

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Safinamid (XADAGO®)*

Zambon GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK)  
als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als  
Monotherapie oder in Kombination mit anderen  
Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis  
Spätstadium mit Fluktuationen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>47</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>50</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	51
4.2 Methodik .....	61
4.2.1 Fragestellung .....	61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	62
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	69
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	69
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	69
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	71
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	73
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	75
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	76
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	89
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	93
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	110
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	112
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	115
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	131
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	132
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	135
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	136
4.3.1.3.1.2 Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) – RCT .....	139
4.3.1.3.1.3 Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – RCT .....	145
4.3.1.3.1.4 Veränderung der „off“-Zeit – RCT.....	151

4.3.1.3.1.5	Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis – RCT .....	156
4.3.1.3.1.6	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) – RCT .....	160
4.3.1.3.1.7	Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – RCT .....	166
4.3.1.3.1.8	Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit - RCT...	172
4.3.1.3.1.9	Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) – RCT	178
4.3.1.3.1.10	UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) – RCT.....	184
4.3.1.3.1.11	Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit – RCT...	190
4.3.1.3.1.12	Kognitiver Status (MMSE) – RCT .....	197
4.3.1.3.1.13	Lebensqualität (PDQ-39) – RCT .....	203
4.3.1.3.1.14	Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) – RCT .....	216
4.3.1.3.1.15	Depressionen (GRID-HAMD-17) – RCT .....	222
4.3.1.3.1.16	Lebensqualität (EQ-5D) – RCT.....	229
4.3.1.3.1.17	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT .....	232
4.3.1.3.1.18	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT .....	236
4.3.1.3.1.19	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	241
4.3.1.3.1.20	Abdominale Schmerzen – RCT .....	244
4.3.1.3.1.21	Diarrhoe – RCT .....	249
4.3.1.3.1.22	Erbrechen – RCT .....	252
4.3.1.3.1.23	Übelkeit – RCT.....	256
4.3.1.3.1.24	Obstipation – RCT.....	259
4.3.1.3.1.25	Psychiatrische Erkrankungen – RCT.....	263
4.3.1.3.1.26	Depression – RCT .....	266
4.3.1.3.1.27	Halluzinationen – RCT .....	270
4.3.1.3.1.28	Schlaflosigkeit – RCT .....	273
4.3.1.3.1.29	Benommenheit – RCT .....	277
4.3.1.3.1.30	Dyskinesie – RCT.....	280
4.3.1.3.1.31	Schwindel – RCT.....	284
4.3.1.3.1.32	Verschlechterung der Parkinson Symptome – RCT .....	288
4.3.1.3.1.33	Stürze – RCT .....	291
4.3.1.3.1.34	Rückenschmerzen – RCT .....	295
4.3.1.3.1.35	Müdigkeit – RCT.....	298
4.3.1.3.1.36	Schmerzen – RCT.....	302
4.3.1.3.1.37	Dyspnoe – RCT .....	305
4.3.1.3.1.38	Vertigo – RCT .....	309
4.3.1.3.1.39	Grippeähnliche Erkrankung – RCT.....	312
4.3.1.3.1.40	Abnormale Urinanalyse – RCT .....	316
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	319
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT.....	321
4.3.1.3.2.2	Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) – RCT .....	334
4.3.1.3.2.3	Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – RCT .....	347
4.3.1.3.2.4	Veränderung der „off“-Zeit – RCT.....	360
4.3.1.3.2.5	Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis – RCT .....	373

4.3.1.3.2.6	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) – RCT .....	382
4.3.1.3.2.7	Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – RCT .....	395
4.3.1.3.2.8	Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit – RCT ..	408
4.3.1.3.2.9	Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) – RCT	421
4.3.1.3.2.10	UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) – RCT .....	434
4.3.1.3.2.11	Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit – RCT...	447
4.3.1.3.2.12	Kognitiver Status (MMSE) – RCT .....	460
4.3.1.3.2.13	Lebensqualität (PDQ-39) – RCT .....	473
4.3.1.3.2.14	Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) – RCT .....	559
4.3.1.3.2.15	Depressionen (GRID-HAMD-17) – RCT .....	572
4.3.1.3.2.16	Lebensqualität (EQ-5D) – RCT .....	585
4.3.1.3.2.17	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT .....	593
4.3.1.3.2.18	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT .....	606
4.3.1.3.2.19	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT .....	619
4.3.1.3.2.20	Abdominale Schmerzen – RCT .....	632
4.3.1.3.2.21	Diarrhoe – RCT .....	645
4.3.1.3.2.22	Erbrechen – RCT .....	658
4.3.1.3.2.23	Übelkeit – RCT .....	671
4.3.1.3.2.24	Obstipation – RCT .....	684
4.3.1.3.2.25	Psychiatrische Erkrankungen – RCT .....	697
4.3.1.3.2.26	Depression – RCT .....	710
4.3.1.3.2.27	Halluzinationen – RCT .....	723
4.3.1.3.2.28	Schlaflosigkeit – RCT .....	736
4.3.1.3.2.29	Benommenheit – RCT .....	749
4.3.1.3.2.30	Dyskinesie – RCT .....	762
4.3.1.3.2.31	Schwindel – RCT .....	775
4.3.1.3.2.32	Verschlechterung der Parkinson Symptome – RCT .....	788
4.3.1.3.2.33	Stürze – RCT .....	801
4.3.1.3.2.34	Rückenschmerzen – RCT .....	814
4.3.1.3.2.35	Müdigkeit – RCT .....	827
4.3.1.3.2.36	Schmerzen – RCT .....	840
4.3.1.3.2.37	Dyspnoe – RCT .....	853
4.3.1.3.2.38	Vertigo – RCT .....	866
4.3.1.3.2.39	Grippeähnliche Erkrankung – RCT .....	879
4.3.1.3.2.40	Abnormale Urinanalyse – RCT .....	892
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	900
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	923
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	923
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	923
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	923
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	926
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	928
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	930



4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	931
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	931
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	955
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	956
4.3.2.1.3.1	Veränderung der gesamten „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	958
4.3.2.1.3.2	Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	970
4.3.2.1.3.3	Veränderung der „off“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	981
4.3.2.1.3.4	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)– indirekte Vergleiche aus RCT .....	991
4.3.2.1.3.5	Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1001
4.3.2.1.3.6	Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1011
4.3.2.1.3.7	UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1022
4.3.2.1.3.8	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1031
4.3.2.1.3.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1039
4.3.2.1.3.10	Abdominale Schmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1047
4.3.2.1.3.11	Diarrhoe – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1055
4.3.2.1.3.12	Erbrechen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1063
4.3.2.1.3.13	Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1069
4.3.2.1.3.14	Obstipation – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1077
4.3.2.1.3.15	Depression – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1084
4.3.2.1.3.16	Halluzinationen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1090
4.3.2.1.3.17	Schlaflosigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1097
4.3.2.1.3.18	Benommenheit – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1104
4.3.2.1.3.19	Dyskinesie – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1109
4.3.2.1.3.20	Schwindel – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1117
4.3.2.1.3.21	Verschlechterung der Parkinson Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1124
4.3.2.1.3.22	Stürze – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1130
4.3.2.1.3.23	Rückenschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1138
4.3.2.1.3.24	Müdigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1145
4.3.2.1.3.25	Schmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1152
4.3.2.1.3.26	Dyspnoe – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1159
4.3.2.1.3.27	Vertigo – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1164
4.3.2.1.3.28	Grippeähnliche Erkrankung – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1170
4.3.2.1.3.29	Abnormale Urinanalyse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	1176
4.3.2.1.3.30	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	1183
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	1183
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	1183
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	1183
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	1184

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien...	1184
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	1185
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	1186
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ....	1186
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	1186
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	1186
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	1186
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	1187
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	1187
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	1197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1198
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	1203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	1203
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1203
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1204
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	1204
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	1205
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	1206
4.7	Referenzliste.....	1207
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>1216</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>1229</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>1239</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>1246</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>1281</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>1356</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Safinamid .....	65
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT Entacapon .....	67
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität .....	136
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) .....	140
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit...	145
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit .....	151
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis.....	156
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score).....	161
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit.....	166
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit.....	172
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score).....	178
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) .....	185
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit.....	191
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Kognitiver Status (MMSE).....	198
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39).....	203
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39).....	217
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17).....	223
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D).....	229
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse.....	233
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	237
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	241
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt Abdominale Schmerzen.....	244
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abdominale Schmerzen .....	245
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt Diarrhoe .....	249
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Diarrhoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt Erbrechen.....	252
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Endpunkt Übelkeit .....	256
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Obstipation .....	259
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Obstipation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt psychiatrische Erkrankungen .....	263

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt psychiatrische Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	264
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Endpunkt Depression .....	266
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Endpunkt Halluzinationen.....	270
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Halluzinationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	270
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Endpunkt Schlaflosigkeit .....	273
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflosigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	274
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt Benommenheit.....	277
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Benommenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie .....	280
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Schwindel .....	284
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome.....	288
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	288
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	289

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkt Stürze .....	291
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Endpunkt Rückenschmerzen .....	295
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Rückenschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	295
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt Müdigkeit .....	298
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Müdigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen .....	302
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Endpunkt Dyspnoe .....	305
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyspnoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	306
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Endpunkt Vertigo .....	309
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vertigo in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung.....	312
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-130: Operationalisierung von Endpunkt Abnormale Urinanalyse.....	317
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abnormale Urinanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt abnormale Urinanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318



Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	321
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	324
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	327
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	334
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	337
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	343
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	347
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	353
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	360
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	363
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	366
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	369
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	373
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	375
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	377

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	382
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	385
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	388
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	391
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	395
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	401
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	411
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	417
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	421
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	424
Tabelle 4-167: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	427

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	430
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	434
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	437
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	440
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	443
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	447
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	450
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	453
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	460
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	463
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	466
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	469
Tabelle 4-181: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	473
Tabelle 4-182: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	475
Tabelle 4-183: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	493
Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	494
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	513
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	514
Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	533

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	534
Tabelle 4-189: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	559
Tabelle 4-190: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	562
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	565
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt , stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	568
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	572
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	575
Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	578
Tabelle 4-196: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	581
Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	585
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	587
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	589
Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	591
Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	593
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	596
Tabelle 4-203: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	599
Tabelle 4-204: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	602
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	606
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	609
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	612

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	615
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	619
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	622
Tabelle 4-211: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	625
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	628
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	632
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	635
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	638
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	641
Tabelle 4-217: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	645
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	648
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	651
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	654
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	658
Tabelle 4-222: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	661
Tabelle 4-223: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	664
Tabelle 4-224: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	667
Tabelle 4-225: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	671
Tabelle 4-226: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	674
Tabelle 4-227: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsschwere, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	677

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	680
Tabelle 4-229: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	684
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	687
Tabelle 4-231: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	690
Tabelle 4-232: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	693
Tabelle 4-233: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	697
Tabelle 4-234: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	700
Tabelle 4-235: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	703
Tabelle 4-236: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	706
Tabelle 4-237: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	710
Tabelle 4-238: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	713
Tabelle 4-239: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	716
Tabelle 4-240: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	719
Tabelle 4-241: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	723
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	726
Tabelle 4-243: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	729
Tabelle 4-244: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	732
Tabelle 4-245: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	736
Tabelle 4-246: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	739
Tabelle 4-247: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	742

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	745
Tabelle 4-249: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	749
Tabelle 4-250: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	752
Tabelle 4-251: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	755
Tabelle 4-252: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	758
Tabelle 4-253: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	762
Tabelle 4-254: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	765
Tabelle 4-255: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	768
Tabelle 4-256: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	771
Tabelle 4-257: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	775
Tabelle 4-258: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	778
Tabelle 4-259: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	781
Tabelle 4-260: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	784
Tabelle 4-261: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	788
Tabelle 4-262: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	791
Tabelle 4-263: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	794
Tabelle 4-264: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	797
Tabelle 4-265: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	801
Tabelle 4-266: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	804
Tabelle 4-267: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	807

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	810
Tabelle 4-269: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	814
Tabelle 4-270: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	817
Tabelle 4-271: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	820
Tabelle 4-272: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	823
Tabelle 4-273: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	827
Tabelle 4-274: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	830
Tabelle 4-275: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	833
Tabelle 4-276: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	836
Tabelle 4-277: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	840
Tabelle 4-278: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	843
Tabelle 4-279: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	846
Tabelle 4-280: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	849
Tabelle 4-281: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	853
Tabelle 4-282: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	856
Tabelle 4-283: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	859
Tabelle 4-284: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	862
Tabelle 4-285: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	866
Tabelle 4-286: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	869
Tabelle 4-287: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	872



