Nur für die Skala „Aggressives Verhalten“ ist ein maximaler T-Score von 80 erreichbar. Dabei wird eine individuelle Veränderung der Post-Baseline-Klassifizierung im Vergleich zur Baseline-Klassifizierung als patientenrelevant angesehen. Die Analyse basiert auf dem SS, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Es werden die folgenden Skalen des Fragebogens herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aggressives Verhalten • Ängstlich/Depressiv • Aufmerksamkeitsprobleme • Emotionale Reaktivität • Schlafprobleme • Körperliche Beschwerden • Sozialer Rückzug <p>Die Scores der Skalen (Aggressives Verhalten, Ängstlich/Depressiv, Aufmerksamkeitsprobleme, Emotionale Reaktivität, Schlafprobleme, Körperliche Beschwerden und Sozialer Rückzug) des „Achenbach CBCL 1½-5“ werden gemäß dem Handbuch berechnet. Je kleiner der jeweilige Score der Skala ist, umso besser ist der Gesundheitszustand des Patienten bezogen auf diese Skala einzuschätzen.</p> <p>Der „Achenbach CBCL 1½-5“ wird für Patienten bis einschließlich 5 Jahren verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Er umfasst 100 Fragen aus den oben genannten Skalen mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> • 0 = trifft nicht zu (soweit bekannt) • 1 = teilweise/manchmal zutreffend • 2 = größtenteils/häufig zutreffend
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Achenbach CBCL 1½-5“- Fragebogen ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis 4 Jahren)

Skalen	Baseline			Letzter verfügbarer Wert Differenz		
	n	Median (Min; Max)	Mittelwert (SD)	n	Median (Min; Max)	Mittelwert (SD)
Aggressives Verhalten	3	53,0 (50; 56)	53,0 (3,0)	3	0,0 (-3; 4)	0,3 (3,5)
Ängstlich/Depressiv	3	52,0 (50; 56)	52,7 (3,1)	3	-2,0 (-6; 0)	-2,7 (3,1)
Aufmerksamkeitsprobleme	3	67,0 (53; 70)	63,3 (9,1)	3	-3,0 (-19; 10)	-4,0 (14,5)
Emotionale Reaktivität	3	50,0 (50; 51)	50,3 (0,6)	3	4,0 (0; 15)	6,3 (7,8)
Schlafprobleme	3	51,0 (51; 53)	51,7 (1,2)	3	-1,0 (-3; -1)	-1,7 (1,2)
Körperliche Beschwerden	3	58,0 (53; 58)	56,3 (2,9)	3	-5,0 (-5; 0)	-3,3 (2,9)
Sozialer Rückzug	3	56,0 (50; 60)	55,3 (5,0)	3	1,0 (-4; 4)	0,3 (4,0)
Quelle: (38)						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Im SS (N = 4) lagen zu drei Patienten Daten zum „Achenbach CBCL 1½-5“ vor. Gemäß Maximum zur Baseline lag der Score für alle Skalen bis auf die Skala „Aufmerksamkeitsprobleme“ unter 65. D. h. alle Patienten in diesen Skalen wiesen zur Baseline eine Klassifizierung „normal“ auf. Die Mediane und Mittelwerte der Differenzen zur Baseline sind für alle Skalen bis auf „Aggressives Verhalten“, „Emotionale Reaktivität“ und „Sozialer Rückzug“ negativ und deuten damit auf eine Verbesserung in der letzten verfügbaren Visite im Vergleich zur Baseline hin.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der zulassungsrelevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von ≥ 2 Jahren bis 4 Jahren)

Studie N01266 (N = 3)					
„Achenbach CBCL 1½-5“ Skalen	Baseline	Zur letzten verfügbaren Visite			
		Normal n/N (%)	GW n/N (%)	KS n/N (%)	Total n/N (%)
Aggressives Verhalten	Normal	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
Ängstlich/Depressiv	Normal	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
Aufmerksamkeitsprobleme	Normal	1/3 (33,3)	0/3	0/3	1/3 (33,3)
	GW	0/3	0/3	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
	KS	1/3 (33,3)	0/3	0/3	1/3 (33,3)
	Total	2/3 (66,7)	0/3	1/3 (33,3)	3/3 (100)
Emotionale Reaktivität	Normal	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3	3/3 (100)
Schlafprobleme	Normal	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
Körperliche Beschwerden	Normal	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)

Studie N01266 (N = 3)					
„Achenbach CBCL 1½-5“ Skalen	Baseline	Zur letzten verfügbaren Visite			
		Normal n/N (%)	GW n/N (%)	KS n/N (%)	Total n/N (%)
Sozialer Rückzug	Normal	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)
	GW	0/3	0/3	0/3	0/3
	KS	0/3	0/3	0/3	0/3
	Total	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)

Quelle: (38)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im SS (N = 4) lagen zu drei Patienten Daten zum „Achenbach CBCL 1½-5“ vor. In den Skalen „Aggressives Verhalten“, „Ängstlich/Depressiv“, „Schlafprobleme“, „Körperliche Beschwerden“ und „Sozialer Rückzug“ ergab der Fragebogen bei allen drei Patienten eine Einstufung als „normal“ zur Baseline und zum letzten verfügbaren Zeitpunkt. In der Skala „Aufmerksamkeitsprobleme“ lagen Daten zu drei Patienten vor, wobei der Score von je einem Patienten als „normal“, „grenzwertig“ bzw. „klinisch signifikant“ zur Baseline eingestuft worden war. Der Score von zwei dieser drei Patienten („normal“ bzw. „klinisch signifikant“ zur Baseline) wurde zum letzten verfügbaren Zeitpunkt in dieser Skala wieder als „normal“ eingestuft. Der Score des dritten Patienten („grenzwertig“ zur Baseline) wurde zum letzten verfügbaren Zeitpunkt als „klinisch signifikant“ eingestuft. In der Skala „Emotionale Reaktivität“ verschlechterte sich der Score eines Patienten von „normal“ zu „grenzwertig“.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die zugrundeliegenden Analysesets auf einer überwiegend kaukasischen Studienpopulation (75 %) basieren (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2***

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur 4 Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren zur Verfügung standen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Quellen
N01266	Studienunterlagen (33-35) Registereinträge: ClinicalTrials.gov (45) EU Clinical Trials Register (46) WHO ICTRP Search Portal (47, 48) Zusatzauswertungen (38)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Brivaracetam ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie zugelassen (24-26). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und der Teilnahme an unnötigen klinischen Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien mit Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (2). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (3, 4), weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. Darüber hinaus weist die EMA in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ darauf hin, dass fokale Epilepsien bei Kindern ≥ 4 Jahre einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie bei jugendlichen oder erwachsenen Patienten (5). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (5). Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und zur Verträglichkeit durchgeführt werden, da eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit nicht zulässig ist. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur Zulassung von Brivaracetam für die pädiatrische Population gefolgt:

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam in der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie durch zwei nicht vergleichende (einarmige) Studien, N01263 und N01266, untersucht. Diese beiden Studien untersuchen Kinder unterschiedlichen Alters mit fokalen Anfällen, aber auch anderen Anfallsformen. Damit sind die Studien breiter angelegt und beschränken sich nicht nur auf die in diesem Dossier dargestellte Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen.

Somit liegen in Übereinstimmung mit der EMA-Guideline zur Durchführung klinischer Studien bei Epilepsie und der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer, ethisch vertretbare Studien vor.

In der Verfo des G-BA ist definiert, dass für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen sind (6). In dem vorliegenden AWG kann diesem Anspruch an den Evidenzgrad der Studien für die Nutzenbewertung aufgrund der genannten ethischen Aspekte, die bei pädiatrischen Patienten berücksichtigt werden müssen, und der entsprechenden regulatorischen Vorgaben der EMA, nicht entsprochen werden.

Da auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, können generell nur die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien (N01263 und N01266) im Abschnitt 4.3.2.3 berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie N01263 werden in diesem Dossier nicht dargestellt, da für die Nutzenbewertung die Mindeststudiendauer von 12 Wochen (Anforderung gemäß IQWiG) nicht erfüllt ist (5, 7). Für die Studie N01266 werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studienpopulation dargestellt, d. h. eingeschränkt auf die Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren, die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten.

Diese Studie ist dem Studiendesign der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen (6). Prinzipiell sind die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte geeignet, einen Zusatznutzen für die pädiatrische Patientenpopulation abzuleiten. Daher werden die Ergebnisse der pädiatrischen Studie N01266 im Rahmen dieses Dossiers deskriptiv dargestellt und somit der Behandlungseffekt von Brivaracetam im vorliegenden AWG gezeigt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Hintergrund

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist und deren Symptome von Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität abhängen und variieren (9). Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden. Die Erkrankung schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein, beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt für die Psyche eine enorme Belastung dar (10-13). Die hier betrachtete Patientenpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren hat zudem in kürzester Zeit wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen, welche sowohl durch die Erkrankung selbst, aber auch durch Nebenwirkungen der Medikation, negativ beeinflusst werden können. Ebenfalls von erheblicher Bedeutung sind die deutlichen psychischen und ökonomischen Belastungen, die bei den primären Bezugspersonen epilepsiekranker Kinder und deren Familien auftreten (14-18).

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung geht die Epilepsie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (19), z. B. aufgrund von Unfällen oder dem sogenannten SUDEP (10, 20, 21). Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen (10, 22, 23).

Brivaracetam ist nunmehr zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie (24-26). Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Brivaracetam bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren in Übereinstimmung mit den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA durch zwei nicht vergleichende Studien (N01263 und N01266) untersucht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern konnte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit der vom G-BA definierten zVT identifiziert werden. Für die Bewertung des Nutzens von Brivaracetam wurden die Ergebnisse der Langzeit-follow-up-Studie N01266 deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studie N01263 erfüllte das vom IQWiG vorausgesetzte Kriterium der Mindeststudiendauer von 12 Wochen nicht und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung mit einbezogen (5, 7). Mit den Ergebnissen des pädiatrischen Zulassungsprogramms liegen nun Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam

Der medizinische Nutzen von Brivaracetam hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre mit Epilepsie von der EMA festgestellt und bestätigt. Auch die Analysen, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, unterstützen die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam in dieser Altersklasse:

Wirksamkeit

In diesem Dossier konnten, auch unter Berücksichtigung der sehr kleinen Fallzahlen, sehr gute Ergebnisse in der Anfallsreduktion gezeigt werden. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellen eine unmittelbare Verbesserung der Situation der Patienten dar und sind die primären Ziele einer antikonvulsiven Therapie.