Tabelle 4-288: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	875
Tabelle 4-289: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	879
Tabelle 4-290: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	882
Tabelle 4-291: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	885
Tabelle 4-292: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	888
Tabelle 4-293: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	892
Tabelle 4-294: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	894
Tabelle 4-295: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	896
Tabelle 4-296: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	898
Tabelle 4-297: Ergebnisse der Meta-Analyse über die Studien 016 und SETTLE (24 Wochen) .....	901
Tabelle 4-298: Ergebnisse der Langzeit-Studie 018 (102 Wochen) .....	903
Tabelle 4-299: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Einzelstudien) .....	913
Tabelle 4-300: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Meta-Analysen) .....	919
Tabelle 4-301: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche .....	924
Tabelle 4-302: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche.....	926
Tabelle 4-303: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche .....	929
Tabelle 4-304: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche .....	930
Tabelle 4-305: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche .....	932
Tabelle 4-306: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche.....	937
Tabelle 4-307: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – Studien für indirekte Vergleiche; Sabinamid-Studien .....	942
Tabelle 4-308: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – Studien für indirekte Vergleiche; Entacapon-Studien.....	946
Tabelle 4-309: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche.	955

Tabelle 4-310: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	957
Tabelle 4-311: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	959
Tabelle 4-312: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit....	960
Tabelle 4-313: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche .....	963
Tabelle 4-314: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	965
Tabelle 4-315: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	966
Tabelle 4-316: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	967
Tabelle 4-317: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon .....	969
Tabelle 4-318: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	970
Tabelle 4-319: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit.	971
Tabelle 4-320: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	974
Tabelle 4-321: Ergebnisse für Endpunkt des Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	976
Tabelle 4-322: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	977
Tabelle 4-323: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	978
Tabelle 4-324: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon .....	980
Tabelle 4-325: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	981
Tabelle 4-326: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit .....	982
Tabelle 4-327: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	985
Tabelle 4-328: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	987
Tabelle 4-329: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	988
Tabelle 4-330: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	988
Tabelle 4-331: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon .....	991

Tabelle 4-332: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	992
Tabelle 4-333: Operationalisierung von Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score).....	993
Tabelle 4-334: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) in RCT für indirekte Vergleiche .....	994
Tabelle 4-335: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	996
Tabelle 4-336: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	997
Tabelle 4-337: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	998
Tabelle 4-338: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score); Safinamid vs. Entacapon .....	1000
Tabelle 4-339: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1001
Tabelle 4-340: Operationalisierung von Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit.....	1002
Tabelle 4-341: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche .....	1004
Tabelle 4-342: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo ..	1006
Tabelle 4-343: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .	1007
Tabelle 4-344: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1008
Tabelle 4-345: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon	1010
Tabelle 4-346: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1011
Tabelle 4-347: Operationalisierung von Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit.....	1013
Tabelle 4-348: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	1015
Tabelle 4-349: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1017
Tabelle 4-350: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1018

Tabelle 4-351: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .	1018
Tabelle 4-352: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon .....	1022
Tabelle 4-353: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1023
Tabelle 4-354: Operationalisierung von Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) ...	1024
Tabelle 4-355: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) in RCT für indirekte Vergleiche .....	1025
Tabelle 4-356: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1027
Tabelle 4-357: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1028
Tabelle 4-358: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1028
Tabelle 4-359: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III); Safinamid vs. Entacapon.....	1031
Tabelle 4-360: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1032
Tabelle 4-361: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse ..	1033
Tabelle 4-362: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	1034
Tabelle 4-363: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1035
Tabelle 4-364: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1036
Tabelle 4-365: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse; Safinamid vs. Entacapon .....	1039
Tabelle 4-366: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1040
Tabelle 4-367: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	1041
Tabelle 4-368: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche .....	1042
Tabelle 4-369: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1043
Tabelle 4-370: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1044
Tabelle 4-371: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschte Ereignisse; Safinamid vs. Entacapon.....	1047

Tabelle 4-372: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1047
Tabelle 4-373: Operationalisierung von Endpunkt Abdominale Schmerzen.....	1048
Tabelle 4-374: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abdominale Schmerzen in RCT für indirekte Vergleiche.....	1049
Tabelle 4-375: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1050
Tabelle 4-376: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1051
Tabelle 4-377: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Abdominale Schmerzen; Safinamid vs. Entacapon .....	1055
Tabelle 4-378: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1056
Tabelle 4-379: Operationalisierung von Endpunkt Diarrhoe .....	1057
Tabelle 4-380: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Diarrhoe in RCT für indirekte Vergleiche .....	1058
Tabelle 4-381: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1059
Tabelle 4-382: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1060
Tabelle 4-383: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Diarrhoe; Safinamid vs. Entacapon .....	1062
Tabelle 4-384: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1063
Tabelle 4-385: Operationalisierung von Endpunkt Erbrechen.....	1064
Tabelle 4-386: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Erbrechen in RCT für indirekte Vergleiche .....	1065
Tabelle 4-387: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1066
Tabelle 4-388: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1067
Tabelle 4-389: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Erbrechen; Safinamid vs. Entacapon .....	1069
Tabelle 4-390: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1070
Tabelle 4-391: Operationalisierung von Endpunkt Übelkeit .....	1071
Tabelle 4-392: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Übelkeit in RCT für indirekte Vergleiche .....	1072
Tabelle 4-393: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1073

Tabelle 4-394: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1074
Tabelle 4-395: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Übelkeit; Safinamid vs. Entacapon .....	1076
Tabelle 4-396: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1077
Tabelle 4-397: Operationalisierung von Endpunkt Obstipation .....	1078
Tabelle 4-398: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Obstipation in RCT für indirekte Vergleiche .....	1079
Tabelle 4-399: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1080
Tabelle 4-400: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1081
Tabelle 4-401: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Obstipation; Safinamid vs. Entacapon .....	1083
Tabelle 4-402: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1084
Tabelle 4-403: Operationalisierung von Endpunkt Depression .....	1085
Tabelle 4-404: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depression in RCT für indirekte Vergleiche .....	1086
Tabelle 4-405: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1087
Tabelle 4-406: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1088
Tabelle 4-407: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Depression; Safinamid vs. Entacapon .....	1090
Tabelle 4-408: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1090
Tabelle 4-409: Operationalisierung von Endpunkt Halluzinationen.....	1091
Tabelle 4-410: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Halluzinationen in RCT für indirekte Vergleiche.....	1092
Tabelle 4-411: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1093
Tabelle 4-412: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1094
Tabelle 4-413: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Halluzinationen; Safinamid vs. Entacapon .....	1096
Tabelle 4-414: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1097
Tabelle 4-415: Operationalisierung von Endpunkt Schlaflosigkeit .....	1098

Tabelle 4-416: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflosigkeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	1099
Tabelle 4-417: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1100
Tabelle 4-418: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1101
Tabelle 4-419: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schlaflosigkeit; Safinamid vs. Entacapon .....	1103
Tabelle 4-420: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1104
Tabelle 4-421: Operationalisierung von Endpunkt Benommenheit.....	1105
Tabelle 4-422: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Benommenheit in RCT für indirekte Vergleiche.....	1105
Tabelle 4-423: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1106
Tabelle 4-424: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1107
Tabelle 4-425: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Benommenheit; Safinamid vs. Entacapon .....	1109
Tabelle 4-426: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1109
Tabelle 4-427: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie .....	1110
Tabelle 4-428: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie in RCT für indirekte Vergleiche .....	1111
Tabelle 4-429: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1112
Tabelle 4-430: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1113
Tabelle 4-431: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Dyskinesie; Safinamid vs. Entacapon .....	1116
Tabelle 4-432: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1117
Tabelle 4-433: Operationalisierung von Endpunkt Schwindel .....	1118
Tabelle 4-434: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwindel in RCT für indirekte Vergleiche .....	1119
Tabelle 4-435: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1120
Tabelle 4-436: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1121
Tabelle 4-437: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schwindel; Safinamid vs. Entacapon .....	1124

Tabelle 4-438: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1124
Tabelle 4-439: Operationalisierung von Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome.....	1125
Tabelle 4-440: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome in RCT für indirekte Vergleiche .....	1126
Tabelle 4-441: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1127
Tabelle 4-442: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1128
Tabelle 4-443: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome; Safinamid vs. Entacapon.....	1130
Tabelle 4-444: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1131
Tabelle 4-445: Operationalisierung von Endpunkt Stürze.....	1132
Tabelle 4-446: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stürze in RCT für indirekte Vergleiche .....	1133
Tabelle 4-447: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1134
Tabelle 4-448: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1135
Tabelle 4-449: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Stürze; Safinamid vs. Entacapon .....	1138
Tabelle 4-450: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1139
Tabelle 4-451: Operationalisierung von Endpunkt Rückenschmerzen.....	1140
Tabelle 4-452: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Rückenschmerzen in RCT für indirekte Vergleiche.....	1141
Tabelle 4-453: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1142
Tabelle 4-454: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1143
Tabelle 4-455: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Rückenschmerzen; Safinamid vs. Entacapon .....	1145
Tabelle 4-456: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1145
Tabelle 4-457: Operationalisierung von Endpunkt Müdigkeit .....	1146
Tabelle 4-458: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Müdigkeit in RCT für indirekte Vergleiche .....	1147
Tabelle 4-459: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1148



Tabelle 4-460: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1149
Tabelle 4-461: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Müdigkeit; Safinamid vs. Entacapon .....	1152
Tabelle 4-462: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1153
Tabelle 4-463: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen .....	1154
Tabelle 4-464: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen in RCT für indirekte Vergleiche .....	1155
Tabelle 4-465: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1156
Tabelle 4-466: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1157
Tabelle 4-467: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schmerzen; Safinamid vs. Entacapon .....	1158
Tabelle 4-468: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1159
Tabelle 4-469: Operationalisierung von Endpunkt Dyspnoe.....	1160
Tabelle 4-470: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyspnoe in RCT für indirekte Vergleiche .....	1160
Tabelle 4-471: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1161
Tabelle 4-472: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1162
Tabelle 4-473: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Dyspnoe; Safinamid vs. Entacapon .....	1164
Tabelle 4-474: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1164
Tabelle 4-475: Operationalisierung von Endpunkt Vertigo.....	1165
Tabelle 4-476: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vertigo in RCT für indirekte Vergleiche .....	1166
Tabelle 4-477: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1167
Tabelle 4-478: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1168
Tabelle 4-479: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Vertigo; Safinamid vs. Entacapon .....	1170
Tabelle 4-480: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1170
Tabelle 4-481: Operationalisierung von Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung.....	1171

Tabelle 4-482: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung in RCT für indirekte Vergleiche.....	1172
Tabelle 4-483: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1173
Tabelle 4-484: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1174
Tabelle 4-485: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung; Safinamid vs. Entacapon .....	1176
Tabelle 4-486: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1177
Tabelle 4-487: Operationalisierung von Endpunkt Abnormale Urinanalyse.....	1178
Tabelle 4-488: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abnormale Urinanalyse in RCT für indirekte Vergleiche .....	1179
Tabelle 4-489: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1180
Tabelle 4-490: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1180
Tabelle 4-491: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Abnormale Urinanalyse; Safinamid vs. Entacapon.....	1182
Tabelle 4-492: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	1184
Tabelle 4-493: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1184
Tabelle 4-494: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	1185
Tabelle 4-495: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	1187
Tabelle 4-496: Zusammenfassung der Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich .	1189
Tabelle 4-497: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	1199
Tabelle 4-498: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	1203
Tabelle 4-499: Datenquellen .....	1206
Tabelle 4-500 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 016 .....	1282
Tabelle 4-501 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 018 .....	1300
Tabelle 4-502 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SETTLE.....	1313
Tabelle 4-503 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSG [30].....	1327
Tabelle 4-504 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSG [32] .....	1335
Tabelle 4-505 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NSG [33] .....	1342
Tabelle 4-506 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UK-IESG [31] .....	1348
Tabelle 4-507 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 016.....	1357

Tabelle 4-508 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 018 .....	1400
Tabelle 4-509 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SETTLE.....	1444
Tabelle 4-510 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSG (Celomen) .....	1488
Tabelle 4-511 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSG (SEESAW) .....	1511
Tabelle 4-512 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NSG (NOMECOMT) .....	1532
Tabelle 4-513 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UK-IESG (UK-Irish Entecapone Study) .....	1551

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid .....	111
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	213
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	236
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Abbildung 4-28: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	272
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	276
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	279
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Abbildung 4-39: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	287
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	290
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	297
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	301
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	305
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	316
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	323
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	326
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	329
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	332
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo..	336
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	339
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	342
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	345
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	349
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	352

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	355
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	358
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	362
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	365
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	368
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	371
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	384
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.	387
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	390
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	393
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	397
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	400
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	403
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	406
Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	410
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	413
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	416

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	419
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	423
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	426
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	429
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	432
Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	436
Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	439
Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	442
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	445
Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	449
Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	452
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	455
Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	458
Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	462
Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	465
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	468
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	471
Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	484
Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	485
Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	486



Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	487
Abbildung 4-102: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	488
Abbildung 4-103: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	489
Abbildung 4-104: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	490
Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	491
Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	492
Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	504
Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	505
Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo ....	506
Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	507
Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	508
Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	509
Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	510
Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	511
Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	512
Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	524
Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	525

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	526
Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	527
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	528
Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	529
Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	530
Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	531
Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	532
Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	546
Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	547
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo..	548
Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	549
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	550
Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	551
Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	552
Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo ....	553
Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	554

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	561
Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	564
Abbildung 4-136: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	567
Abbildung 4-137: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	570
Abbildung 4-138: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	574
Abbildung 4-139: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	577
Abbildung 4-140: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	580
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	583
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	595
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	598
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	601
Abbildung 4-148: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	604
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	608
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	611
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	614
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	617
Abbildung 4-153: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	621
Abbildung 4-154: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	624
Abbildung 4-155: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	627
Abbildung 4-156: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	630

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	634
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	637
Abbildung 4-159: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	640
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	643
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	647
Abbildung 4-162: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	650
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	653
Abbildung 4-164: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	656
Abbildung 4-165: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	660
Abbildung 4-166: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	663
Abbildung 4-167: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	666
Abbildung 4-168: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	669
Abbildung 4-169: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	673
Abbildung 4-170: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	676
Abbildung 4-171: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	679
Abbildung 4-172: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	682
Abbildung 4-173: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	686
Abbildung 4-174: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	689
Abbildung 4-175: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	692
Abbildung 4-176: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	695

Abbildung 4-177: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	699
Abbildung 4-178: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	702
Abbildung 4-179: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	705
Abbildung 4-180: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	708
Abbildung 4-181: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	712
Abbildung 4-182: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	715
Abbildung 4-183: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	718
Abbildung 4-184: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	721
Abbildung 4-185: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	725
Abbildung 4-186: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	728
Abbildung 4-187: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	731
Abbildung 4-188: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	734
Abbildung 4-189: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	738
Abbildung 4-190: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	741
Abbildung 4-191: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	744
Abbildung 4-192: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	747
Abbildung 4-193: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	751
Abbildung 4-194: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	754
Abbildung 4-195: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	757
Abbildung 4-196: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	760

Abbildung 4-197: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	764
Abbildung 4-198: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	767
Abbildung 4-199: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	770
Abbildung 4-200: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	773
Abbildung 4-201: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	777
Abbildung 4-202: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	780
Abbildung 4-203: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	783
Abbildung 4-204: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	786
Abbildung 4-205: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	790
Abbildung 4-206: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	793
Abbildung 4-207: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	796
Abbildung 4-208: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	799
Abbildung 4-209: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	803
Abbildung 4-210: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	806
Abbildung 4-211: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	809
Abbildung 4-212: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	812
Abbildung 4-213: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	816
Abbildung 4-214: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	819
Abbildung 4-215: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	822
Abbildung 4-216: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	825

Abbildung 4-217: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	829
Abbildung 4-218: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	832
Abbildung 4-219: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	835
Abbildung 4-220: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	838
Abbildung 4-221: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	842
Abbildung 4-222: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	845
Abbildung 4-223: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	848
Abbildung 4-224: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	851
Abbildung 4-225: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	855
Abbildung 4-226: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	858
Abbildung 4-227: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	861
Abbildung 4-228: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	864
Abbildung 4-229: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	868
Abbildung 4-230: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	871
Abbildung 4-231: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	874
Abbildung 4-232: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	877
Abbildung 4-233: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	881
Abbildung 4-234: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	884
Abbildung 4-235: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo.....	887
Abbildung 4-236: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo .....	890

Abbildung 4-241: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT Entacapon .....	927
Abbildung 4-242: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	968
Abbildung 4-243: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	968
Abbildung 4-244: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	969
Abbildung 4-245: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	979
Abbildung 4-246: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	979
Abbildung 4-247: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	980
Abbildung 4-248: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	989
Abbildung 4-249: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	990
Abbildung 4-250: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	990
Abbildung 4-251: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	999
Abbildung 4-252: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	999
Abbildung 4-253: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1000
Abbildung 4-254: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1009
Abbildung 4-255: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1009
Abbildung 4-256: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1010
Abbildung 4-257: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1019
Abbildung 4-258: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1021



Abbildung 4-248: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1021
Abbildung 4-260: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1029
Abbildung 4-261: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1030
Abbildung 4-262: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1030
Abbildung 4-263: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1037
Abbildung 4-264: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1038
Abbildung 4-265: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1045
Abbildung 4-266: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1046
Abbildung 4-267: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1052
Abbildung 4-268: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1053
Abbildung 4-269: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1054
Abbildung 4-270: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1061
Abbildung 4-271: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1062
Abbildung 4-272: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1068
Abbildung 4-273: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1068
Abbildung 4-274: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1075
Abbildung 4-275: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1076
Abbildung 4-276: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1082
Abbildung 4-277: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1083
Abbildung 4-278: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1089

Abbildung 4-279: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1095
Abbildung 4-280: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1096
Abbildung 4-281: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1102
Abbildung 4-282: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1103
Abbildung 4-283: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1108
Abbildung 4-284: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1114
Abbildung 4-39: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1114
Abbildung 4-285: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1115
Abbildung 4-286: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1122
Abbildung 4-287: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1123
Abbildung 4-288: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1129
Abbildung 4-289: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1129
Abbildung 4-290: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1136
Abbildung 4-291: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo.....	1137
Abbildung 4-292: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1144
Abbildung 4-293: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1150
Abbildung 4-294: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1151
Abbildung 4-295: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1158
Abbildung 4-296: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1163
Abbildung 4-297: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1169

Abbildung 4-298: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo .....	1175
Abbildung 4-299: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo.....	1175
Abbildung 4-300: Meta-Analyse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo .....	1182
Abbildung 4-301: Patientenflussdiagramm Studie 016 .....	1299
Abbildung 4-302: Patientenflussdiagramm Studie 018 .....	1312
Abbildung 4-303: Patientenflussdiagramm Studie SETTLE .....	1326
Abbildung 4-304: Patientenflussdiagramm Studie CSG [30] .....	1334
Abbildung 4-305: Patientenflussdiagramm Studie PSG [32] .....	1341
Abbildung 4-306: Patientenflussdiagramm Studie NSG [33].....	1347
Abbildung 4-307: Patientenflussdiagramm Studie UK-IESG [31].....	1355

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADL	Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ca.	circa
CGI-C	Clinical Global Impression – Change from Baseline
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CSG	Celomen Study Group
DDC-Hemmer	Decarboxylase-Hemmer
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRS	Dyskinesia Rating Scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> edition
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQol 5D
ESS	Epworth Schläfrigkeits-Skala
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GRID-HAMD-17	Grid version of Hamilton rating scale for depression (17-item scale)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B Oberflächen Antigen)
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat

IVRS	Interactive Voice Response System (Interaktives Sprachdialogsystem)
kg	Kilogramm
L-Dopa	Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute(n)
mITT	Modified Intention To Treat
mm	Millimeter
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures oder Mixed Linear Model REML repeated measures model
MMSE	Mini-Mental State Examination
msec	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number / Anzahl
N	Number / Anzahl
NSG	Nomecomt Study Group
OC	Observed Cases
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PK	Parkinson-Krankheit
PRESTO	Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of „Off“-Studie
PSG	Parkinson Study Group
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RDO	Retrieved Dropout
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SOC	System Organ Class
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK-IESG	UK-Irish Entacapone Study Group
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
USA	United States of America
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

#### 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**

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Safinamid (XADAGO®) im zugelassenen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

„XADAGO® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.“

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Zusatztherapie mit einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer. Hierzu wird der Wirkstoff Entacapon verwendet.

##### **Datenquellen**

Für die Ermittlung des Nutzens von Safinamid wurden drei zulassungsrelevante Phase III-Studien 016, 018 und SETTLE herangezogen. Bei den Studien 016 und SETTLE handelt es sich um doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen und insgesamt 1218 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen. In Studie 016 wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50 mg, 100 mg oder Placebo). In der SETTLE-Studie waren es 549 Patienten, die im Verhältnis 1: 1 in die zwei Studienarme (Safinamid 50-100 mg/Tag versus Placebo) randomisiert wurden.

Studie 018 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, 18 monatige Erweiterungsstudie der Studie 016. In dieser Langzeitstudie mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten (102 Wochen) konnten alle Patienten, die die Studie 016 beendeten, teilnehmen. 544 Patienten waren im Verhältnis 1:1:1 den 3 Armen (Safinamid 50 mg, 100 mg oder Placebo) zugeteilt.

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den indirekten Vergleich konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zwei Safinamid-Studien (016, SETTLE) und vier Entacapon-Studien (CSG, PSG, NSG, UK-IESG) identifiziert werden.

Die vier selektierten Entacapon-Studien sind doppelblinde, placebokontrollierte und randomisierte Studien mit einem zu den Safinamid-Studien vergleichbaren Studienzeitraum von 24 Wochen bzw. 6 Monaten. Ein-/Ausschlusskriterien für Studien



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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der durch den G-BA in dieser Vorlage vorgegebenen Kriterien bezüglich der Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-F) sowie auf Basis des Designs und der verwendeten Methodik der eingeschlossenen Studien (Anhang 4-E).

Für Safinamid wurde neben den Analysen auf Studienebene für alle Endpunkte eine Meta-Analyse durchgeführt, die die zwei Studien 016 und SETTLE einbezog.

Für Safinamid und die ZVT Entacapon liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Somit wurde für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon ein indirekter Vergleich durchgeführt.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Safinamid 50-100 mg/Tag ist im indirekten Vergleich zu Entacapon (400 bis 2000 mg/Tag) über 24 Wochen für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen belegbar:

- Signifikant geringeres Risiko für Diarrhoe bei Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,25 [0,10; 0,65]

Diarrhoe stellt in der Behandlung der Parkinson-Krankheit ein unerwünschtes Ereignis dar, das insbesondere bei der Therapie mit L-Dopa und COMT-Hemmern eine typische Nebenwirkung darstellt und häufig bis sehr häufig auftritt und ein Hauptgrund für eine schlechte Behandlungstreue oder vorzeitigem Therapieabbruch ist. Unter der Behandlung mit Safinamid wurde gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Durchfall im indirekten Vergleich festgestellt.

- Signifikant geringeres Risiko für Dyspnoe von Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,08 [0,01; 0,72]

Dyspnoe tritt häufig bei der Verabreichung von L-Dopa in Kombination mit Carbidopa und Entacapon auf und stellt somit ein häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der Parkinson-Krankheit dar. Im indirekten Vergleich kann für Safinamid gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Dyspnoe nachgewiesen werden.

- Signifikant geringeres Risiko für Übelkeit bei Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,50 [0,26; 0,97]

Übelkeit stellt in der Behandlung der Parkinson-Krankheit ein häufig bis sehr häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis dar, das insbesondere bei der Verabreichung von L-Dopa, COMT-Hemmern als auch MAO-B-Hemmern auftritt und das die Lebensqualität und Behandlungstreue maßgeblich beeinflusst. Unter der Behandlung mit Safinamid wurde gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Übelkeit festgestellt.

Für folgende Endpunkte konnte für Safinamid 50-100 mg/Tag ein nicht-signifikant geringeres Risiko gegenüber Entacapon gezeigt werden für:

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

RR: 0,62 [0,32; 1,20]

Therapieabbrüche aufgrund UE: Als Folge der verminderten Auftretenshäufigkeit von belastenden Nebenwirkungen konnte im indirekten Vergleich festgestellt werden, dass unter Safinamid Therapieabbrüche weniger häufig vorkommen als bei Entacapon

- Erbrechen

RR: 0,17 [0,03; 1,06]

Erbrechen tritt häufig bis sehr häufig bei der Verabreichung von Entacapon auf und stellt somit ein häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der Parkinson-Krankheit dar. Im indirekten Vergleich zeigte Safinamid gegenüber Entacapon eine ausgeprägte Reduktion des Risikos für Erbrechen (statistisch nicht-signifikant).