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Besonderheiten einer Langzeit-follow-up-Studie zu betrachten. Es treten in eine solche Studie zunächst Patienten über, bei denen Brivaracetam im Rahmen der Vorgängerstudie die Erwartungen an die Wirksamkeit und Verträglichkeit erfüllte. Es handelt sich damit um eine Selektion an Patienten mit guten Ergebnissen in den Endpunkten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es ist dennoch hervorzuheben, dass viele der Patienten, die aus Vorgängerstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms von Brivaracetam in die Langzeit-follow-up-Studie N01266 übergetreten sind, über viele Jahre in der N01266 verblieben. So blieben 50 % der Patienten mindestens 3 Jahre nach Studienbeginn der N01266 in der Studie. Dies spricht dafür, dass eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam nicht nur für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren, wie bereits in zwei vorherigen Nutzenbewertungen dargelegt (27, 28), sondern auch für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren eine wirksame und relevante Therapieoption darstellt.

Verträglichkeit

Eine Therapie auch mit den bislang zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine wichtige Anforderung an Antikonvulsiva ist daher ein auch langfristig tolerierbares Nebenwirkungsprofil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer häufig über Jahre bis Jahrzehnte andauernden medikamentösen Therapie von zentraler Bedeutung. Die Langzeit-follow-up-Studie N01266 untersuchte bereits einen langen Zeitraum, der mit einer Evaluationsphase von mindestens 3 Jahren einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten UE spiegeln die Krankheits- und Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Der guten Verträglichkeit von Brivaracetam ist es zuzuschreiben, dass bereits ab dem ersten Behandlungstag eine therapeutische Dosis verabreicht werden kann und langwierige Titrationsschritte entfallen.

Die Daten zur Verträglichkeit von Brivaracetam für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen, die im Rahmen dieses Dokuments dargestellt werden, ergaben im Vergleich zur gesamten pädiatrischen Population und zu Erwachsenen keine neuen Signale.

Wie bereits erläutert, sind vermeintlich hohe Inzidenzen in den Auswertungen zur Verträglichkeit auf niedrige Patientenzahlen zurückzuführen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher zu berücksichtigen, dass es in der Gruppe der Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren beim Auftreten eines UE bei einem Patienten schon zu einer Inzidenz von 25 % kommt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen kommt es insgesamt zu einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz von UE. Die niedrigen Patientenzahlen ergeben sich zum einen aus der geringen Anzahl an Kindern im Alter ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren. Der Anteil dieser Altersklasse beträgt unter 2 % an der Gesamtpopulation der Kinder und Erwachsenen in Deutschland (siehe auch Modul 3). Zum anderen konnte in diesem Dossier aufgrund der methodischen Vorgaben nur ein Teil der Patienten aus dem pädiatrischen Studienprogramm betrachtet werden.

Ergänzend ist auf die Besonderheit einer Langzeit-follow-up-Studie einzugehen: Je länger ein Patient beobachtet wird – und in der N01266 waren es bis zu 8 Jahre – desto wahrscheinlicher ist es, dass während dieses Zeitraums ein UE auftritt. Trotz der langen Behandlungsdauer in der Studie N01266 brach in der hier dargestellten Population, die im Vergleich zu der in der Zulassung betrachteten Population deutlich kleiner ist, nur ein Patient die Studie aufgrund eines UE ab.

Insgesamt wurden im Rahmen des pädiatrischen Entwicklungsprogramms zu Brivaracetam 259 Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 1 Monat und < 17 Jahren mit verschiedenen Epilepsiesyndromen untersucht. Von diesen Kindern hatten 189 eine fokale Epilepsie. Mit den vier in diesem Dossier dargestellten Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen wird somit nur ein Teil der insgesamt untersuchten pädiatrischen Patienten dargestellt. Die Zulassungen für Kinder der verschiedenen Altersbereiche beruhen jedoch auf einem weit größeren Pool an Patienten. Dabei wurden auch Patienten mit anderen Anfallstypen als fokalen Anfällen betrachtet. Da die Verträglichkeit eines Arzneimittels in erster Linie durch den Wirkstoff selbst und nicht durch die zugrundeliegende Erkrankung bedingt ist, liefert diese im Rahmen der Zulassung angewendete Vorgehensweise weitere wertvolle Informationen zur Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern.

Fazit

Die Zusatztherapie fokaler Anfälle bei sehr jungen Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren ist gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen, gut verträglichen und gut kombinierbaren Therapieoptionen, die in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Immer noch kann bei einem Teil der pädiatrischen Patienten mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer, zugelassener Behandlungsoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation.

Auch der G-BA verweist auf die Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (1). Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Ausgangssituationen der sehr jungen Patienten (z. B. vorhandene Komedikation, kognitive Beeinträchtigungen, Entwicklungsaufgaben) muss der behandelnde Arzt patientenindividuell das am besten geeignete Antikonvulsivum auswählen. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass die Epilepsitherapie in der Regel eine Langzeittherapie ist und auch Aspekte des weiteren Lebensverlaufes bei der Ersteinstellung im frühen Kindesalter zu bedenken sind. In diesem Zusammenhang ist es auch von Bedeutung, verschiedene Darreichungsformen eines Antiepileptikums für unterschiedliche Altersstufen oder Lebenssituationen anbieten zu können. Bei der Berücksichtigung dieser Aspekte kann der behandelnde Arzt nicht ausschließlich auf die zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, sondern muss in der Therapierealität auch das für das einzelne Kind besser geeignete Präparat im Off-Label-Use in Erwägung ziehen. Damit ist die Behandlung gerade in dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation gekennzeichnet von Unsicherheit in Bezug auf die angemessene Dosierung und das Verträglichkeitsprofil.

In der Zusatztherapie fokaler Anfälle zeigte Brivaracetam als neu entwickeltes Antikonvulsivum bereits bei erwachsenen Patienten Wirksamkeit durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit. Dies bestätigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit der Zulassungserweiterung für den Altersbereich ≥ 4 Jahre bis < 16 Jahre. Nun wurde die Zulassung für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren erteilt. Mit den Zulassungsstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms wurde den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „Paediatric Regulation“ der EU würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann. Gemäß den EMA-Vorgaben ist eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit allerdings nicht zulässig, was die in Modul 4 beschriebenen Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

Zusammenfassend zeichnet sich Brivaracetam durch folgende Merkmale aus:

- Brivaracetam wurde zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie entwickelt. Brivaracetam hat einen positiven Effekt auf die Anfallshäufigkeit.
- Brivaracetam hat ein gutes Verträglichkeitsprofil.
- Brivaracetam besitzt ein geringes pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial und kann deshalb für die antikonvulsive Dauertherapie besonders geeignet sein.
- Die Therapie mit Brivaracetam kann mit einer bereits therapeutisch wirksamen Dosierung begonnen werden. Dies ermöglicht eine schnelle Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, was in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren von besonderer Bedeutung ist. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationsschritten vorgenommen werden.
- Brivaracetam steht neben der Filmtablettenform auch in der für Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren relevanten Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, die ohne Anpassung der Anwendungshäufigkeit oder der täglichen Gesamtdosis mit höherem Alter gegen die Filmtabletten ausgetauscht werden kann.

Die Zulassung bestätigt auf der Basis der pädiatrischen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam auch bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns wird für die einarmigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Die Schwierigkeiten in der Nutzenbewertung von Epilepsiepräparaten generell, aber insbesondere im Bereich der kindlichen Epilepsien sind bekannt. Dem gegenüber steht der hohe Bedarf an weiteren zugelassenen Therapieoptionen in der äußerst vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Verträglichkeit und die beschriebenen Produkteigenschaften machen Brivaracetam zu einer relevanten Therapieoption in der Zusatztherapie fokaler Anfälle. Diese muss den sehr jungen Patienten in der individuellen Therapie dauerhaft zur Verfügung stehen. In der Gesamtschau wird aus diesen Gründen in der relevanten Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach RCT, die Brivaracetam in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation der Kinder von im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit fokalen Anfällen untersuchen, konnten keine relevanten Publikationen und Studien identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden im vorliegenden Dossier auch weitere Untersuchungen bzw. Studien eines geringeren Evidenzlevels als RCT eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Es liegt eine einarmige klinische Studie im AWG vor, welche die prädefinierten Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen erfüllt (siehe Abschnitt 4.2.2).

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und der Teilnahme an unnötigen klinischen Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien mit Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (2). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (3, 4), weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. Darüber hinaus weist die EMA in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ darauf hin, dass fokale Epilepsien bei Kindern ≥ 4 Jahren einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie bei jugendlichen oder erwachsenen Patienten (5). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (5).

Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit durchgeführt werden, da eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit nicht zulässig ist. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur pädiatrischen Population von Brivaracetam gefolgt.

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren und beruht auf einem pädiatrischen Prüfplan (PIP), der für die Zulassungserweiterung die einarmigen, nicht randomisierten Studien N01263 und N01266 beinhaltet. Mit diesen Studien liegen, in Übereinstimmung mit der EMA-Guideline zur Durchführung klinischer Studien bei Epilepsie und der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer, ethisch vertretbare einarmige, nicht randomisierte Studien vor. Die Extrapolation von Wirksamkeitsdaten auf die Population der Kinder ≥ 2 Jahre wurde mit der EMA diskutiert und im Rahmen der Erteilung der Zulassung akzeptiert. Die Ergebnisse der Studie N01266 werden in diesem Dossier dargestellt.

Für Jugendliche und Erwachsenen ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen konnte die Wirksamkeit von Brivaracetam bereits durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. In der pharmakokinetischen Studie N01263 und der Langzeit-follow-up-Studie N01266 zeigte Brivaracetam auch bei Kindern und Jugendlichen von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren ein gutes Verträglichkeitsprofil. Der medizinische Nutzen von Brivaracetam hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens auch für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 4 Jahren mit Epilepsie von der EMA festgestellt und bestätigt.

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Studien die vorausberechneten Dosierungen für die pädiatrische Population überprüft und angepasst. Basierend auf diesen Ergebnissen hat UCB Pharma GmbH mit Hilfe einer popPK Analyse die Äquivalenzdosen für Kinder bestimmt.

- Kinder und Jugendliche mit einem KG von ≥ 50 kg erhalten wie Erwachsene 50 mg, 100 mg oder 200 mg Brivaracetam pro Tag.
- Für Kinder unter 50 kg liegen die Äquivalenzdosen
 - bei einem KG von 20 bis < 50 kg bei 1 – 4 mg/kg/Tag Brivaracetam
 - bei einem KG von 10 bis < 20 kg bei 1 – 5 mg/kg/Tag Brivaracetam

Diese Äquivalenzdosen zeigen bei Kindern jeweils eine vergleichbare Arzneimittelexposition wie die zugelassenen Dosen bei Erwachsenen. Die Tagesdosis soll in zwei gleich große Dosen aufgeteilt und mit einem Abstand von etwa zwölf Stunden verabreicht werden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-094 Brivaracetam zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. 2021.
2. Zentrale Ethikkommission. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. Dtsch Arztebl International. 2004;101(22):A 1613-1617.
3. Pellock JM, Arzimanoglou A, D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: The case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017;58(10):1686-1696.
4. Nordli Jr DR, Kuroda MM, Hirsch LJ. The Ontogeny of Partial Seizures in Infants and Young Children. *Epilepsia*. 2001;42(8):986-990.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 04. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3 in Kraft getreten am 09. Dezember 2021. 2021.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 677. Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
8. UCB. Brivaracetam. Integrated Summary of Safety Attachment 1. 2020.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017.
10. Sperling MR. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr*. 2004;9(2):98-101, 106-109.
11. Wiebe S. Burden of intractable epilepsy. *Adv Neurol*. 2006;97:1-4.

12. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia*. 2013;28(4):195-204.
13. Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res*. 2015;110:157-165.
14. Jakobsen AV, Møller RS, Nikanorova M, Elklit A. The impact of severe pediatric epilepsy on experienced stress and psychopathology in parents. *Epilepsy Behav*. 2020;113:107538.
15. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(7):493-497.
16. Koc G, Bek S, Vurucu S, Gokcil Z, Odabasi Z. Maternal and paternal quality of life in children with epilepsy: Who is affected more? *Epilepsy Behav*. 2019;92:184-190.
17. Reilly C, Atkinson P, Memon A, Jones C, Dabydeen L, Das KB, et al. Symptoms of depression, anxiety, and stress in parents of young children with epilepsy: A case controlled population-based study. *Epilepsy Behav*. 2018;80:177-183.
18. Yang H, Feng Y, Zhu Z, Qiao Z, Xiao B, Feng L. Evaluation of anxiety, depression, and sleep quality among parents of children with epilepsy in Southern China. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107340.
19. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PM, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*. 2013;132(1):124-131.
20. Sander JW, Bell GS. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *JNNP*. 2004;75(3):349-351.
21. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013;382(9905):1646-1654.
22. Nei M, Bagla R. Seizure-related injury and death. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(4):335-341.
23. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):540-546.
24. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
25. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Februar 2022). 2022.

26. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre) (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208). 2016.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Fokale Anfälle bei Epilepsie, Zusatztherapie, 4 bis < 16 Jahre). (Vorgangsnummer 2018-08-01-D-371). 2018.
29. Europäische Kommission. Commission Implementing Decision of 14.1.2016 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Briviact - brivaracetam", a medicinal product for human use. 2016.
30. European Parliament and the council of the European Union. Regulation (EC) No 1902/2006 of the european parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. 2006.
31. European Parliament and the council of the European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2006.
32. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-366.
33. UCB Pharma S.A. Protocol N01266 Amendment 8. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy. 2020.
34. UCB Pharma S.A. Statistical Analysis Plan N01266 Amendment 4. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy 2021.
35. UCB Pharma S.A. Interim Clinical Study Report N01266. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy (clinical cutoff date: 14 Jul 2020). 2021.
36. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011;134(Pt 2):388-395.
37. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017;19(1):1-9.

38. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen für die Nutzenbewertung. Studie N01266. 2021.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
40. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res.* 2010;89(1):89-95.
41. Neubauer BA, Groß S, Hahn A. Epilepsy in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl International.* 2008;105(17):319-328.
42. Panzer A, Polster T, Siemens H. Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Verlag Hans Huber, 3. Auflage. 2015.
43. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Epilepsie für BetreuerInnen und Eltern. 2015.
44. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter. 2008.
45. Clinical Trials.gov. NCT01364597: Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy: 2011. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01364597>.
46. EU Clinical Trials Register. EUCTR2011-000374-60: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy: 2017. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000374-60/DE>.
47. WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-000374-60-PL: Long Term Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Children with Epilepsy. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy. P/0051/2018 (POS indication) 2012. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-PL>.
48. WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-000374-60-BE: Long Term Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Children with Epilepsy. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy: 2011. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE>.
49. Clopper CJ, Pearson ES. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL *Biometrika.* 1934;26(4):404-413.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brivaracetam.mp.	157
2	(rikelta or briviact or brivlera or briviac or nubriveo).mp.	3
3	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	23
4	1 or 2 or 3	159
5	remove duplicates from 4	78

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brivaracetam.mp.	353
2	(rikelta or briviact or brivlera or briviac or nubriveo).mp.	12
3	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	14
4	1 or 2 or 3	354
5	limit 4 to (english or german)	347
6	remove duplicates from 5	340

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brivaracetam/	938
2	Brivaracetam.mp.	965
3	(rikelta or briviact or brivlera or briviac or nubriveo).mp.	48
4	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	45
5	1 or 2 or 3 or 4	967
6	5 not Medline.cr.	947
7	limit 6 to (english or german)	934
8	remove duplicates from 7	628

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brivaracetam.mp.	157
2	(rikelta or briviact or brivlera or briviac or nubriveo).mp.	3
3	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	23
4	1 or 2 or 3	159
5	remove duplicates from 4	78

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brivaracetam.mp.	353
2	(rikelta or briviact or brivlera or briviact or nubriveo).mp.	12
3	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	14
4	1 or 2 or 3	354
5	limit 4 to (english or german)	347
6	remove duplicates from 5	340

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brivaracetam/	938
2	Brivaracetam.mp.	965
3	(rikelta or briviact or brivlera or briviact or nubriveo).mp.	48
4	(ucb 34714 or ucb34714 or ucb-34714 or 357336-20-0).mp.	45
5	1 or 2 or 3 or 4	967
6	5 not Medline.cr.	947
7	limit 6 to (english or german)	934
8	remove duplicates from 7	628

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR (UCB 34714) OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [Other Terms]
Treffer	46

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR (UCB 34714) OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [Search Terms]
Treffer	25

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Search Terms</i>]
Treffer	69

Studienregister	Webseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Allgemeines Suchfeld</i>]
Treffer	56

Studienregister	Datenbankinformation AMIce Arzneimittel
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/datenbankinformation-amis-oeffentlicher-teil-arzneimittel/
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Arzneimittelname OR Stoffname</i>]
Treffer	30

Studienregister	Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Product name and active substance name/INN</i>]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR (UCB 34714) OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	46

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR (UCB 34714) OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Search Terms</i>]
Treffer	25

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Search Terms</i>]
Treffer	69

Studienregister	Webseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Allgemeines Suchfeld</i>]
Treffer	56

Studienregister	Datenbankinformation AMIce Arzneimittel
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/datenbankinformation-amis-oeffentlicher-teil-arzneimittel/
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Arzneimittelname OR Stoffname</i>]
Treffer	30

Studienregister	Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	01.02.2022
Suchstrategie	BRIVARACETAM OR RIKELTA OR BRIVIACT OR BRIVLERA OR BRIVIACT OR NUBRIVEO OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714 OR 357336-20-0 [<i>Product name and active substance name/INN</i>]
Treffer	0

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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Anonymous. Brivaracetam. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.	Publikationstyp
2.	Anonymous. Brivaracetam. Aust Prescr. 2017;40(3):112-113.	Population
3.	Brandt C, Borghs S, Elmoufti S, Mueller K, Townsend R, de la Loge C. Health-related quality of life in double-blind Phase III studies of brivaracetam as adjunctive therapy of focal seizures: A pooled, post-hoc analysis. Epilepsy Behav. 2017;69:80-85.	Population
4.	Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampamil as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. Seizure. 2016;42:29-37.	Population
5.	Dasari A, Bansal D, Gudala K. Brivaracetam Add-on Therapy for Epilepsy: Evidence Based Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials Journal of Neurological Sciences (Turkish). 2017;34(1):1-15.	Population
6.	Gowda VK, Nagarajan B, Shivappa SK, Benakappa N. Effectiveness and Safety of Brivaracetam in Children. Indian Journal of Pediatrics. 2021;88(5):506-506.	Publikationstyp
7.	Grell L. Brivaracetam (Briviact). Leserbrief. internistische praxis. 2018;59(1):158-159.	Publikationstyp
8.	Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. Journal of Neurology. 2018;265(1):1-11.	Population
9.	Hu TY, Wang HQ, Zhang WP, Tian RF, Lei GS, Deng YC, et al. Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res. 2020;167:106433.	Population
10.	Hu TY, Wang HQ, Zhang WP, Tian RF, Lei GS, Deng YC, et al. Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res. 2020;167:106433.	Population

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
11.	Meng Y, Wu J, Shi J, Weng W, Zhou Z. Comparison of the safety of brivaracetam at various doses among patients with epilepsy: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Exp Ther Med.</i> 2020;20(6):133.	Population
12.	Pack AM. Brivaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial: Efficacy and Safety of Brivaracetam. <i>Epilepsy Currents.</i> 2014;14(4):196-198.	Publikationstyp
13.	Rose K. FDA Labeling Of Antiepileptic Drugs (AEDs) For Partial Onset Seizures (POS) Challenges The European Medicines Agency's (EMA) Pediatric Investigation Plan (PIP) Concept. <i>Eur J Pediatr.</i> 2017;176(11):1458-1459.	Publikationstyp
14.	Swallow E, Fang A, Signorovitch J, Plumb J, Borghs S. Can indirect comparison methods mitigate evolving trial populations in adjunctive antiepileptic drug trials? A propensity-score matched indirect comparison of brivaracetam and levetiracetam. <i>Value in Health.</i> 2016;19(3):A60.	Publikationstyp
15.	Tiet MY, George J. Brivaracetam and levetiracetam dose adjustments leading to behavioural adverse effects. <i>Postgraduate Medical Journal.</i> 2017;93(1103):566.	Population
16.	Toledo M, Beale R, Evans JS, Steeves S, Elmoufti S, Townsend R, et al. Long-term retention rates for antiepileptic drugs: A review of long-term extension studies and comparison with brivaracetam. <i>Epilepsy Res.</i> 2017;138:53-61.	Population
17.	Trinka E, Tsong W, Toupin S, Patten A, Wilson K, Isojarvi J, et al. A systematic review and indirect treatment comparison of perampanel versus brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal-onset seizures with or without secondary generalization. <i>Epilepsy Res.</i> 2020;166:106403.	Population
18.	Visa-Reñé N, Raspall-Chaure M, Paredes-Carmona F, Coromina JS, Macaya-Ruiz A. Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children. <i>Epilepsy Behav.</i> 2020;107:107067.	Population
19.	Willems LM, Paule E, Rosenow F, Strzelczyk A. Brivaracetam: Trade name - Briviact. <i>gynäkologische praxis.</i> 2017;42(1):164-169.	Publikationstyp
20.	Willems LM, Paule E, Rosenow F, Strzelczyk A. Brivaracetam - Trade name: Briviact. <i>internistische praxis.</i> 2017;57(4):717-722.	Publikationstyp
21.	Zaccara G, Giovannelli F, Bell GS, Sander JW. Network meta-analyses of antiepileptic drug efficacy and tolerability in drug-resistant focal epilepsies: a clinical perspective. <i>European Journal of Clinical Pharmacology.</i> 2014;70(6):647-654.	Population
22.	Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. <i>European Journal of Clinical Pharmacology.</i> 2017;73(7):811-817.	Population
23.	Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Tacconi FM. Do antiepileptic drugs increase the risk of infectious diseases? A meta-analysis of placebo-controlled studies. <i>British Journal of Clinical Pharmacology.</i> 2017;83(9):1873-1879.	Population
24.	Zhu LN, Chen D, Chen T, Xu D, Chen SH, Liu L. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Seizure.</i> 2017;45:7-16.	Population