- Schwindel

RR: 0,51 [0,24; 1,08]

Schwindel ist ein nicht-motorisches Symptom das häufig bei der Therapie mit MAO-B-Hemmern auftritt. Im indirekten Vergleich zeigte Safinamid gegenüber Entacapon eine ausgeprägte Reduktion des Risikos für Schwindel (statistisch nicht-signifikant).

- Rückenschmerzen

RR: 0,38 [0,08; 1,89]

- Abnormale Urinanalyse

RR: 0,05 [0,00; 1,15]

Eine Verfärbung des Urins tritt unter einer Behandlung mit Entacapon sehr häufig auf. Die Verfärbung des Urins ist zwar nicht gefährlich, dennoch beunruhigt dies die Patienten und beeinträchtigt ihr Wohlbefinden. Der indirekte Vergleich zeigte auf, dass unter Safinamid wesentlich weniger häufig eine Urinverfärbung zu beobachten ist als bei Entacapon (statistisch nicht-signifikant).

- Schmerzen

RR: 0,23 [0,04; 1,18]

Schmerz ist ein bedeutendes nicht-motorisches Symptom der Parkinson-Krankheit, dessen Prävalenz auf 30-83% geschätzt wird. Da die Schmerzintensität indirekt mit der Wirksamkeit dopaminerger Medikation korreliert, ist die Optimierung der Parkinson-Therapie daher ein erster Schritt zur Behandlung des Schmerzes aufgrund PK. Das Risiko an für Schmerzen ist bei Safinamid wesentlich, aber statistisch nicht signifikant, geringer als bei Entacapon.

- Obstipation

RR: 0,52 [0,19; 1,41]

#### Vergleichbare Wirksamkeit von Safinamid und Entacapon

Für folgende Endpunkte konnte für Safinamid 50-100 mg/Tag eine nicht-signifikant verschiedene Wirksamkeit zu Entacapon gezeigt werden:

#### Endpunkte Veränderung der gesamten „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien) sowie Veränderung des Anteils der „on“-Zeit

Veränderung der „on“-Zeit ohne Dyskinesien und mit geringfügigen Dyskinesien war primärer Endpunkt in den Studien 016 und SETTLE. Unter Behandlung mit Safinamid war ein statistisch signifikanter Anstieg der „on“-Zeit im Vergleich zu Placebo zu beobachten.

Im indirekten Vergleich mit Entacapon wurde der Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien) verwendet, um die Vergleichbarkeit zu den für Entacapon publizierten Ergebnissen zu ermöglichen. Dabei hat Safinamid gegenüber Entacapon für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit keine signifikante Zu- / oder Abnahme gezeigt, was darauf hindeutet, dass die Wirksamkeit von Safinamid vergleichbar mit derjenigen von Entacapon ist. Die Veränderung des Anteils der „on“-Zeit war für Safinamid ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen von Entacapon.

#### Endpunkte Veränderung der „off“-Zeit

Die „off“-Zeit ist für Patienten mit PK eine große Bürde und führt zu einer maßgeblichen Beeinflussung der Lebensqualität.

Im indirekten Vergleich konnte gezeigt werden, dass Safinamid eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich Verminderung der „off“-Zeit aufweist wie Entacapon.

#### Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit

Aktivitäten des täglichen Lebens ist eine der vier Domänen, die mittels UPDRS zur Beurteilung des parkinsonspezifischen Krankheitsverlaufs gemessen werden. Für den Patienten haben Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einen Einfluss auf die Lebensqualität.

Die Behandlung mit Safinamid führte zu einer vergleichbaren Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wie bei einer Behandlung mit Entacapon.

#### Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit

Die Motorik (UPDRS Teil III Score) ist eine der vier Domänen, die mittels UPDRS zur Beurteilung des parkinsonspezifischen Krankheitsverlaufs gemessen werden. Für den Patienten haben Einschränkungen der Motorik einen Einfluss auf die Lebensqualität.

Die Behandlung mit Safinamid führte zu einer vergleichbaren Verbesserung der Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wie bei einer Behandlung mit Entacapon.

### **Ausmaß des Zusatznutzens von Safinamid versus Entacapon auf Endpunktebene**

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Safinamid vs. Entacapon Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>		
Veränderung der gesamten „on“-Zeit	SMD: -0,06 [-0,27; 0,15]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	SMD: -0,03 [-0,24; 0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit	SMD: -0,00 [-0,21; 0,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)	SMD: 0,07 [-0,16; 0,30]	Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score)	SMD: 0,06 [-0,14; 0,26]	Zusatznutzen nicht belegt

während der „on“-Zeit		
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	SMD: 0,10 [-0,11; 0,31]	Zusatznutzen nicht belegt
Komplikationen während der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III)	Basierend auf der PSG-Studie SMD: 0,19 [-0,14; 0,52] Basierend auf der NSG-Studie SMD: -0,03 [-0,38; 0,32] Basierend auf der UK-IESG-Studie SMD: -0,27 [-0,67; 0,13]	Zusatznutzen nicht belegt
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitiver Status (MMSE)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität (PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Schmerzen (Subskala 37 bis 39 des PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Depressionen (GRID-HAMD-17)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Lebensqualität (EQ-5D)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,82 [0,72; 0,94]  Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,94 [0,87; 1,02]  Basierend auf UK-IESG-Studie RR: 0,89 [0,77; 1,03]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,62 [0,32; 1,20]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abdominale Schmerzen	Basierend auf der Studie 016	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere

	RR: 1,41 [0,44; 4,58]  Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 0,11 [0,01; 0,99]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Diarrhoe	RR: 0,25 [0,10; 0,65]  Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erbrechen	RR: 0,17 [0,03; 1,06]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	RR: 0,50 [0,26; 0,97]  Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Obstipation	RR: 0,52 [0,19; 1,41]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Depression	RR: 0,55 [0,15; 1,97]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Halluzinationen	RR: 0,88 [0,30; 2,57]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schlaflosigkeit	RR: 1,10 [0,37; 3,24]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Benommenheit	RR: 0,10 [0,01; 1,95]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyskinesie	Basierend auf den Studien 016 und CSG  RR: 0,97 [0,62; 1,53]  Basierend auf den Studien SETTLE und CSG  RR: 1,95 [0,98; 3,86]  Basierend auf den Studien 016 und PSG  RR: 0,77 [0,51; 1,17]  Basierend auf den Studien	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

	<p>SETTLE und PSG</p> <p>RR: 1,55 [0,80; 3,00]</p> <p>Basierend auf den Studien 016 und NSG</p> <p>RR: 0,34 [0,11; 1,00]</p> <p>Basierend auf den Studien SETTLE und NSG</p> <p>RR: 0,67 [0,20; 2,25]</p> <p>Basierend auf den Studien 016 und UK-IESG</p> <p>RR: 0,51 [0,23; 1,13]</p> <p>Basierend auf den Studien SETTLE und UK-IESG</p> <p>RR: 1,03 [0,40; 2,63]</p>	
Schwindel	RR: 0,51 [0,24; 1,08]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Verschlechterung der Parkinson-Symptome	RR: 0,86 [0,50; 1,47]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Stürze	<p>Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,75 [0,32; 1,76]</p> <p>Basierend auf der UK-IESG-Studie RR: 2,09 [0,74; 5,89]</p>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Rückenschmerzen	RR: 0,38 [0,08; 1,89]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Müdigkeit	<p>Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,16 [0,02; 1,40]</p> <p>Basierend auf der UK-IESG-Studie RR: 1,08 [0,25; 4,62]</p>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schmerzen	RR: 0,23 [0,04; 1,18]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyspnoe	<p>RR: 0,08 [0,01; 0,72]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <p>Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</p>

Vertigo	RR: 3,85 [0,63; 23,53]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Grippeähnliche Erkrankung	Basierend auf der Studie 016 RR: 0,40 [0,07; 2,17]  Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 6,66 [0,28; 159,50]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abnormale Urinanalyse	RR: 0,05 [0,00; 1,15]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p><sup>a</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p><sup>b</sup> Einschätzung zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)</p>		

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Safinamid ist ein Alpha-Aminoamid-Derivat und innerhalb dieser Klasse das erste Molekül, das als Zusatztherapie zu L-Dopa bei Parkinson-Patienten indiziert ist. Safinamid ist mit keinem anderen Parkinson-Medikament strukturell verwandt und verfügt sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus.

Der Nutzen von Safinamid konnte in drei Phase III-Studien 016, 018 und SETTLE gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Bei Studie 018 handelt es sich um die erste zulassungsrelevante, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von zwei Jahren, die eine langfristige Aufrechterhaltung der Wirkung auf motorische Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zeigt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 anhand einer umfangreichen Liste von patientenrelevanten Endpunkten untermauert, besteht der Nutzen von Safinamid gegenüber Placebo in der Wirkung sowohl auf motorische Komplikationen als auch auf nicht-motorische Symptome. Safinamid verringerte motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesie) und erreichte eine Langzeit-Wirkung auf Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) über 2 Jahre. Safinamid verbesserte Auftreten und Schweregrad von Dyskinesien und induzierte andererseits keine Dyskinesien bei Patienten ohne Symptome. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Safinamid Schmerzen reduziert, eine positive Wirkung auf die Stimmung erzielt sowie die Lebensqualität verbessert.

Im indirekten Vergleich präsentierte sich die Behandlung mit 50-100 mg Safinamid/Tag über 24 Wochen zu Entacapon (400 bis 2000 mg/Tag) mit folgenden Ergebnissen:

- Signifikant geringeres Risiko für Durchfall, Dyspnoe und Übelkeit



- Nicht-signifikante Verminderung des Risikos für verschiedene Krankheits- und behandlungsrelevante Nebenwirkungen
- Vergleichbare Wirksamkeit zu Entacapon bei Veränderung der gesamten „on“-Zeit, Anteil der „on“-Zeit, „off“-Zeit, UPDRS I, II, III und I bis III.

In der Gesamtschau ergibt sich für Safinamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Safinamid (XADAGO<sup>®</sup>) im zugelassenen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

„XADAGO<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.“

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Zusatztherapie mit einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer. Hierzu wird der Wirkstoff Entacapon verwendet.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der in der Indikation idiopathischer PK patientenrelevanten Endpunkte (siehe 4.2.2) und anhand randomisierter kontrollierter Studien sowie mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

#### **Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safinamid)**

##### **Patientenpopulation**

Es wurden Studien mit der gemäß Zulassung zur Behandlung mit Safinamid in Frage kommenden Patientenpopulation berücksichtigt:

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen.

##### **Intervention**

Für die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen Safinamid gemäß der Zulassung verabreicht wurde:

Dosis von 50 mg bis 100 mg Safinamid pro Tag.

##### **Vergleichstherapie**

Der pU stimmt der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA unter anderem vorgeschlagene Zusatztherapie mit einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer und verwendet hierzu den Wirkstoff Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid. Eine Begründung zur Wahl der zVT findet sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1.2).

Es wurden deshalb Studien eingeschlossen, die sich für einen direkten oder indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon eignen:

- 1) Vergleichstherapie zur Darstellung des Zusatznutzens:  
Entacapon (vom G-BA bestätigte zVT)
- 2) Vergleichstherapie zur Darstellung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche:  
Placebo bzw. andere Brückenkomparatoren

## **Endpunkte**

Folgende Endpunkte wurden zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele herangezogen (mindestens einer dieser Endpunkte musste in der Studie untersucht worden sein):

### Mortalität

- Gesamtmortalität

### Krankheitsbedingte Morbidität

- Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)
- Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien)
- Veränderung des Anteils der „on“-Zeit
- Veränderung der „off“-Zeit
- Veränderung der „off“-Zeit“ nach morgendlicher L-Dopa Dosis
- Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit
- Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit
- Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)
- UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)
- UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)
- Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit
- Kognitiver Status (MMSE)
- Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)
- Depressionen (GRID-HAMD-17)

### Lebensqualität

- Lebensqualität (PDQ-39)
- Lebensqualität (EQ-5D)

### Therapiebedingte Morbidität (Unerwünschte Ereignisse)

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Organspezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation)
  - Psychiatrische Erkrankungen (Psychiatrische Erkrankungen, Depression, Halluzination, Schlaflosigkeit)
  - Erkrankungen des Nervensystems (Benommenheit, Dyskinesie, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson Symptome)
  - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Stürze)
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Rückenschmerzen)
  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Müdigkeit, Schmerz)
  - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Dyspnoe)
  - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Vertigo)
  - Allgemein (Grippeähnliche Erkrankung, abnormale Urinanalyse)

### **Studientyp**

Randomisierte kontrollierte Studien sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention [1,2]. Für die oben genannten Endpunkte ist eine Bewertung im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung RCTs herangezogen wurden.

### **Studiendauer**

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

## Publikationstyp

Um eine vollständige Darstellung der Ergebnisse und die Bewertung der Studienergebnisse zu ermöglichen, wurden nur Studienberichte oder Vollpublikationen berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen.

## Sprache

Bezüglich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Safinamid

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>E1</b>	<b>Population</b> Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Präparaten im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen.	<b>Nicht E1</b>	-
<b>E2</b>	<b>Intervention</b> Safinamid 50 mg bis 100 mg pro Tag	<b>Nicht E2</b>	abweichende Dosierungen
<b>E3</b>	<b>Vergleichstherapie</b> Es wurden Studien eingeschlossen, die sich für einen direkten oder indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon eignen: 1) Vergleichstherapie zur Darstellung des Zusatznutzens: Entacapon (vom G-BA bestätigte zVT) 2) Vergleichstherapie zur Darstellung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche: Placebo bzw. andere Brückenkomparatoren	<b>Nicht E3</b>	-
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b> Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <u>Mortalität</u> • Gesamtmortalität <u>Krankheitsbedingte Morbidität</u> • Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) • Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien) • Veränderung des Anteils der „on“-Zeit • Veränderung der „off“-Zeit • Veränderung der „off“-Zeit“ nach morgendlicher L-Dopa Dosis • Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung	<b>Nicht E4</b>	-

	<p>(UPDRS Teil I Score)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit</li> <li>• Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit</li> <li>• Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)</li> <li>• UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)</li> <li>• Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit</li> <li>• Kognitiver Status (MMSE)</li> <li>• Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)</li> <li>• Depressionen (GRID-HAMD-17)</li> </ul> <p><u>Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität (PDQ-39)</li> <li>• Lebensqualität (EQ-5D)</li> </ul> <p><u>Therapiebedingte Morbidität (Unerwünschte Ereignisse)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Organspezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation)</li> <li>○ Psychiatrische Erkrankungen (Psychiatrische Erkrankungen, Depression, Halluzination, Schlaflosigkeit)</li> <li>○ Erkrankungen des Nervensystems (Benommenheit, Dyskinesie, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson Symptome)</li> <li>○ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Stürze)</li> <li>○ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Rückenschmerzen)</li> <li>○ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Müdigkeit, Schmerz)</li> <li>○ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Dyspnoe)</li> <li>○ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Vertigo)</li> <li>○ Allgemein (Grippeähnliche Erkrankung, abnormale Urinanalyse)</li> </ul> </li> </ul>		
<b>E5</b>	<b>Studientyp</b> RCTs	<b>Nicht E5</b>	-
<b>E6</b>	<b>Studiendauer</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E6</b>	-

<b>E7</b>	<b>Publikationstyp</b> Volltext-Publikation, Studienbericht, Studienregister	<b>Nicht E7</b>	-
<b>E8</b>	<b>Sprache</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E8</b>	-
		<b>A1</b>	Duplikat
		<b>A2</b>	Konferenzabstracts (wenn Studienbericht vorlag)
A=Ausschlusskriterium; E=Einschlusskriterium; RCT=randomisierte kontrollierte Studie			

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie mit Safinamid versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon kamen die in Tabelle 4-2 dargestellten Selektionskriterien zur Anwendung, um geeignete Studien für einen indirekten Vergleich mit Entacapon zu identifizieren.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT Entacapon

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>E1</b>	<b>Population</b> Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Präparaten im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen.	<b>Nicht E1</b>	-
<b>E2</b>	<b>Intervention</b> Entacapon in einer Dosierung gemäß Zulassung: 200 mg (empfohlene Höchstdosis 200 mg zehnmal täglich, d.h. 2.000 mg/Tag)	<b>Nicht E2</b>	abweichende Dosierungen
<b>E3</b>	<b>Vergleichstherapie</b> Placebo (Es wurden Studien eingeschlossen, die sich für einen indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon eignen. Da Safinamid in der Fragestellung des vorliegenden Dossiers nur gegen Placebo verglichen wurde, wurde der Komparator von Entacapon auf Placebo eingegrenzt)	<b>Nicht E3</b>	-
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b> Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <u>Mortalität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul> <u>Krankheitsbedingte Morbidität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesamten „on“-Zeit</li> <li>• Veränderung des Anteils der „on“-Zeit</li> <li>• Veränderung der „off“-Zeit</li> <li>• Veränderung der „off“-Zeit“ nach morgendlicher L-Dopa Dosis</li> </ul>	<b>Nicht E4</b>	-



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)</li> <li>• Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit</li> <li>• Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit</li> <li>• Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)</li> <li>• UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)</li> <li>• Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit</li> <li>• Kognitiver Status (MMSE)</li> <li>• Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)</li> <li>• Depressionen (GRID-HAMD-17)</li> </ul> <p><u>Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität (PDQ-39)</li> <li>• Lebensqualität (EQ-5D)</li> </ul> <p><u>Therapiebedingte Morbidität (Unerwünschte Ereignisse)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Organspezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation)</li> <li>○ Psychiatrische Erkrankungen (Psychiatrische Erkrankungen, Depression, Halluzination, Schlaflosigkeit)</li> <li>○ Erkrankungen des Nervensystems (Benommenheit, Dyskinesie, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson Symptome)</li> <li>○ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Stürze)</li> <li>○ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Rückenschmerzen)</li> <li>○ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Müdigkeit, Schmerz)</li> <li>○ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Dyspnoe)</li> <li>○ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Vertigo)</li> <li>○ Allgemein (Grippeähnliche Erkrankung, abnormale Urinanalyse)</li> </ul> </li> </ul>		
<b>E5</b>	<b>Studientyp</b> RCTs	<b>Nicht E5</b>	-
<b>E6</b>	<b>Beobachtungsdauer</b> 24 oder 102 Wochen	<b>Nicht E6</b>	-

	(Beobachtungsdauer der Entacapon-Studien entspricht der Beobachtungsdauer der Safinamid-Studien für die in E1 aufgeführte Patientenpopulation)		
<b>E7</b>	<b>Publikationstyp</b> Volltext-Publikation, Studienbericht, Studienregister	<b>Nicht E7</b>	-
<b>E8</b>	<b>Sprache</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E8</b>	-
		<b>A1</b>	Duplikat
		<b>A2</b>	Konferenzabstracts (wenn Volltext-Publikation zur Studie vorlag und Abstract keine zusätzlichen relevanten Ergebnisse zur Volltext-Publikation lieferte)
A=Ausschlusskriterium; E=Einschlusskriterium; RCT=randomisierte kontrollierte Studie			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden folgende bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Recherche nach RCT mit Safinamid, erfolgt am 25. Februar 2015
- Recherche nach RCT mit der zVT Entacapon für indirekte Vergleiche, erste Recherche erfolgt am 28. Oktober 2014, Aktualisierungsrecherche am 2. März 2015

Die bibliografischen Recherchen wurden über die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit der Kommandosprache Classic Search durchgeführt.

Die folgenden Datenbanken wurden bei den Recherchen genutzt:

- MEDLINE
- EMBASE
- EMBASE Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Jede Datenbank wurde separat mit einer individuell angepassten Suchstrategie durchsucht. In der Datenbank EMBASE wurde der validierte Filter nach Wong 2006 [3] eingesetzt, um den Studientyp auf randomisierte, kontrollierte Studien zu limitieren. In den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und in EMBASE Alert wurde auf

die Verwendung eines Filters zur Einschränkung hinsichtlich des Studientyps verzichtet. Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind für Safinamid im Abschnitt 4.3.1.1.2 und für Entcapon im Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für das vorliegende Dossier wurden folgende Recherchen in Studienregistern durchgeführt:

- Recherche nach RCT mit Safinamid, erfolgt am 18. März 2015
- Recherche nach RCT mit der zVT Entacapon für indirekte Vergleiche, erfolgt vom 16. bis 17. Februar 2015

Es wurden jeweils 4 Studienregister für die Suche genutzt:

- Clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Dabei wurde jedes Studienregister mit einer individuell angepassten Suchstrategie durchsucht. Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Recherchen in den Studienregistern sind für Safinamid im Abschnitt 4.3.1.1.3 und für Entacapon im Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Der Selektionsprozess wurde anhand der in Kapitel 4.2.2 (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) prädefinierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung durchgeführt.

Zunächst wurden die aus der bibliografischen Literaturrecherche resultierenden Titel / Abstracts nach den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet, um jene auszuschließen, die für die Fragestellung eindeutig nicht relevant sind. Daraufhin wurde für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen anhand der Volltexte wiederum auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien die endgültige Auswahl getroffen.

Sekundärpublikationen (systematische Reviews, Meta-Analysen, gepoolte Analysen und Reviews mit bibliografischer Suche in Datenbanken wie Medline) wurden nur bei der Volltextsuchung eingeschlossen, um deren Referenzlisten auf weitere potenziell relevante Primärstudien (RCTs) zu überprüfen.

Konferenzabstracts wurden bei der Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Safinamid erst nach Überprüfung auf Vorliegen eines Studienberichts zur Studie ausgeschlossen. Bei der Selektion relevanter Studien mit der zVT Entacapon, die sich für die Durchführung indirekter Vergleiche eignen, wurden Konferenzabstracts nur ausgeschlossen, wenn eine Volltext-Publikation zur Studie vorlag und das Abstract keine zusätzlichen relevanten Ergebnisse zur Volltext-Publikation lieferte.

Die aus der Suche in Studienregistern resultierenden Treffer wurden anhand der Registereinträge auf Basis der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die Selektion der Studien aus den Ergebnissen der Recherchen erfolgte jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion oder durch Einbezug einer dritten Person aufgelöst.

#### 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.*

Das Verzerrungspotenzial für jede in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurde anhand des zur Verfügung stehenden Studienberichts (für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Safinamid) bzw. der zur Verfügung stehenden Volltext-Publikation (für Studien mit der zVT Entacapon zur Durchführung indirekter Vergleiche) der jeweiligen Studie untersucht.

Zunächst wurden die unter A aufgeführten Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet. Daraufhin wurden die unter B genannten endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte beurteilt und ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, so wurden die endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte dieser Studie ebenfalls als „hoch“ eingeschätzt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde für jede Studie und jeden Endpunkt separat durchgeführt und zusammengefasst (siehe Anhang 4-F).

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen in der Einstufung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die verwendete Methodik folgte den Hinweisen der Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik jeder in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie (RCTs) erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde für jede Studie in einem Flow-Chart gemäß CONSORT illustriert. Dafür wurden relevante Informationen und Daten den jeweiligen Studienberichten (für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Safinamid) bzw. den jeweiligen Volltext-Publikationen (für Studien mit der zVT Entacapon zur Durchführung indirekter Vergleiche) entnommen. Die ausführlichen Beschreibungen und Darstellungen befinden sich in Anhang 4-E.

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.



#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt. Dabei wurde den oben benannten Vorgaben gefolgt.

#### **Patientencharakteristika**

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Parameter dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Händigkeit
- Ethnie
- Größe
- Gewicht
- Hoehn und Yahr Stadium / Stadieneinteilung
- Dauer der Parkinson-Krankheit
- UPDRS (Teil I, Teil II, Teil III, Teil IV, Gesamtscore Teil I-IV)

- DRS
- MMSE
- PDQ-39 (und Subskalen 1 bis 8)
- GRID-HAMD-17
- EQ-5D

Präsentiert wurden alle relevanten Parameter, da sie entweder standardmäßig in klinischen Studien berichtet werden, parkinsonspezifisch sind oder Endpunkte oder Subgruppen darstellen.

### **Endpunkte**

Gemäß der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid dargestellt. Sofern sie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Entacapon ebenfalls erhoben wurden und geeignet waren, wurden sie für den indirekten Vergleich herangezogen.