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
25.	Zhu LN, Chen D, Xu D, Tan G, Wang HJ, Liu L. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. <i>Seizure</i> . 2017;51:121-132.	Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Anonymous. Brivaracetam. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.	Publikationstyp
2.	Anonymous. Brivaracetam. <i>Aust Prescr</i> . 2017;40(3):112-113.	Population
3.	Badalamenti V, Gasalla T, Dilley D, Dubois F, Elshoff JP. Interim safety and tolerability analysis from an open-label, long-term study of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy. <i>Annals of Neurology</i> . 2017;82(Supplement 21):S278-S279.	Publikationstyp
4.	Garamendi I, Matute Nieves A, Marinas Alejo A, Gomez Esteban, J.C., Rodriguez-Antiguedad Zarrantz A, Garcia Martinez A, Garcia Rua, A., Suarez Santos, P., Castanon Apilanez M, Amejjide, E., et al. One-year clinical experience with brivaracetam in Spain: Study of the efficacy and tolerability. <i>European Journal of Neurology</i> . 2019;26(Supplement 1):131.	Publikationstyp
5.	Gowda VK, Nagarajan B, Shivappa SK, Benakappa N. Effectiveness and Safety of Brivaracetam in Children. <i>Indian Journal of Pediatrics</i> . 2021;88(5):506-506.	Publikationstyp
6.	Grell L. Brivaracetam (Briviact). <i>Leserbrief. internistische praxis</i> . 2018;59(1):158-159.	Publikationstyp
7.	Liu E, Dilley D, McDonough B, Stockis A, Daniels T. Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. <i>Paediatr Drugs</i> . 2019;21(4):291-301.	Studiendauer
8.	Liu E, Hepner A, Dilley D, Daniels A, Stockis A. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam administered as oral solution in pediatric patients aged >1 month to 16 years with epilepsy. <i>Epilepsy Currents</i> . 2014;14(Suppl. 1):390-391.	Publikationstyp
9.	Rose K. FDA Labeling Of Antiepileptic Drugs (AEDs) For Partial Onset Seizures (POS) Challenges The European Medicines Agency's (EMA) Pediatric Investigation Plan (PIP) Concept. <i>Eur J Pediatr</i> . 2017;176(11):1458-1459.	Publikationstyp