### **Mortalität**

1. Gesamtmortalität

### **Krankheitsbedingte Morbidität**

2. Veränderung der „on“-Zeit
  - a. ohne / geringfügige Dyskinesien
  - b. ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien
3. Veränderung des Anteils der „on“-Zeit
4. Veränderung der „off“-Zeit
5. Veränderung der „off“-Zeit“ nach morgendliche L-Dopa Dosis
6. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)
7. Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der “on”-Zeit
8. Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit
9. Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)
10. UPDRS Gesamtscore
  - a. Teil I bis IV
  - b. Teil I bis III
11. Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit
12. Kognitiver Status (MMSE)

13. Schmerzen (Subskala 37 bis 39 des PDQ-39)

14. Depressionen (GRID-HAMD-17)

#### Lebensqualität

15. Lebensqualität (PDQ-39)

16. Lebensqualität (EQ-5D)

#### Therapiebedingte Morbidität (Unerwünschte Ereignisse)

17. Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)

18. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

19. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

20. Abdominale Schmerzen

21. Diarrhoe

22. Erbrechen

23. Übelkeit

24. Obstipation

25. Psychiatrische Erkrankungen

26. Depression

27. Halluzination

28. Schlaflosigkeit

29. Benommenheit

30. Dyskinesie

31. Schwindel

32. Verschlechterung der Parkinson Symptome

33. Stürze

34. Rückenschmerzen

35. Müdigkeit

36. Schmerzen

37. Dyspnoe

38. Vertigo

39. Grippeähnliche Erkrankung

40. Abnormale Urinanalyse

## **Patientenrelevanz und Validität**

Im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA ist ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt definiert als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [1]. Aus Sicht des Patienten wird ein patientenrelevanter Nutzen definiert als positive Veränderung bezüglich Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität IQWiG Methodenpapier [2].

Die Frage nach den speziell in der Indikation Parkinson-Krankheit patientenrelevanten Endpunkten wurde am 14. Januar 2015 in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA erörtert [4]. Der G-BA bezog dazu Position und benannte neben den allgemein relevanten Kategorien Mortalität, (gesundheitsbezogene) Lebensqualität und Nebenwirkungen im Besonderen die folgenden Endpunkte aus der Kategorie krankheitsbedingte Morbidität: motorische Symptome, Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, Dauer der „off“-Zeiten, Dauer der „on“-Zeiten mit und ohne behindernde Dyskinesien, sensible Symptome, vegetative Symptome, psychiatrische Symptome, Schlafstörungen und kognitive Symptome [4]. Der Empfehlung des G-BA wird hinsichtlich der Auswahl der Endpunkte gefolgt sofern diese in der Studie erhoben wurden.

### **Mortalität**

Aufgrund seiner eindeutigen Definition stellt der Endpunkt Gesamtmortalität – Feststellung des Todes (ja/nein) – ein objektives Kriterium dar und ist von klarer Patientenrelevanz gekennzeichnet.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte in den eingeschlossenen RCT im Rahmen der Erfassung der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse.

### **Krankheits- und behandlungsbedingte Morbidität**

Die Parkinson-Krankheit ist eine schleichend beginnende und stetig fortschreitende Erkrankung, die mit vielfältigen Symptomen einhergeht. So können neben den Kardinalsymptomen (Akinese, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) weitere Krankheitszeichen wie sensorische, vegetative, psychische und kognitive Symptome auftreten [5]. Daneben können zudem behandlungsbedingte Symptome wie motorische Wirkungsschwankungen (Fluktuationen) und unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) in Erscheinung treten. Vor diesem Hintergrund können verschiedene Endpunkte identifiziert werden, deren Verbesserung aufgrund der Parkinson-Therapie einen direkten Patientennutzen darstellen und somit als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten sind.

## **Ansprechen auf die Behandlung**

### **Veränderung der „on“-Zeit**

Die „on“-Zeit ist diejenige Zeit, in der ein PK-Patient auf die Therapie anspricht und zählt zu den etablierten und akzeptierten krankheitsspezifischen Endpunkten bei PK [6,7]. So basieren die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für PK auf der regelmäßigen klinisch-neurologischen Erhebung der „on“-Zeit als Orientierungsgröße zum Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Behandlung. Eine Erhöhung der täglichen „on“-Zeit beeinflusst das Wohlbefinden des Patienten und die Krankheitslast.

Eine Verbesserung der „on“-Zeit geht gewöhnlich mit einer Zunahme von unterschiedlich stark ausgeprägten Dyskinesien einher. Somit kann eine alleinige Betrachtung der „on“-Zeit ein unvollständiges Bild zum Ausmaß des klinischen Nutzens ergeben [6-8].

Es konnte gezeigt werden, dass die „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien in der Regel von Patienten als belastend betrachtet werden. Demgegenüber wird die „on“-Zeit ohne Dyskinesien und die „on“-Zeit mit leichten Dyskinesien als nicht beeinträchtigend wahrgenommen [7].

Deshalb stellt der in den Zulassungsstudien für Safinamid erhobene Endpunkt „Veränderung der „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen Dyskinesien“ einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der Nutzenbewertung dar, der mit einem in der neurologischen Fachwelt anerkannten und etablierten Erhebungsinstrument mittels Einträgen in einem Patiententagebuch untersucht worden ist.

Für den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon wurde die Veränderung der gesamten „on“-Zeit (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien) für Safinamid herangezogen, da in den Entacapon-Studien keine Differenzierung nach Grad der Dyskinesie während der „on“-Zeit verwendet wurde.

### **Anteil in der „on“-Zeit und Veränderung der Dauer in „off“-Zeit**

Neben der Dauer der „on“-Zeit wurde auch der zeitliche Anteil der „on“-Zeit pro Tag während der Wachphase zur Bewertung des Ansprechens auf die Therapie herangezogen und somit, wie die Dauer der „on“-Zeit, als ein patientenrelevanter Endpunkte betrachtet, um das Erreichen der erwünschten Therapieziele darzustellen.

### **Veränderung der „off“-Zeit**

Die „off“-Zeit stellt jene Phase dar in der ein PK-Patient nicht auf die Therapie anspricht und die parkinsonspezifischen Symptome wieder in Erscheinung treten. Es wurde gezeigt, dass die „off“-Zeit in der Regel von den Patienten als belastend betrachtet wird [7]. Daher zählt die „off“-Zeit zu den etablierten und akzeptierten krankheitsspezifischen Endpunkten bei PK

[6,7]. Bei der „off“-Zeit handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der in den Safinamid-Studien als sekundärer Endpunkt verwendet wurde.

### **Dauer der täglichen "off"-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis**

Insbesondere ist auch das Wearing-off-/ die End-of-Dose-Akinesie als patientenrelevanter Endpunkt aufzuführen, der aufgrund des Nachlassens der Medikamentenwirkung zu einer frühmorgendlichen Akinesie vor der ersten Medikamenteneinnahme führt [5] und deren Vermeidung aus Sicht des Patienten einen großen Nutzen darstellt. Aus diesem Grund wird die Dauer der täglichen "off"-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

### **Umfassende Beurteilung des Krankheitsbildes**

Die Vielfalt der Krankheitssymptome und die unterschiedlichen Auswirkungen der Erkrankung auf das Wohlbefinden des Patientenerfordern ein Bewertungsinstrument, das eine breite Palette von Symptomen abdecken kann. Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Safinamid-Studien stand mit der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) ein Instrument zur Verfügung, das mittels vier Domänen die verschiedenen krankheitsspezifischen Aspekte des Patienten beurteilt [9] Daher wird der UPDRS Gesamtscore, wie auch dessen vier Teilscores (Teil I [kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung], Teil II [Aktivitäten des täglichen Lebens], Teil III [motorische Symptome] und Teil IV [Komplikationen der Therapie]) als patientenrelevanter Endpunkt in die Beurteilung einbezogen.

Für den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon wurde der UPDRS Gesamtscore (I – III) für Safinamid herangezogen, da in den Entacapon-Studien keine Angaben für den UPDRS Score Teil IV vorlag.

### **Medikamenteninduzierte Dyskinesien**

Arzneimittelinduzierte Dyskinesien sind eine häufig auftretende Komplikation in der Therapie der PK und sind für die Patienten oft mit sozialer und psychischer Belastung verbunden. Die Verringerung des Schweregrades von Dyskinesien stellt aus Sicht des Patienten eine wichtige Verbesserung dar. Aus diesem Grund wird der Schweregrad der Dyskinesien als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Der Schweregrad der Dyskinesien wird mittels der Dyskinesia Rating Scale (DRS) bestimmt, einem Instrument, das zum Zeitpunkt der Safinamid-Studien von der Movement Disorders Society (MDS) empfohlen wurde. Dabei stellt die DRS eine objektive, zuverlässige und einfach anzuwendende Skala dar, die entwickelt wurde, um den Schweregrad von Dyskinesien auf der Grundlage von Alltagsaktivitäten zu beurteilen.

Ein weiteres empfohlenes Instrument zur Beurteilung von Dyskinesien ist der UPDRS Teil IV, der bereits in klinischen Studien zur Endpunktbestimmung verwendet wurde [10,11].

## **Kognitive Störungen**

Bei Patienten mit PK wird eine Demenz ca. 6-mal häufiger beobachtet als in einer gesunden Vergleichspopulation. Infolge des erhöhten Auftretens leiden ca. 40% der PK-Patienten an einer Demenz, die einen großen Einfluss auf den Verlauf der Grunderkrankung und die Lebensqualität, sowohl die des Patienten als auch auf die der Angehörigen, ausübt [12].

Die Parkinson-Demenz zeigt sich in Störungen der Aufmerksamkeit, in einer Reduktion des Antriebes, eine verminderte Handlungsplanung und Flexibilität sowie einem reduzierten Arbeitstempo [12]. Aufgrund einschneidender Beeinträchtigungen auf die Alltags-Kompetenz der Betroffenen sind kognitive Störungen ein patientenrelevanter Endpunkt.

Zur Bestimmung kognitiver Beeinträchtigung bei Erwachsenen liegen verschiedene Instrumente vor. Dabei stellt der Mini-Mental Status Test (MMST) das am häufigsten verwendete und am besten untersuchte Instrument dar, das mit einer hohen Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung einer Demenz eingesetzt wird [13].

Der MMST ist ein kurzer Screening-Test, der zur Beurteilung des Schweregrades kognitiver Dysfunktionen eingesetzt wird und aus 5 Teilen besteht (Orientierung, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Rechnung, Erinnerung und Sprache) [14].

Für die Verlaufskontrolle kognitiver Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung wird zudem der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score verwendet.

## **Depressionen**

Depressionen betreffen schätzungsweise 40% bis 50% der PK-Patienten und treten somit im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten ohne PK wesentlich häufiger auf [15]. Dabei ist das erhöhte Auftreten von Depressionen bereits im frühen Krankheitsstadium zu beobachten und ist mit gleichzeitigem Auftreten von Demenz verbunden [16].

Trotz deren Häufigkeit werden Depressionen oft nicht erkannt oder nicht ausreichend behandelt [17]. Aufgrund des gehäuften Vorkommens depressiver Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität stellt der Endpunkt Depression einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Zur Ermittlung depressiver Symptome wurde die GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD), eine verbesserte Version der Hamilton Depression Rating Scale, eingesetzt, welche über einen breiten internationalen Konsensus-Prozess entwickelt wurde.

Die GRID-HAMD betrachtet sowohl die Frequenz der Symptome als auch deren Intensität und beinhaltet einen strukturierten Interview-Leitfaden [18].

## Schmerz

Schmerz ist ein nicht-motorisches Symptom, das die Lebensqualität von Patienten mit einer PK erheblich beeinträchtigt. Epidemiologische Studien schätzen die Prävalenz von Schmerzen in dieser Patientengruppe auf 30 bis 83%, und somit deutlich höher als in gleichaltrigen Kontrollgruppen. Dabei treten häufig verschiedene Arten von Schmerzen auf, die sich in nociceptive (Schmerzen des Bewegungsapparates, der Eingeweide und der Haut) und neuropathische Schmerzen (radikulärer und zentraler Schmerz) unterteilen lassen [19]. Aufgrund des gehäuften Vorkommens und des großen Einflusses auf die Lebensqualität des Patienten stellt Schmerz einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Zur Bestimmung der therapiebedingten Änderung der Schmerzen wurde Subskala 8 (Körperliches Unbehagen) mit den Items 37-39 des PDQ-39 verwendet. Dabei bezieht sich Item 37 auf schmerzhafte Muskelkrämpfe, Item 38 auf Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen und Item 39 auf Hitze- / Kältegefühl.

## Lebensqualität

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [1] und dem IQWiG-Methodenpapier [2] stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine patientenrelevante Zielgröße dar. Des Weiteren ist laut Leitlinie der Fachgesellschaften der Erhalt oder das Wiedergewinnen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Therapieziel der Parkinson-Krankheit [S2k Leitlinie Parkinson-Syndrom].

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde empfohlen, zur Messung der Lebensqualität sowohl ein krankheitsspezifisches als auch ein generisches Instrument einzusetzen [4]. Dem konnte prinzipiell gefolgt werden, da zu deren Erhebung in allen drei Safinamid-Studien ein krankheitsspezifisches (PDQ-39), in der SETTLE-Studie auch ein generisches Instrument (EQ-5D) verwendet wurde:

## PDQ-39

Der Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39; Fragebogen zur Parkinson-Erkrankung) wurde von Jenkinson et al. entwickelt und validiert. Es handelt sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands basierend auf der subjektiven Einschätzung des Patienten. Er besteht aus 39 Fragen aus dem körperlichen, mentalen und sozialen Bereich und deckt mittels Subskalen acht relevante Aspekte der Lebensqualität von Parkinson-Patienten ab. Gemessen werden Mobilität (Item 1-10), Alltagsaktivität (Item 11-16), emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), Stigma (Item 23-26), Soziale Unterstützung (Item 27-29), Kognition (Item 30-32), Kommunikation (Item 33-36) und körperliches Unbehagen (Item 37-39) [20].

PDQ-39 ist der am gründlichsten validierte und am häufigsten eingesetzte Selbstberichtfragebogen für Patienten mit Parkinson-Krankheit. Aufgrund seiner psychometrischen Eigenschaften findet er auch vor allem in klinischen Studien Anwendung. Zudem wurde der PDQ-39 in viele Sprachen übersetzt und in unterschiedlichem kulturellem



Umfeld validiert. Sein Einsatz wird von der MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) empfohlen [21-23].

### **EQ-5D**

Der EQ-5D ist zwar ein generisches Instrument, deckt jedoch gleichzeitig wesentliche Aspekte des Gesundheitszustandes bei Parkinson-Patienten ab und kann für alle Krankheitsstadien der Parkinson-Krankheit verwendet werden [22,23]. Der EQ-5D wurde ebenfalls für Patienten mit Parkinson-Krankheit validiert [24].

Der EQ-5D ist ein Selbstberichtsinstrument und erfasst die 5 Subkategorien Beweglichkeit/Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/Körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich wird vom Patienten auf einer Skala der Gesundheitszustand zwischen 0 (best denkbarer Gesundheitszustand) und 100 (schlechtester Gesundheitszustand) eingeschätzt.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben sowohl Auswirkungen auf die Lebensqualität als auch auf die Compliance der Patienten und haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten.

Die weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) kann zur Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens führen [25]. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen [25]. Es gilt zu vermeiden, dass Patienten durch unerwünschte Wirkungen des zu bewertenden Arzneimittels negativ beeinflusst werden.

Die genannten Endpunkte (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), spezifische unerwünschte Ereignisse) bewerten die Veränderung von Nebenwirkungen, des Gesundheitszustandes, sowie der Lebensqualität. Demzufolge sind diese Endpunkte zur therapiebedingten Morbidität (Unerwünschte Ereignisse) durch eine klare Patientenrelevanz gekennzeichnet.

### **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Da die Therapie des mittleren bis späten Stadiums der PK auf mehreren Medikamenten beruht, ist neben der Sicherheit auch die Verträglichkeit der eingesetzten Therapien ein wichtiger Aspekt in der Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels [26]. Daher stellt die

Erhebung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Spezifische unerwünschte Ereignisse für die Verwendung im indirekten Vergleich

Die zur Therapie der PK eingesetzten Wirkstoffe weisen eine Vielzahl unterschiedlicher Nebenwirkungen auf. Im Rahmen des indirekten Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die bei jeweils beiden Medikamenten beobachteten und dokumentierten Nebenwirkungen ausgewählt und einander gegenüber gestellt.

### **Gegenüberstellung der Ergebnisse**

Die klinischen Safinamid-Studien 016 und 018 wurden 2007 initiiert, also noch bevor das ADaM Format (Dataset Analysis Modeling System) als Standard für das Datenmanagement klinischer Studien vorgeschlagen wurde (2008). Von den Zulassungsbehörden wurde dieses Datenformat dann nochmals einige Jahre später als Standard empfohlen. Daher basieren die Analysen, die für die klinischen Studienberichte der Studien 016 und 018 benutzt wurden, auf einem Datenformat, das nicht dem ADaM-Format entspricht [27]. Der klinische Studienreport zur SETTLE Studie dagegen basiert bereits auf dem ADaM Format, da diese Studie im März 2009 initiiert wurde.

In der Anlage des Zulassungsdossiers, das im Dezember 2013 bei der EMA (European Medicines Agency) eingereicht wurde, lagen alle Datensätze der Zulassungsstudien im ADaM-Datenformat vor. Die Fragenliste der EMA für Tag 90 und Tag 120 enthielt keine Fragen zu den Datensätzen oder zur Konsistenz der Studienergebnisse. Daher werden die ADaM-Datensätze der Studien 016, 018 und SETTLE als valide betrachtet und zur Verwendung für die vorgesehenen Analysen im Rahmen des Frühbewertungsdossiers geeignet.

Um die Anforderungen des Frühbewertungsdossiers zu erfüllen, wurden alle drei Studien auf Grundlage der bei der EMA eingereichten ADaM-Datensätze analysiert.

## Populationen

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

Die für Studien 016, 018 und SETTLE im Rahmen dieses Dossiers durchgeführten Analysen basierten für die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschloss. Die Patienten wurden dabei gemäß der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Fehlende Werte in metrischen Endpunkten wurden mittels LOCF Methode (last-observation-carry-forward) imputiert.

Die Analysen für die Endpunkte UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse beruhten auf der Safety Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einer nachfolgenden Erhebung und Auswertung der Sicherheitszielkriterien umfasste. Die Patienten wurden dabei gemäß der Behandlungsgruppe analysiert, wie sie behandelt wurden. Fehlende Datumsangaben wurden konservativ imputiert.

## Analysen

Die in den ursprünglichen Studienberichten dargestellten Ergebnisse der drei Zulassungsstudien (016, 018 und SETTLE) basierten auf unterschiedlichen Modellen. Die Hauptanalyse basierte in der Studie 016 und 018 auf einem MMRM Modell und in der SETTLE auf einem Kovarianzmodell (ANCOVA Modell).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patientendaten neu ausgewertet, um die Dossieranforderungen zu erfüllen. Diese neuen Analysen basieren auf den ADaM Datenbanken anstelle der Datenbanken, welche für die Studienberichte verwendet wurden. Die Unterschiede betreffen die Studien 016 und 018. Da für die Studien 016 und 018 nur die Struktur, nicht aber der Inhalt der Datensätze angepasst wurde, ergeben sich durch diese Anpassung keine Diskrepanzen in den Analysen und Ergebnissen im Vergleich zu den für die CSR Erstellung verwendeten Datensätzen. Etwaige Unterschiede begründen sich allein auf die an die SETTLE Studie angeglichenen Analysemethoden als Basis für Metaanalysen.

Die zusätzlichen Analysen gleichen die Analysemethoden der drei Studien an, um den Grad der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Metaanalysen quantifizieren zu können. Außerdem ermöglichen die angepassten Analysen die Untersuchung der Konsistenz der Wirkung der Behandlung auf der Grundlage gleicher statistischer Modelle, so dass unter anderem eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe untersucht werden konnte.

## Analyse dichotomer Endpunkte

Der Therapieeffekt wurde anhand des Relativen Risikos (RR), des Odds Ratios (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) dargestellt.

Für dichotome Zielvariablen wurde die absolute Anzahl und der %-Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. OR und RR wurden unter Verwendung eines logistischen bzw. logarithmischen Modells mit der Anweisung PROC FREQ berechnet und nach Zentrum (bei SETTLE nach Region) stratifiziert. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde eine Korrektur durch Addition von 0,5 vorgenommen.

Zur Untersuchung einer Abhängigkeit und damit eines Einflusses der Behandlung auf eine dichotome Zielgröße wurde ein Signifikanzniveau von 5% und der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test für die Analysen aller drei Studien verwendet. Zudem wurde für die Effektmaße das zweiseitige 95% Konfidenzintervall berechnet, um die Präzision der Schätzung des Effektes zu ermitteln.

Die absolute Risikoreduktion gab die absolute Differenz der Ereignisraten der Vergleichsgruppen an.

Hinsichtlich der Interpretation des Relativen Risikos und des Odds Ratios korrespondierte ein RR bzw. OR  $<1$  mit einem positiven Effekt von Safinamid. Lag ein 95% KI unterhalb von 1, so lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Safinamid vor. Dementsprechend resultierte ein negativer Effekt von Safinamid in einem RR bzw. OR  $>1$ . Enthielt das 95% KI des RR bzw. OR die 1, so lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

### **Subgruppenanalyse (dichotome Endpunkte)**

Für die Subgruppenanalysen wurden die gleichen Analysemethoden wie in der Gesamtanalyse angewandt, es wurden aber jeweils nur die Daten der entsprechenden Subgruppe eingesetzt. (z.B. Analyse der Patienten im Alter von  $<65$  Jahren;  $\geq 65$  Jahren).

### **Interaktionstests (dichotome Endpunkte)**

Tests auf Interaktion wurden für die Effektmaße OR und RR berechnet. Der p-Wert für den Interaktionstest von Behandlung und Subgruppe in den Subgruppenanalysen wurde für das RR mit der Anweisung PROC GENMOD mit einer Poisson-Verteilung und einem log-link, einschließlich der Kovariable Zentrum (bei SETTLE mit Kovariable Region) erstellt.

Der p-Wert für den Interaktionstest für das OR wurde mittels logistischer Regression (Anweisung PROC LOGISTIC) berechnet und nach Zentrum (bei SETTLE nach Region) stratifiziert.

### **Analyse kontinuierlicher Endpunkte**

Für kontinuierliche Zielgrößen, für die keine Grenze für eine minimal relevante Differenz („minimal important difference“, MID) vorlag und somit keine Responderanalysen möglich waren, wurde die Anzahl der Patienten mit einem Messwert zu Baseline sowie zu Woche 24 (Studie 016 und SETTLE) bzw. Woche 102 (Studie 018) angegeben. Weiterhin wurden der

mittlere Ausgangs- und Endwert sowie die mittlere Veränderung (LS mean) und deren Standardabweichungen (SD) präsentiert.

In Anlehnung an die in den klinischen Studienberichten beschriebenen Analysen wurden die Behandlungsarme mittels einer ANCOVA-Analyse unter Verwendung folgender Kovariablen verglichen.

- Studie 016 und 018 – „Behandlung“, „Zentrum“ und „Ausgangswert“
- SETTLE – „Behandlung“, „Region“ und „Ausgangswert“

Die Anweisung PROC GLM wurde für Studie 016 und SETTLE verwendet, während die Anweisung PROC MIXED für die Studie 018 verwendet wurde (um im Einklang mit den in den jeweiligen klinischen Studienberichten verwendeten Verfahren zu sein). Die SD wurde aus dem Stichprobenumfang und dem Standardfehler aus der ANCOVA approximiert.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges'  $g$  und deren 95% Konfidenzintervall wurden berechnet um festzustellen, ob die Behandlung einen Einfluss auf den kontinuierlichen Endpunkt hat. Diese ist unabhängig von der verwendeten Skala und stellt die Differenz der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen dividiert durch die gepoolte Standardabweichung der Ergebnisse der Studienteilnehmer dar.

Zudem wurde der p-Wert eines zweiseitigen t-Tests für standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt und mit einem Signifikanzniveau von 5% verglichen.

### **Subgruppenanalyse (kontinuierliche Endpunkte)**

Für die Subgruppenanalysen wurden die gleiche Analysemethoden wie in der Gesamtanalyse angewandt, es wurden aber jeweils nur die Daten der entsprechenden Untergruppe eingesetzt. (z.B. Analyse der Patienten im Alter von <65 Jahren).

### **Interaktionstests (kontinuierliche Endpunkte)**

Der p-Wert für den Interaktionstest zur Bestimmung der Interaktion Behandlung\*Subgruppe basiert auf der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung\*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängiger Variablen.

### **Zusammenfassung**

Der Endpunkt *Mortalität* bewertet die Inzidenz von Todesfällen und wird folgerichtig als patientenrelevanter Endpunkte betrachtet.

Die genannten Endpunkte zur krankheitsbedingten Morbidität (*Anstieg der „on“-Zeit, Abnahme der „off“-Zeit, Abnahme der „off“-Zeit“ nach morgendlicher L-Dopa Verabreichung, UPDRS Teil I, UPDRS Teil II (ADL), UPDRS III (motorisch), UPDRS Teil IV und Dyskinesia Rating Scale (DRS)*) bewerten die Veränderung des Gesundheitszustandes und werden folgerichtig als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Die genannten Endpunkte zur Lebensqualität (PDQ-39, EQ-5D), der Depression (MMST) und des Schmerzes (Subskala 8 des PDQ-39) bewerten die Veränderung des Gesundheitszustandes und werden folgerichtig als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Die genannten *unerwünschten Ereignisse (UEs, SUEs), Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und spezifischen unerwünschten Ereignisse* bewerten die Sicherheit und Verträglichkeit der Arzneimittel in der PK-Therapie und werden folgerichtig als patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Alle für diese Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte sind folglich patientenrelevante Zielgrößen und liefern ein umfassendes Bild des Gesundheitszustands des Patienten unter einer Therapie mit Safinamid, einschließlich der Behandlungsverträglichkeit.