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
10.	Schoemaker R, Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. <i>Epilepsia</i> . 2014;55(Suppl. 2):7.	Publikationstyp
11.	Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2017;73(6):727-733.	Studiendauer
12.	Tiet MY, George J. Brivaracetam and levetiracetam dose adjustments leading to behavioural adverse effects. <i>Postgraduate Medical Journal</i> . 2017;93(1103):566.	Population
13.	Visa-Reñé N, Raspall-Chaure M, Paredes-Carmona F, Coromina JS, Macaya-Ruiz A. Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children. <i>Epilepsy Behav</i> . 2020;107:107067.	Population
14.	Willems LM, Paule E, Rosenow F, Strzelczyk A. Brivaracetam: Trade name - Briviact. <i>gynäkologische praxis</i> . 2017;42(1):164-169.	Publikationstyp
15.	Willems LM, Paule E, Rosenow F, Strzelczyk A. Brivaracetam - Trade name: Briviact. <i>internistische praxis</i> . 2017;57(4):717-722.	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03196466	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466	Studientyp
2	NCT03517423	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) UCB Pharma. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517423	Population
3	NCT05180916	Eindhoven University of Technology Clinical Trial Center Maastricht B.V.. 2022 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Priming the Epileptic Brain: tVNS to Improve Efficacy of add-on AED in Patients With Focal Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180916	Population
4	NCT03580707	Rosenfeld, William E., M.D.. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Does BRV Have Faster Onset Time & Greater Effect Than LEV in Epilepsy Pts Using PPR Pharmacodynamic Efficacy Endpoint. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580707	Population
5	NCT02687711	UCB Biopharma S.P.R.L. Pharm Research Associates (UK) Ltd. UCB Pharma. 2021 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687711	Population
6	NCT03695094	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Study in Participants With Epilepsy, to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine on Padsevonil. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695094	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT03021018	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021018	Population
8	NCT03685630	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (BRV) as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685630	Population
9	NCT03532516	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532516	Population
10	NCT03405714	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects \geq 1 Month to $<$ 16 Years of Age With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405714	Studientyp
11	NCT03250377	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250377	Population
12	NCT04882540	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Brivaracetam in Healthy Chinese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882540	Population
13	NCT05109234	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Brivaracetam in Study Participants 2 to 26 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05109234	Population
14	NCT04715646	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Tolerability of Brivaracetam in Pediatric Study Participants With Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715646	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	NCT03083665	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Study Participants (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083665	Population
16	NCT03325439	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325439	Population, Studientyp
17	NCT04666610	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666610	Population
18	NCT02088957	UCB BIOSCIENCES, Inc.. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	Population
19	NCT01339559	UCB BIOSCIENCES IUP. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	Population
20	NCT00426673	UCB Pharma. 2008 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426673	Population
21	NCT00401648	UCB Pharma. 2009 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	Population
22	NCT00736931	UCB Pharma. 2012 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736931	Population
23	NCT00175929	UCB Pharma. 2015 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175929	Population
24	NCT00698581	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT00699283	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	Population
26	NCT00761774	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	Studientyp
27	NCT00368251	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	Population
28	NCT00422422	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422422	Studientyp
29	NCT01405508	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	Population
30	NCT00175825	UCB Pharma. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175825	Population
31	NCT00160667	UCB Pharma. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing Efficacy of Brivaracetam in Subjects With Persistent Pain After Shingles (Post-herpetic Neuralgia). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160667	Population
32	NCT01261325	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261325	Population
33	NCT00464269	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464269	Population
34	NCT00175916	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	Population, Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT00150800	UCB PHARMA Inc.(US) UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	Population, Studientyp
36	NCT02602860	UCB Pharma PRA Health Sciences Yale University. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [¹¹ C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602860	Population
37	NCT01796899	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2013 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796899	Population
38	NCT00357669	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2015 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	Population
39	NCT00504881	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504881	Population
40	NCT01653262	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	Population, Studientyp
41	NCT01728077	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	Population
42	NCT01710670	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710670	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	NCT00490035	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490035	Population
44	NCT01364597	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2021 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364597	Studientyp
45	NCT04379011	University of Minnesota. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam to Reduce Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379011	Population
46	NCT05029960	University of Rochester. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Activity of Brivaracetam (BRV) in Patients With Diffuse Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029960	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
47	2021-003392-34	Odense Universitetshospital. 2021 Okt 19. ClinicalTrialsRegister.eu: FAST ACUTE SEDATION AT INTENSIVE CARE VS. HIGH-DOSE I.V. ANTI-SEIZURE MEDICATION FOR TREATMENT OF NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS - A RANDOMIZED, MULTICENTER TRIAL (FAST TRIAL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003392-34	Population
48	2016-002452-25	UCB BIOPHARMA SPRL. 2018 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS \geq 1 MONTH TO <16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	Studientyp
49	2015-002756-27	UCB BIOPHARMA SPRL. . ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	Population, Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	2020-002750-24	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Dose-Finding and Confirmatory, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Multicenter Study With a 2-Stage Adaptive Design and Randomized Withdrawal to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002750-24	Population
51	2020-003664-29	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Study Participants With Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003664-29	Population
52	2020-002769-33	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Brivaracetam in Study Participants 2 to 26 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002769-33	Population
53	2008-001433-98	UCB BioSciences I. 2008 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	Studientyp
54	2010-020345-27	UCB BIOSCIENCES I. 2011 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	Population
55	2008-004714-27	UCB BIOSCIENCES I. 2011 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	2010-019361-28	UCB BioSciences Inc. A Member of the UCB Group of Companies. 2011 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (\geq 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	Population
57	2006-006345-14	UCB I. 2015 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (\geq 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	Population
58	2008-000144-14	UCB Inc. 2008 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	Population
59	2006-006346-34	UCB Pharma. 2007 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34	Population
60	2014-004397-42	UCB Pharma Inc.. 2018 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	Population
61	2004-002140-10	UCB Pharma S.A.. 2005 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	Population, Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2006-006344-59	UCB Pharma S.A.. 2007 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	Population
63	2008-000145-58	UCB Pharma S.A.. 2008 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	Population
64	2011-000374-60	UCB Pharma SA. 2011 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	Studientyp
65	2006-006536-22	UCB Pharma SA. 2011 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHARMACOKINETIC, SAFETY, AND EFFICACY STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS FROM ≥ 1 MONTH TO <16 YEARS OLD WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	Studientyp
66	2012-000827-42	UCB Pharma SA. 2012 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	Population
67	2011-005177-23	UCB Pharma SA. 2012 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	Population, Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	2006-000169-12	UCB S.A.. 2006 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	Population
69	2006-001536-46	UCB S.A.. 2006 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	Population
70	2004-000975-32	UCB S.A.- Pharma Sector. 2004 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000975-32	Population
71	2004-001856-35	UCB S.A.Pharma Sector. 2005 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
72	NCT03517423	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	Population
73	DRKS00022128	Epilepsiezentrum K. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Psychiatric assessment prior to and after switch from levetiracetam to brivaracetam: a questionnaire study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022128	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	DRKS00012584	Epilepsiezentrum K. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	Population
75	EUCTR2006-006346-34-BE	Pharma UCB. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	Population
76	NCT00426673	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	Population
77	NCT00736931	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	Population
78	NCT00401648	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	Population
79	NCT02602860	Pharma UCB. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [^{11}C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	Population
80	NCT00175825	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	Population
81	NCT00698581	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698581	Population
82	NCT00699283	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699283	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT00160667	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Assessing Efficacy of Brivaracetam in Subjects With Persistent Pain After Shingles (Post-herpetic Neuralgia). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160667	Population
84	NCT00368251	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	Population
85	NCT00422422	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	Studientyp
86	NCT01405508	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405508	Population
87	NCT00464269	Pharma UCB. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	Population
88	CTRI/2011/07/001898	SCHWARZ BIOSCIENCES INC. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to determine that long term safety and efficacy of an anti-epileptic drug Brivaracetam when used in combination with other agents in adult patients with epilepsy or fits (partial onset seizures). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	Population
89	CTRI/2011/08/001972	SCHWARZ BIOSCIENCES INCA Member of the UCB Group of Companies. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: This study is designed to assess the safety and efficacy of an anti-epileptic drug, Brivaracetam in offering relief to adult patients suffering from a particular type of epilepsy or fits (partial onset seizures). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	Population
90	NCT03695094	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study in Participants With Epilepsy, to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine on Padsevonil. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	Population
91	NCT03021018	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT03685630	UCB Biopharma SPRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (BRV) as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685630	Population
93	NCT02687711	UCB Biopharma SPRL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	Population
94	NCT03532516	UCB Biopharma SPRL. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532516	Population
95	EUCTR2015-002756-27-IE	UCB Biopharma SPRL. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A study to test the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in newborns with repeated electroencephalographic seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	Population, Studientyp
96	NCT03250377	UCB Biopharma SPRL. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	Population
97	EUCTR2020-003664-29-IE	UCB Biopharma SRL. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-IE	Population
98	EUCTR2020-003664-29-HU	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-HU	Population
99	EUCTR2020-003664-29-FR	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-FR	Population
100	EUCTR2020-003664-29-CZ	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-CZ	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	EUCTR2020-003664-29-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-DE	Population
102	NCT04882540	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Brivaracetam in Healthy Chinese Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882540	Population
103	EUCTR2020-002769-33-HU	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A study to test the long-term safety, tolerability and efficacy of brivaracetam in study participants 2 to 26 years of age with with childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002769-33-HU	Population
104	NCT04666610	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666610	Population
105	EUCTR2020-002769-33-BE	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A study to test the long-term safety, tolerability and efficacy of brivaracetam in study participants 2 to 26 years of age with childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002769-33-BE	Population
106	NCT03325439	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	Population, Studientyp
107	NCT03083665	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Study Participants (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	Population
108	NCT04715646	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety and Tolerability of Brivaracetam in Pediatric Study Participants With Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04715646	Population
109	EUCTR2008-004714-27-CZ	UCB BIOSCIENCES I. 2013 Jun 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	EUCTR2010-019361-28-DE	UCB BIOSCIENCES I. 2014 Nov 17. WHO ICTRP: A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	Population
111	EUCTR2008-001433-98-BE	UCB BioSciences I. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	Studientyp
112	NCT02088957	UCB BIOSCIENCES I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	Population
113	EUCTR2010-019361-28-BE	UCB BioSciences INC.. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether Brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	Population
114	EUCTR2010-020345-27-GB	UCB BioSciences INC.. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-GB	Population
115	EUCTR2008-000144-14-BE	UCB Inc. 2012 Mai 1. WHO ICTRP: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	JPRN-JapicCTI-183919	UCB Japan Co. L. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: A SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE-DOSE, 3-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BRIVARACETAM INTRAVENOUS FORMULATION GIVEN AS A 2-MINUTE IV BOLUS INJECTION, A 15-MINUTE IV INFUSION, AND AN ORALLY-DOSED TABLET IN HEALTHY MALE JAPANESE SUBJECTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183919	Population
117	JPRN-JapicCTI-184137	UCB Japan Co. L. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age with Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184137	Population
118	JPRN-JapicCTI-173615	UCB Japan Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam Subjects (≥ 16 to 80 Years of Age) With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173615	Population
119	JPRN-JapicCTI-173687	UCB Japan Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: An Open-Label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173687	Population
120	NCT00150800	UCB Pharma Inc.. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	Population, Studientyp
121	EUCTR2008-000145-58-DE	UCB Pharma SA. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	EUCTR2006-006344-59-BE	UCB Pharma SA. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	Population
123	NCT01796899	UCB Pharma SA. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	Population
124	NCT00357669	UCB Pharma SA. 2015 Mai 25. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	Population
125	EUCTR2011-000374-60-BE	UCB Pharma SA. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE	Studententyp
126	EUCTR2011-000374-60-PL	UCB Pharma SA. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-PL	Studententyp
127	EUCTR2012-000827-42-GB	UCB Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	Population
128	EUCTR2011-005177-23-GB	UCB Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	Population, Studententyp
129	EUCTR2004-002140-10-BE	UCB Pharma SA. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	Population, Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	NCT01710670	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	Population
131	NCT00504881	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00504881	Population
132	NCT01653262	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653262	Population, Studientyp
133	NCT01728077	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728077	Population
134	EUCTR2012-000827-42-ES	UCB Pharma SA. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-ES	Population
135	NCT00490035	UCB Pharma SA. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490035	Population
136	EUCTR2004-000975-32-ES	UCB SA. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	Population
137	EUCTR2004-001856-35-FI	UCB SAP. 2012 Mai 8. WHO ICTRP: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT04379011	University of Minnesota. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Brivaracetam to Reduce Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379011	Population
139	NCT05029960	University of Rochester. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Tolerability and Activity of Brivaracetam (BRV) in Patients With Diffuse Gliomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029960	Population
140	JPRN-jRCT2041200093	Weihua C. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200093	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03196466	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466	Studientyp
2	NCT03517423	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) UCB Pharma. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517423	Population
3	NCT05180916	Eindhoven University of Technology Clinical Trial Center Maastricht B.V.. 2022 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Priming the Epileptic Brain: tVNS to Improve Efficacy of add-on AED in Patients With Focal Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180916	Population
4	NCT03580707	Rosenfeld, William E., M.D.. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Does BRV Have Faster Onset Time & Greater Effect Than LEV in Epilepsy Pts Using PPR Pharmacodynamic Efficacy Endpoint. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580707	Population
5	NCT02687711	UCB Biopharma S.P.R.L. Pharm Research Associates (UK) Ltd. UCB Pharma. 2021 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687711	Population
6	NCT03695094	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Study in Participants With Epilepsy, to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine on Padsevonil. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695094	Population
7	NCT03021018	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021018	Population
8	NCT03685630	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (BRV) as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685630	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT03532516	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532516	Population
10	NCT03405714	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2021 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects \geq 1 Month to $<$ 16 Years of Age With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405714	Studientyp
11	NCT03250377	UCB Biopharma S.P.R.L. UCB Pharma. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250377	Population
12	NCT04882540	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Brivaracetam in Healthy Chinese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882540	Population
13	NCT05109234	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Brivaracetam in Study Participants 2 to 26 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05109234	Population
14	NCT04715646	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Tolerability of Brivaracetam in Pediatric Study Participants With Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715646	Population
15	NCT03083665	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Study Participants (\geq 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083665	Population
16	NCT03325439	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325439	Population, Studientyp
17	NCT04666610	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666610	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	NCT02088957	UCB BIOSCIENCES, Inc.. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	Population
19	NCT01339559	UCB BIOSCIENCES IUP. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	Population
20	NCT00426673	UCB Pharma. 2008 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426673	Population
21	NCT00401648	UCB Pharma. 2009 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	Population
22	NCT00736931	UCB Pharma. 2012 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736931	Population
23	NCT00175929	UCB Pharma. 2015 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175929	Population
24	NCT00698581	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	Population
25	NCT00699283	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	Population
26	NCT00761774	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	Studientyp
27	NCT00368251	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT00422422	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422422	Studientyp
29	NCT01405508	UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	Population
30	NCT00175825	UCB Pharma. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175825	Population
31	NCT00160667	UCB Pharma. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing Efficacy of Brivaracetam in Subjects With Persistent Pain After Shingles (Post-herpetic Neuralgia). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160667	Population
32	NCT01261325	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261325	Population
33	NCT00464269	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464269	Population
34	NCT00175916	UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	Population, Studientyp
35	NCT00150800	UCB PHARMA Inc.(US) UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	Population, Studientyp
36	NCT02602860	UCB Pharma PRA Health Sciences Yale University. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [11C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602860	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	NCT01796899	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2013 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796899	Population
38	NCT00357669	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2015 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	Population
39	NCT00504881	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504881	Population
40	NCT01653262	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	Population, Studientyp
41	NCT01728077	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	Population
42	NCT01710670	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710670	Population
43	NCT00490035	UCB Pharma SA UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490035	Population
44	NCT04379011	University of Minnesota. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Brivaracetam to Reduce Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379011	Population
45	NCT05029960	University of Rochester. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Activity of Brivaracetam (BRV) in Patients With Diffuse Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029960	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
46	2021-003392-34	Odense Universitetshospital. 2021 Okt 19. ClinicalTrialsRegister.eu: FAST ACUTE SEDATION AT INTENSIVE CARE VS. HIGH-DOSE I.V. ANTI-SEIZURE MEDICATION FOR TREATMENT OF NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS - A RANDOMIZED, MULTICENTER TRIAL (FAST TRIAL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003392-34	Population
47	2016-002452-25	UCB BIOPHARMA SPRL. 2018 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS \geq 1 MONTH TO <16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	Studientyp
48	2015-002756-27	UCB BIOPHARMA SPRL. . ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	Population, Studientyp
49	2020-002750-24	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Dose-Finding and Confirmatory, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Multicenter Study With a 2-Stage Adaptive Design and Randomized Withdrawal to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002750-24	Population
50	2020-003664-29	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Study Participants With Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003664-29	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	2020-002769-33	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Brivaracetam in Study Participants 2 to 26 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002769-33	Population
52	2008-001433-98	UCB BioSciences I. 2008 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	Studientyp
53	2010-020345-27	UCB BIOSCIENCES I. 2011 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	Population
54	2008-004714-27	UCB BIOSCIENCES I. 2011 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	Population
55	2010-019361-28	UCB BioSciences Inc. A Member of the UCB Group of Companies. 2011 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥ 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	2006-006345-14	UCB I. 2015 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	Population
57	2008-000144-14	UCB Inc. 2008 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	Population
58	2006-006346-34	UCB Pharma. 2007 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34	Population
59	2014-004397-42	UCB Pharma Inc.. 2018 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	Population
60	2004-002140-10	UCB Pharma S.A.. 2005 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	Population, Studientyp
61	2006-006344-59	UCB Pharma S.A.. 2007 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2008-000145-58	UCB Pharma S.A.. 2008 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	Population
63	2006-006536-22	UCB Pharma SA. 2011 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHARMACOKINETIC, SAFETY, AND EFFICACY STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS FROM ≥ 1 MONTH TO <16 YEARS OLD WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	Studientyp
64	2012-000827-42	UCB Pharma SA. 2012 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	Population
65	2011-005177-23	UCB Pharma SA. 2012 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	Population, Studientyp
66	2006-000169-12	UCB S.A.. 2006 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	Population
67	2006-001536-46	UCB S.A.. 2006 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (≥ 16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	2004-000975-32	UCB S.A.- Pharma Sector. 2004 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000975-32	Population
69	2004-001856-35	UCB S.A.Pharma Sector. 2005 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
70	NCT03517423	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	Population
71	DRKS00022128	Epilepsiezentrum K. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Psychiatric assessment prior to and after switch from levetiracetam to brivaracetam: a questionnaire study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022128	Studientyp
72	DRKS00012584	Epilepsiezentrum K. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	Population
73	EUCTR2006-006346-34-BE	Pharma UCB. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	NCT00426673	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	Population
75	NCT00736931	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	Population
76	NCT00401648	Pharma UCB. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	Population
77	NCT02602860	Pharma UCB. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [¹¹ C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	Population
78	NCT00175825	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	Population
79	NCT00698581	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698581	Population
80	NCT00699283	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699283	Population
81	NCT00160667	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Assessing Efficacy of Brivaracetam in Subjects With Persistent Pain After Shingles (Post-herpetic Neuralgia). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160667	Population
82	NCT00368251	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	Population
83	NCT00422422	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT01405508	Pharma UCB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405508	Population
85	NCT00464269	Pharma UCB. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	Population
86	CTRI/2011/07/001898	SCHWARZ BIOSCIENCES INC. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to determine that long term safety and efficacy of an anti-epileptic drug Brivaracetam when used in combination with other agents in adult patients with epilepsy or fits (partial onset seizures). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	Population
87	CTRI/2011/08/001972	SCHWARZ BIOSCIENCES INCA Member of the UCB Group of Companies. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: This study is designed to assess the safety and efficacy of an anti-epileptic drug, Brivaracetam in offering relief to adult patients suffering from a particular type of epilepsy or fits (partial onset seizures). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	Population
88	NCT03695094	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study in Participants With Epilepsy, to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine on Padsevonil. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	Population
89	NCT03021018	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	Population
90	NCT03685630	UCB Biopharma SPRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (BRV) as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685630	Population
91	NCT02687711	UCB Biopharma SPRL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT03532516	UCB Biopharma SPRL. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532516	Population
93	EUCTR2015-002756-27-IE	UCB Biopharma SPRL. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A study to test the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in newborns with repeated electroencephalographic seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	Population, Studientyp
94	NCT03250377	UCB Biopharma SPRL. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	Population
95	EUCTR2020-003664-29-IE	UCB Biopharma SRL. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-IE	Population
96	EUCTR2020-003664-29-HU	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-HU	Population
97	EUCTR2020-003664-29-FR	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-FR	Population
98	EUCTR2020-003664-29-CZ	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-CZ	Population
99	EUCTR2020-003664-29-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003664-29-DE	Population
100	NCT04882540	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Brivaracetam in Healthy Chinese Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882540	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	EUCTR2020-002769-33-HU	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A study to test the long-term safety, tolerability and efficacy of brivaracetam in study participants 2 to 26 years of age with with childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002769-33-HU	Population
102	NCT04666610	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666610	Population
103	EUCTR2020-002769-33-BE	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A study to test the long-term safety, tolerability and efficacy of brivaracetam in study participants 2 to 26 years of age with childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002769-33-BE	Population
104	NCT03325439	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	Population, Studientyp
105	NCT03083665	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Study Participants (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	Population
106	NCT04715646	UCB Biopharma SRL. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety and Tolerability of Brivaracetam in Pediatric Study Participants With Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04715646	Population
107	EUCTR2008-004714-27-CZ	UCB BIOSCIENCES I. 2013 Jun 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	Population
108	EUCTR2010-019361-28-DE	UCB BIOSCIENCES I. 2014 Nov 17. WHO ICTRP: A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	EUCTR2008-001433-98-BE	UCB BioSciences I. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	Studientyp
110	NCT02088957	UCB BIOSCIENCES I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	Population
111	EUCTR2010-019361-28-BE	UCB BioSciences INC.. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether Brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	Population
112	EUCTR2010-020345-27-GB	UCB BioSciences INC.. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-GB	Population
113	EUCTR2008-000144-14-BE	UCB Inc. 2012 Mai 1. WHO ICTRP: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	Population
114	JPRN-JapicCTI-183919	UCB Japan Co. L. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: A SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE-DOSE, 3-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BRIVARACETAM INTRAVENOUS FORMULATION GIVEN AS A 2-MINUTE IV BOLUS INJECTION, A 15-MINUTE IV INFUSION, AND AN ORALLY-DOSED TABLET IN HEALTHY MALE JAPANESE SUBJECTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183919	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	JPRN-JapicCTI-184137	UCB Japan Co. L. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects \geq 16 Years of Age with Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184137	Population
116	JPRN-JapicCTI-173615	UCB Japan Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam Subjects (\geq 16 to 80 Years of Age) With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173615	Population
117	JPRN-JapicCTI-173687	UCB Japan Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: An Open-Label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects \geq 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173687	Population
118	NCT00150800	UCB Pharma Inc.. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	Population, Studientyp
119	EUCTR2008-000145-58-DE	UCB Pharma SA. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	Population
120	EUCTR2006-006344-59-BE	UCB Pharma SA. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	NCT01796899	UCB Pharma SA. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	Population
122	NCT00357669	UCB Pharma SA. 2015 Mai 25. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	Population
123	EUCTR2012-000827-42-GB	UCB Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	Population
124	EUCTR2011-005177-23-GB	UCB Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	Population, Studientyp
125	EUCTR2004-002140-10-BE	UCB Pharma SA. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	Population, Studientyp
126	NCT01710670	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	Population
127	NCT00504881	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00504881	Population
128	NCT01653262	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653262	Population, Studientyp
129	NCT01728077	UCB Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728077	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	EUCTR2012-000827-42-ES	UCB Pharma SA. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-ES	Population
131	NCT00490035	UCB Pharma SA. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490035	Population
132	EUCTR2004-000975-32-ES	UCB SA. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, prallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	Population
133	EUCTR2004-001856-35-FI	UCB SAP. 2012 Mai 8. WHO ICTRP: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	Population
134	NCT04379011	University of Minnesota. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Brivaracetam to Reduce Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379011	Population
135	NCT05029960	University of Rochester. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Tolerability and Activity of Brivaracetam (BRV) in Patients With Diffuse Gliomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029960	Population
136	JPRN-jRCT2041200093	Weihua C. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: A study to test the safety and tolerability of brivaracetam in pediatric study participants with seizures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200093	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-60 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 4-60 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01266

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufende, offene, einarmige, multizentrische, Langzeit-Phase III-Studie (mit dem Titel: „Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy“). Bei dem vorliegenden Bericht handelt es sich um den Datenschnitt vom 14. Juli 2020.</p> <p>Zusammenfassung: Es werden entweder direkt eingeschlossene (DE-) Patienten mit einer Brivaracetam-Zusatztherapie behandelt, oder Patienten, die aus anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studien (aus den Studien N01263, EP0065 oder N01349) übertreten (Langzeit-follow-up-Patienten).</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Rationale: Die Studie wird durchgeführt, um Daten zur langfristigen Verträglichkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Epilepsiepatienten zu generieren und gleichzeitig Zugang für Patienten zu ermöglichen, die langfristig von Brivaracetam profitieren können.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufende, offene, einarmige, multizentrische, Langzeit-Phase III-Studie (mit dem Titel: „Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy“).</p> <p>Direkt eingeschlossene (DE)-Patienten müssen zwischen ≥ 4 Jahre und < 17 Jahre alt sein und an fokaler Epilepsie (nach ILAE Klassifikation) leiden</p> <p>Epilepsie-Patienten, die aus der Studie N01263, EP01263 oder N01349 übertreten (Long-term follow-up-Patienten), müssen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die vorhergehende Studie ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre alt sein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Long-term follow-up-Patienten treten aus der vorherigen Studie direkt in die Evaluationsphase der Studie N01266 ein und behalten ihre bisherige, individuelle Brivaracetam-Dosis aus der vorangegangenen Studie bei. Patienten müssen mindestens die in der Vorgängerstudie niedrigste Dosis der Evaluationsphase tolerieren, um in die Studie N01266 eingeschlossen werden zu können. DE-Patienten werden gescreent und nehmen an einer dreiwöchigen Aufitrationsphase teil.</p> <p>Die Patienten erhalten für mindestens 3 Jahre Brivaracetam, bis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam bei Patienten im Kindesalter für die jeweilige Altersgruppe zugelassen wird, • ein Managed-Access-Programm eingeführt wird, welches gemäß den länderspezifischen Anforderungen zusätzlich zu den gesetzlichen und behördlichen Richtlinien zulässig ist, • die Patienten in eine andere Studie mit Brivaracetam eingeschlossen werden oder • die Entwicklung des Prüfpräparats durch den Sponsor gestoppt wird, <p>je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Das Studienprotokoll enthielt folgende Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Einschlusskriterien für alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch IRB/IEC genehmigte schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder einem gesetzlichen Vertreter. Zusätzlich eine Einverständniserklärung der Minderjährigen, falls diese benötigt wurde. • Einstufung von Patient/Eltern/gesetzlichem Vertreter durch den Prüfarzt als verlässlich und in der Lage, das Protokoll, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Arzneimittel gemäß Prüfplan einzuhalten. <p>Für Patientinnen: die Patientin ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht gebärfähig. • gebärfähig, <ul style="list-style-type: none"> ○ sexuell nicht aktiv und ○ kann einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. • gebärfähig, <ul style="list-style-type: none"> ○ sexuell aktiv, ○ kann einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und ○ versteht die Konsequenzen und potenziellen Risiken von unzureichend geschützter sexueller Aktivität, versteht und nutzt Verhütungsmethoden richtig und ist bereit den Prüfarzt über jede Änderung der Verhütungsmethode zu informieren. Medizinisch akzeptable Empfängnisverhütungsmethoden für die Studie umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orale oder Depot-Kontrazeptivabehandlung mit mindestens Ethinylestradiol 30 µg pro Einnahme oder Ethinylestradiol 50 µg pro Einnahme, wenn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gleichzeitig eine der folgenden Substanzen eingenommen wird: Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Oxcarbazepin, Johanniskraut, oder Rifampicin.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Barriereverhütung: Intrauterinpessar, Diaphragma mit Spermizid oder Kondom für Frauen oder Männer mit Spermizid. <p><u>Einschlusskriterien für Long-term follow-up-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer vorherigen pädiatrischen Brivaracetam-Studie, bestätigte Epilepsiediagnose mit erwartbarem, begründetem Nutzen durch eine langfristige Behandlung mit Brivaracetam. <p><u>Einschlusskriterien für DE-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen ≥ 4 Jahren und < 17 Jahren. • Diagnose fokaler epileptischer Anfälle gemäß ILAE-Klassifikation. • EEG passend zu klinischer Diagnose fokaler epileptischer Anfälle. • Unkontrollierte fokale epileptische Anfälle trotz einer adäquaten Behandlung (laut Prüfarzt festgestellt) mit mindestens einem begleitenden Antikonvulsivum (folgende oder gleichzeitige Gabe). • Mindestens ein Anfall innerhalb der letzten 3 Wochen vor dem Screening. • Einnahme mindestens eines begleitenden Antikonvulsivums. Alle Antikonvulsiva müssen für mindestens 7 Tage vor der Screeningvisite in einer stabilen Dosis verabreicht werden. Vagusnervstimulator, der für mindestens 2 Wochen vor dem Screening stabil war, ist erlaubt und wird als begleitendes Antikonvulsivum gewertet. Benzodiazepin, welches öfter als einmal wöchentlich eingenommen wird (unabhängig von der Indikation), wird ebenfalls als begleitendes Antikonvulsivum gewertet. <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><u>Ausschlusskriterien für alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen. • Schwerwiegende medizinische, neurologische, oder psychiatrische Erkrankungen oder Laborwerte, welche einen eventuellen Einfluss auf die Sicherheit des Patienten haben. • Planung der Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat. • Jeglicher Krankheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes, den Ausschluss rechtfertigt. • Werte für Laborparameter, die das 1,5-Fache des Sollwertes (Upper Limit of Normal, ULN) von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (ALP) oder den Wert von Bilirubin ($> 1,0 \times$ ULN, bzw. dessen 1,5-Faches bei bekanntem Gilbert-Syndrom) übersteigen. Wenn der Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nur Erhöhungen des Bilirubins aufwies, die zwischen > ULN und < 1,5 x ULN waren, wurde das Bilirubin fraktioniert, um ein mögliches nicht diagnostiziertes Gilbert-Syndrom zu identifizieren (d. h., direktes Bilirubin < 35%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten aus der Studie N01349 mit einem Gesamtbilirubin > ULN können für die Studie in Betracht gezogen werden, nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor, wenn eine gutartige unkonjugierte Hyperbilirubinämie im Zusammenhang mit einer verlängerten Neugeborenen Gelbsucht vermutet wird. • Bei teilnehmenden Patienten mit einem Baseline-Ergebnis > ULN für ALT, AST, ALP oder Gesamtbilirubin muss die Baseline-Diagnose und/oder die Ursache einer klinisch bedeutsamen Erhöhung verstanden und im electronic Case Report Form (eCRF) aufgezeichnet werden. • Wenn ein Studienteilnehmer > ULN ALT, AST oder ALP hat, welche nicht die in Tabelle 5-1 des Studienprotokolls genannten Ausschlussgrenzen zur Baseline für Long-term follow-up-Studienteilnehmern bzw. bei Screening für DE-Studienteilnehmer erreichen, werden die Tests, wenn möglich, vor der Verabreichung wiederholt, um sicherzustellen, dass es keinen weiteren anhaltenden klinisch relevanten Anstieg gibt. Im Falle eines klinisch relevanten Anstiegs muss der Einschluss des Studienteilnehmers mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • Tests, die einen ALT-, AST- oder ALP-Wert bis zu 25 % über der Ausschlussgrenze ergeben, können zur Bestätigung einmal wiederholt werden. Dies schließt ein erneutes Screening ein. • Chronische Lebererkrankung. <p><u>Ausschlusskriterien für Long-term follow-up-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber einer der Komponenten des Prüfpräparats oder einem vergleichbaren Arzneimittel während der vorhergehenden Studie. • Patienten mit einer geringen Therapieadhärenz beim Einhalten des Zeitplans der Visiten und der Einnahme der Arzneimittel in der vorherigen Brivaracetam-Studie. • Patienten ≥ 6 Jahre mit vorangegangenem Suizidversuch oder Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, angezeigt durch eine positive Antwort auf Fragen 4 und 5 beim Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Screening. <p><u>Ausschlusskriterien für DE-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit Brivaracetam. • Begleitmedikation Levetiracetam beim Screening. Die Behandlung mit Levetiracetam ist außerdem in den 4 Wochen vor dem Screening verboten. • Epilepsie als Folge einer progressiven Gehirnerkrankung oder einem Tumor oder jeglicher anderen progressiven neurodegenerativen Erkrankung. Stabile arteriovenöse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Malformationen, Meningeome oder andere gutartige Tumore sind nach Ermessen des Prüfarztes möglicherweise akzeptabel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen oder Vorgeschichte einer primär generalisierten Epilepsie. • Auftreten eines Status epilepticus im Monat vor dem Screening oder während der Aufitrationsphase. • Vorliegen oder Vorgeschichte von Pseudoanfällen. • Auftreten von ausschließlich Fieberkrämpfen. • Behandlung mit Felbamat mit weniger als 18 Monaten ununterbrochener Exposition. Patienten, die Felbamat für eine kombinierte Behandlungs- und Auswaschungsdauer von < 18 Monaten vor dem Screening erhalten haben. • Vigabatrinbehandlung mit auftretender Gesichtsfeldeinschränkung. • Allergische Reaktion gegen Pyrrolidonderivate, Arzneimitteträgerstoffe oder Vorgeschichte multipler Arzneimittelallergien. • Klinisch signifikante akute oder chronische Erkrankung, die durch eine körperliche Untersuchung durch den Prüfarzt oder andere Informationen, die dem Prüfarzt vorlagen, festgestellt wurde (z. B. Knochenmarkdepression, chronische Lebererkrankung, schwere Niereninsuffizienz, psychiatrische Störung). • Grunderkrankung oder Einnahme eines Arzneimittels, welches die Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion des Prüfpräparats beeinträchtigen könnte. • Erkrankung, die die Studienteilnahme behindern könnte, z. B. eine ernsthafte Infektion oder eine geplante Operation. • Unheilbare Erkrankung. • Klinisch signifikante Abweichungen der Laborparameter vom Referenzbereich gemäß Prüfarzt. • Klinisch relevante Anomalien des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Prüfarzt. • Schwerwiegende Operation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite. • Einnahme eines Prüfpräparats bzw. Gebrauch eines experimentellen medizinischen Geräts innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite. Antikonvulsiva, die für Erwachsene zugelassen und vermarktet wurden, aber nicht für den pädiatrischen Gebrauch genehmigt sind, werden in dieser Studie nicht als Prüfpräparat bewertet. • Kinder von (Co-)Prüfarzten werden in dieser Studie nicht zugelassen. • Vorangegangener Suizidversuch oder Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, angezeigt durch eine positive Antwort auf Frage 4 und 5 beim C-SSRS Screening. <p>An der Studie sind 43 Studienzentren (aus Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa und Osteuropa) beteiligt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Jeder Long-term follow-up-Patient beginnt die Behandlung mit seiner individuellen Brivaracetam-Dosis, die er am Ende der vorherigen Studie genommen hatte. DE-Patienten nehmen an einer bis zu dreiwöchigen Auftitrationsphase teil. Wenn der Patient während der Auftitrationsphase, nach Meinung des Prüfarztes, eine akzeptable Verträglichkeit und Anfallskontrolle bei einer gleichbleibenden täglichen Dosis von Brivaracetam für 7 ± 2 Tage gezeigt hat, wird der Patient zur Evaluationsphase zugelassen (Der Patient muss mindestens eine Dosis von 1 mg/kg KG/Tag vertragen.)</p> <p><u>Auftitrationsphase für DE-Patienten:</u></p> <p>Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 1,0 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 2,0 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Alle Dosen werden an das Gewicht der Patienten angepasst, aber überschreiten in der Auftitrationsphase nicht die Maximaldosis von 50 mg/Tag (Woche 1), 100 mg/Tag (Woche 2) und 200 mg/Tag (Woche 3).</p> <p>In der Evaluationsphase können die Brivaracetam Dosen, falls notwendig, jederzeit durch den Prüfarzt an den medizinischen Bedarf des Patienten angepasst werden. Die neue Dosis darf allerdings die maximal erlaubte Dosis von 5 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag nicht überschreiten.</p> <p>Patienten erhalten die Lösung zum Einnehmen oder, wenn angemessen, Tabletten, wobei nur die Brivaracetam-Dosen 20, 40, 50, 70, 100, 150 und 200 mg/Tag erlaubt sind. Brivaracetam (Tablette und orale Lösung) sollte im Abstand von etwa zwölf Stunden in zwei gleichmäßig verteilten Dosen verabreicht werden.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Ziel dieser Studie ist die Dokumentation der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam. • Das sekundäre Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Brivaracetam bei einer langfristigen Einnahme. • Weitere Ziele dieser Studie sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung direkter Kostenparameter. ○ Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf das Verhalten mittels Achenbach CBCL bei Patienten im Alter ≥ 18 Monate. ○ Untersuchung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels BRIEF[®]-P/BRIEF[®] bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. ○ Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) scales bei Patienten im Alter < 18 Monate (ausschließlich anwendbar bei Long-term follow-up-Patienten aus englischsprachigen und solchen Ländern, in denen eine validierte Übersetzung verfügbar ist).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung des Effekts von Brivaracetam auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der PedsQL™ bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. <p>Die vollständigen Wirksamkeitsresultate, Pharmakokinetik und direkte Kostenparameter lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Für Patienten ≥ 2 Jahre (basierend auf DRC^b-Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Reduktion der 28-tägigen adjustierten Frequenz partieller Anfälle (Partial-Onset Seizures, POS) von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase (nur Patienten mit POS) • Prozentuale Reduktion der 28-tägigen adjustierten POS-Frequenz von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase (nur Patienten mit POS) • 50 % Responder-Rate für die Gesamtheit der Anfälle (alle Typen) <p>Für Patienten < 2 Jahre (basierend auf EEG-Daten [aufgezeichnet über mindestens 24 Stunden]) oder Patienten mit typischen Absence-Anfällen (basierend auf EEG-Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Änderung der durchschnittlichen täglichen Frequenz von POS (nur bei Patienten mit POS) • Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen täglichen Frequenz von POS (nur Patienten mit POS) • 50 % Responder-Rate für alle Anfälle (alle Typen) <p>Andere Endpunkte:</p> <p>Für Patienten ≥ 2 Jahre (basierend auf DRC-Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate (prozentualer Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tage von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase) • Absolute Reduktion der Anfallsfrequenz (Gesamtzahl der Anfälle) pro 28 Tage von der Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase • Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz (Gesamtzahl der Anfälle) pro 28 Tage von der Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase • Anfallsfreiheit in der Evaluationsphase • Anteil der anfallsfreien Tage in der Evaluationsphase <p>Für Patienten < 2 Jahre oder Patienten mit Absencen basierend auf den DRC-Anfallszahlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfreiheitsrate in der Evaluationsphase (alle Typen) nach Visite und nach Zeitintervallen (6 Monate, 12 Monate, etc.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der anfallsfreien Tage in der Evaluationsphase (alle Typen) und nach Zeitintervallen (6 Monate, 12 Monate, etc.) • Absolute Verschlechterung in der durchschnittlichen täglichen Frequenz (average daily frequency, ADF) der gesamten Anfälle (alle Typen) • Prozentuale Verschlechterung der ADF der gesamten Anfälle (alle Typen) • Eine deskriptive Zusammenfassung der Anfallsfrequenz nach Visite, basierend auf den DRC-Daten, wird ebenfalls für diese Patienten bereitgestellt <p>Zusätzlich für Patienten < 2 Jahre (basierend auf EEG-Daten [aufgezeichnet über mindestens 24 Stunden]) oder Patienten mit Absence-Anfällen (basierend auf EEG-Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate (Gesamt-POS), definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der ADF der mittels EEG aufgezeichneten POS • Absolute Änderung der ADF der gesamten Anfälle (alle Typen) • Prozentuale Änderung der ADF der gesamten Anfälle (alle Typen) • Anfallsfreiheit (Rate und Anteil) • Absolute Verschlechterung anderer Anfallstypen • Prozentuale Verschlechterung anderer Anfallstypen <p>Für Patienten mit Absenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Art der Nonabsence-Anfälle <p>Für alle Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung (einschließlich Tanner-Skala, falls anwendbar – abhängig vom Entwicklungsstand des Patienten) • Neurologische Untersuchungen • Psychiatrischer und mentaler Status • Labortests (Hämatologie, Biochemie einschließlich der Überwachung der Leber-Enzyme ALT, AST, ALP, Gesamtbilirubin und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Endokrinologie [follikelstimulierendes Hormon, luteinisierendes Hormon, schilddrüsenstimulierendes Hormon, Trijodthyronin und Tetrajodthyronin] für alle Patienten und Urinanalyse für Patienten, bei denen eine Probenentnahme möglich ist) (siehe Abschnitt 9.2.1 Studienprotokoll) • EKG • Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur) • KG • Körpergröße und Kopfumfang

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von Brivaracetam und Phenytoin (sofern zutreffend) • Direkte Kostenparameter: Begleitmedikamente, medizinische Eingriffe, nicht im Protokoll vorgesehene Konsultationen von Gesundheitsdienstleistern und Krankenhausaufenthalte • Veränderung zur Baseline im Achenbach CBCL-Score: Achenbach CBCL 1½-5 für Kinder im Alter zwischen 1½ und 5 Jahren; Achenbach CBCL 6-18 für Kinder, die mindestens 6 Jahre alt sind (Alter bei Beginn der Medikation in N01266 oder der vorherigen Studie). • Veränderung zur Baseline im BRIEF®-P/BRIEF®-Score für Patienten im Alter ≥ 2 Jahre (Alter bei Beginn der Medikation in N01266 oder der vorherigen Studie). • Veränderung zur Baseline in den Bayley-III-Skalen für Kinder < 18 Monate zur Baseline der Vorgängerstudie (ausschließlich anwendbar bei Long-term follow-up-Patienten aus englischsprachigen und solchen Ländern, in denen eine validierte Übersetzung verfügbar ist) • Veränderung des PedsQL™ bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre (Alter bei Beginn der Medikation in N01266 oder der vorherigen Studie).
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Für diese Studie wurde keine formale Berechnung der Fallzahl durchgeführt. Ursprünglich hätten bis zu 500 Patienten der Studie beitreten können. Die ursprüngliche Zahl basierte auf der Annahme, dass 90 % der Epilepsie-Patienten, die eine vorherige Studie mit Brivaracetam abgeschlossen haben, in diese Studie überwechseln werden. Mit Protokoll-Amendment 3 wurde die Aufnahme erweitert, sodass bis zu 100 weitere DE-Patienten (≥ 4 Jahre bis < 17 Jahre) mit fokalen epileptischen Anfällen eingeschlossen werden können. Mit Protokoll-Amendment 4 wurde die Anzahl der DE-Patienten auf mindestens 100 erhöht, sodass eine Aufnahme von insgesamt etwa 600 Patienten geplant war.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Somit war eine Verblindung für diese Studie nicht vorgesehen.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die Studie N01266 ist eine zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufende Studie. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 14. Juli 2020. Bewertungen zur Wirksamkeit und zur Pharmakokinetik sind in der Interimsanalyse nicht enthalten, aber werden im finalen klinischen Studienbericht dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deskriptive Statistiken werden dargestellt, um einen Überblick über die Ergebnisse der Studie zu schaffen. Für kategoriale Variablen ist die (prozentuale) Anzahl der Patienten in jeder Kategorie aufgeführt. Der Nenner der prozentualen Anteile basiert auf der Anzahl der Patienten, die angemessen für die jeweilige Analyse sind. Für kontinuierliche Variablen enthalten die deskriptiven Statistiken den Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25 %-Perzentil, 75 %-Perzentil, Minimum und Maximum. Alle Zusammenfassungen sind deskriptiv; es sind keine statistischen Hypothesentests geplant.</p> <p>Baseline-Werte für Laborparameter, Vitalzeichen, KG und EKG basieren auf der letzten verfügbaren geplanten oder außerplanmäßigen Untersuchung vor oder an dem Tag der ersten Verabreichung von Brivaracetam. Die Baseline-Werte werden separat für jeden einzelnen Laborparameter für Hämatologie, Biochemie, Endokrinologie und Urinanalyse bestimmt</p> <p>Zwei Analysesets wurden in dieser Studie definiert. Das SS enthält alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Analysen zur Verträglichkeit wurden auf Basis des SS durchgeführt.</p> <p>Das FAS enthält alle Patienten des SS, die mindestens einen post-Baseline DRC-Eintrag oder ein EEG hatten.</p> <p>UE werden tabellarisch nach SOC und PT des MedDRA dargestellt. Zusätzlich werden alle UE-Zusammenfassungen nach dreimonatigen Zeitintervallen dargestellt. Ausgewählte UE-Zusammenfassungen werden für die Untergruppe der Studienteilnehmer des SS wiederholt, die eine Vorgeschichte von POS vor dem Eintritt in die Studie N01266 haben. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein UE mindestens einmal auftrat, werden zusammengefasst.</p> <p>Die gemessenen hämatologischen, biochemischen und endokrinologischen Parameter, Vitalparameter und EKG wurden für alle Visiten zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber der Baseline für hämatologische, biochemische und endokrinologische Parameter, Vitalparameter und EKG wurde für alle Visiten zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit potenziell klinisch bedeutsamen behandlungsbedingten Labor- oder Vitalwerten werden für alle Visiten zusammengefasst. Die Prozentsätze sind dabei relativ zur Anzahl der Patienten mit einem Wert zu jedem Zeitpunkt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit behandlungsbedingten EKG-Anomalien werden für alle Visiten dargestellt. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, der neurologischen Untersuchung, des psychiatrischen und mentalen Status, des Status der Vagusnervstimulation, der bildgebenden Verfahren und der Beurteilung der Selbstmordgefährdung wurden in teilnehmerbezogenen Listen zusammengefasst.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 1. August 2011 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): Zum Zeitpunkt des Interim-Studienberichts lief die Studie noch. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 14. Juli 2020.
Studienziel		
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Die demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika sowie die Vortherapien zur <i>Baseline</i> werden im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Zum Zeitpunkt des Interim-CSR waren 254 Patienten in der Studie. 247 Patienten wurde in die <i>Safety</i> -Analyse eingeschlossen. 127 Patienten waren in der Long-term follow-up- und 120 Patienten in der DE-Kohorte.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse der UE werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Ergebnisse werden in den Abschnitten 4.1 und 4.4 diskutiert.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Angaben zur Generalisierbarkeit sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.
22	Bewertung der Evidenz	Das offene, einarmige Studiendesign entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (siehe Abschnitt 4.4.1).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) (32)</p> <p>b: DRC (Daily Record Card); Synonym: Anfallstagebuch</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

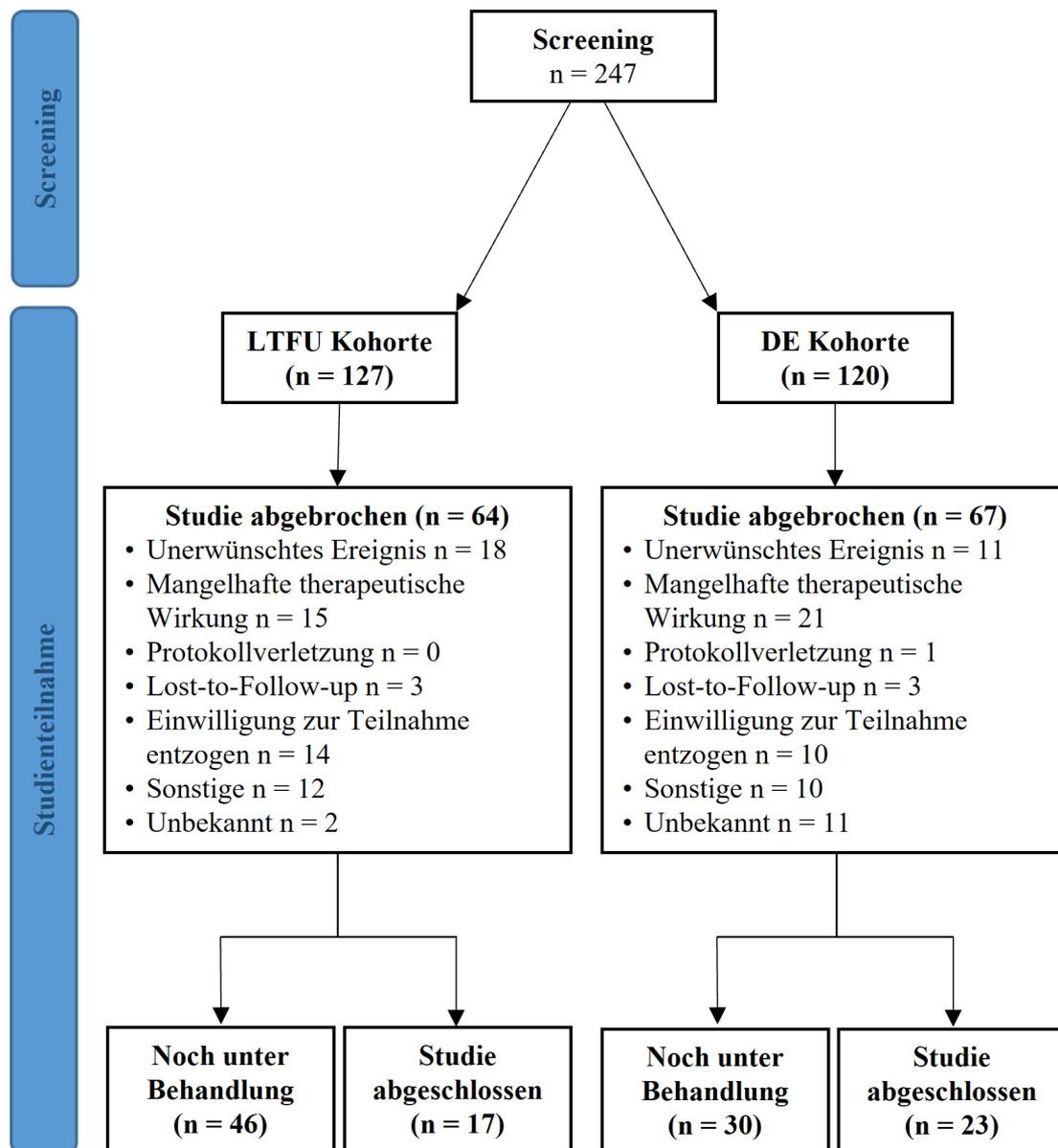


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie N01266

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bei der vorliegenden Studie N01266 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte offene Studie. Es wird daher generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzial verzichtet wird.

Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