#### 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<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

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

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren das auf der Grundlage mehrerer Studien Ergebnisse quantitativ zusammenfasst und dadurch die Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erhöht. Voraussetzung dafür ist, dass sich die Einzelstudien auf die gleiche Fragestellung beziehen, und im weiteren die Studienpopulation, das zugrundeliegende Studiendesign sowie die zu kombinierenden Studienergebnisse der einzelnen Endpunkte hinreichend homogen sind (Test auf Heterogenität mittels einem Cochran-Q-test,  $I^2$ -Maß).

Für das vorliegende Dossier wurden für die Meta-Analysen grundsätzlich Modelle mit zufälligen Effekten (Random-Effect-Model) verwendet. Die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und deren Konfidenzintervalle erfolgten mittels Forest-Plots. Im Weiteren wurden der Grad der Heterogenität der Studienergebnisse und ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden Konfidenzintervall dargestellt. Für die Berechnung des Effektschätzers und die Darstellung der Forest-Plots wurde die Software Review Manager 5.3 (Version 5.3.5; Build date 30.10.14, The Cochrane Collaboration) verwendet.

Für kontinuierliche Endpunkte wurden, ausgehend von Mittelwertdifferenzen und deren Standardabweichungen, die SMD auf Basis von Hedges'  $g$  und dazugehöriges 95% KI als Effektmaß berechnet.

Für dichotome Endpunkte wurden die Meta-Analysen jeweils auf Grundlage der Relativen Risiken (RR) und Odds Ratios (OR) sowie deren 95% KI durchgeführt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe von Heterogenitätstests (Cochran-Q-Statistik und  $p$ -Wert,  $I^2$ -Maß). Zur Feststellung der statistischen Heterogenität wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet ( $> 0,2$  keine bedeutsame Heterogenität;  $\leq 0,2$  Vorliegen einer bedeutsamen Heterogenität). Für das  $I^2$  Maß

---

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

kamen die in den allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebenen Grenzwerte zur Anwendung (50-90% substantielle Heterogenität; 75% bis 100% erhebliche Heterogenität). Bei Vorliegen einer bedeutsamen Heterogenität (p-Wert < 0,2) des Effektschätzers wurde das Ergebnis kritisch diskutiert und mögliche Ursachen die zur Heterogenität führten, untersucht.

### **Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen**

Für die kontinuierlichen Endpunkte wurde auf der Grundlage des durch den Review Manager ausgegebenen p-Wertes des Heterogenitätstests (Q-Statistik) und des I<sup>2</sup>-Maß‘ untersucht, ob die Ergebnisse der verschiedenen Studien homogen genug sind um die Ergebnisse der Meta-Analysen interpretieren zu können. Für dichotome Endpunkte wurde gleichermaßen verfahren. Der p-Wert des Heterogenitätstest wurde ebenfalls mit einem Signifikanzniveau von 0,2 verglichen.

Danach wurde eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe untersucht (Effektmodifikation). Falls die Ergebnisse innerhalb einer Subgruppenkategorie als heterogen zwischen den Studien angesehen wurden, und deshalb nicht für eine Meta-Analyse geeignet erschienen, wurden deren Ergebnisse nicht weiter interpretiert.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion (p<0,05). In diesem Fall basierte die finale Zusatznutzenaussage auch auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen, und nicht nur auf den Effektschätzern der Gesamtpopulation. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Interaktion. In diesen Fällen wurden für die Zusatznutzenaussage der Gesamtpopulation auch die Subgruppenergebnisse berücksichtigt.

Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer konnte gegebenenfalls zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen.

Wenn für die Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht alle Daten direkt aus den publizierten Quellen ableitbar waren, wurde folgende Vorgehensweise im Umgang mit fehlenden Daten angewandt:

Für die Durchführung von Meta-Analysen bei kontinuierlichen Endpunkten wird die Standardabweichung (SD) des Effektmaßes von jedem Studien-Arm benötigt. Methoden, wie diese Ergebnisse aus anderen verfügbaren Daten erhalten werden können, werden im Detail im Cochrane Handbook (Kapitel 7.7.3.3 und 16.1.3.2) [28] oder in Peacock 2010 (Kapitel 8) [29] beschrieben. Die Standardabweichung des Effektmaßes kann dabei direkt vom Standardfehler (SE) bzw. vom Konfidenzintervall (CI) der Mittelwertdifferenz abgeleitet werden, falls diese berichtet wurden.

Zur Berechnung der Standardabweichung wurde wie folgt vorgegangen:

$$SD(LSmean) = SE(LS mean)\sqrt{N}$$



wobei LSmean die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und N der Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe entspricht.

Beim Vorliegen eines 95% Konfidenzintervalls wurde wie folgt vorgegangen:

$$SD(LSmean) = (UCI - LCI)\sqrt{N}/3.92$$

Wobei LCI und UCI der unteren bzw. oberen Grenze des 95% Konfidenzintervall für den LSmean entspricht.

Bei Vorliegen eines 98,3%-Konfidenzintervalls wurde die Standardabweichung wie folgt bestimmt:

$$SD(LS\ mean) = (UCI - LCI)\sqrt{N}/4.77$$

Wobei LCI und UCI der unteren bzw. oberen Grenze des 98,3% Konfidenzintervall für den LSmean entspricht.

Falls für einen Studien-Arm keine Informationen bezüglich SD, SE oder KI vorhanden waren, wurde, falls möglich, der Standardfehler oder das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz verwendet. Unter der Annahme, dass die Standardabweichungen beider Studienarme gleich hoch sind und die Ergebnisse der beiden Studienarme unabhängig voneinander sind, ist dies unter Verwendung folgender Formel näherungsweise möglich:

$$SD(MVD) = SE(MVD) \sqrt{\frac{N_A N_B}{N_A + N_B}}$$

Wobei MVD die Mittelwertdifferenz des Effektes aus Studienarm A und B und NA, NB die Anzahl Patienten in Arm A bzw. B darstellt.

Falls die Berechnung der Standardabweichung aufgrund von fehlenden Daten nicht möglich war, aber Informationen zum Studienbeginn und Studienende für beide Studien-Arme vorlagen, wurde eine Korrelation von 0,5 zwischen Beginn und Ende der Studie angenommen und die Standardabweichung mit folgender Formel geschätzt:

$$SD(MVD) = \sqrt{SD^2_{Ausgangswert} + SD^2_{Endwert} - SD^2_{Ausgangswert}SD^2_{Endwert}}$$

#### 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.*

#### **Sensitivitätsanalysen zum Indirekten Vergleich**

##### Sensitivitätsanalysen aufgrund von Heterogenität

Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich gegenüber Entacapon wurden durchgeführt wenn die Meta-Analyse von Safinamid 50 – 100 mg / Tag auf eine Heterogenität (p-Wert des Chi-Quadrat-Test > 0,20) hinwies. Dazu wurde jede einzelne Studie separat geprüft.

Bei Vorliegen einer Heterogenität im kombinierten Safinamid-Dosisbereich von 50 – 100 mg / Tag wurde die Studie 016 (kombiniert 50 mg und 100 mg / Tag) mit dem Chi-Quadrat-test separat auf Homogenität geprüft. Falls keine Heterogenität vorlag, wurde der indirekte Vergleich gegenüber Entacapon für die Studien 016 (kombiniert 50 und 100 mg / Tag) und SETTLE (100 mg) separat durchgeführt.

##### Sensitivitätsanalysen auf Basis ITT-Population in Meta-Analysen der Entacapon-Studien

In zwei der vier Entacapon-Studien wurden die kontinuierlichen Ergebnisse auf Basis der Completer-Population ausgewiesen [30,31] und bei zwei weiteren Studien war bei einzelnen Parametern aus den Publikationen nicht zweifelsfrei ersichtlich [32,33], ob es sich tatsächlich um ITT-LOCF-Daten handelt. Aus diesem Grund wurde die Meta-Analyse der kontinuierlichen Parameter auf Basis der Anzahl Completer durchgeführt.

Um die Vergleichbarkeit mit der LOCF-Methode bei Safinamid zu ermöglichen, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Anzahl Patienten der ITT Population bei Randomisierung durchgeführt.

## Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche wurden für kontinuierliche Variablen als mittlere Differenz der Standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95% Konfidenzintervall, dem p-Wert des Cochran-Q Tests und dem  $I^2$ -Maß angegeben. Für dichotome Ergebnisse wurde der Quotient gebildet aus dem Relativen Risiko (RR) bzw. dem Odds Ratio (OR) sowohl für Sildenafil gegenüber Placebo als auch Tadalafil gegenüber Placebo (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle). Die Heterogenität wurde mit dem p-Wert des Cochran-Q-Tests und dem  $I^2$ -Maß dargestellt.

Zur Einstufung des Effekts der untersuchten Endpunkte wurde für die Zielgrößen auf die inferenzstatistischen Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße Bezug genommen.

### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden für alle darin präsentierten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt. Die angewandte Analysemethode war die gleiche wie für die Hauptanalyse.

Diese Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt.

Die Studien 016, 018 und SETTLE sind Zulassungsstudien, die zur Darstellung des medizinischen Nutzens und der Sicherheit von Safinamid durchgeführt wurden.

Laut Studienprotokoll waren für die Studien 016 und 018 keine Subgruppenanalysen geplant. Im klinischen Studienbericht der Studie 016 wurden ad-hoc Subgruppen-Analysen an Baseline und nach Land sowie zusätzliche ad-hoc-Analysen zur Veränderung des Ausgangswertes verschiedener Zeiten der Tagebuchaufzeichnungen („on“-Zeit, „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „on“-Zeit plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „off“-Zeit, „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien sowie Schlafenszeit) nach Parkinson-Medikationen berichtet.

In der SETTLE Studie lagen im klinischen Studienbericht keine Angaben zu prädefinierten Sub-Gruppen vor.

Mit post-hoc Subgruppenanalysen wurde überprüft, ob der Therapieeffekt von Safinamid hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über alle Patientengruppen konstant ist oder ob es Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch einzelne Subgruppen gibt.

### **Interaktionstests für Subgruppenmerkmale**

Mögliche Effektmodifikatoren zwischen den Behandlungsgruppen in den verschiedenen Subgruppenkategorien wurden anhand eines Tests auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe identifiziert und der p-Wert dieses Tests präsentiert. Hierfür wurden die vorgeplanten statistischen Modelle verwendet, die zusätzlich eine Interaktion für Behandlung\*Subgruppe beinhalteten.

Für die nachfolgend aufgeführten kontinuierlichen Endpunkte basierte der p-Wert für den Interaktionsterm (Subgruppenvariable\*Behandlung) auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung\*Subgruppe und Ausgangswert als unabhängige Variable.

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 016, 018 und SETTLE wurde jeweils ein Behandlung\*Subgruppen-Interaktionstest für folgende kontinuierlichen Endpunkte durchgeführt um zu überprüfen, ob ein Behandlungseffekt mit einer Subgruppe assoziiert ist oder beeinflusst wird:

#### Krankheitsbedingte Morbidität

- Veränderung der „on“-Zeit ohne / mit geringfügige Dyskinesien
- Veränderung des Anteils der „on“-Zeit
- Veränderung der „off“-Zeit
- Veränderung der „off“-Zeit“ nach morgendlicher L-Dopa Dosis
- Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der “on”-Zeit
- Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit
- Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)
- UPDRS Gesamtscore Teil I bis IV
- Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit
- Kognitiver Status (MMSE)
- Schmerzen (Subskala 37 bis 39 des PDQ-39)
- Depressionen (GRID-HAMD-17)

#### Lebensqualität

- Lebensqualität (PDQ-39)
- Lebensqualität (EQ-5D)

Für Subgruppenanalysen von dichotomen Endpunkten (Mortalität, unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche) wurde für die Berechnung des RR, OR und ARR die SAS Prozedur PROC GENMOD mit Stratifizierung nach Zentrum (bei SETTLE nach Region) verwendet.

Für dichotome Variablen basierte der p-Wert des Interaktionsterms Behandlung\*Subgruppe auf einem logistischen Regressionsmodell mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren auf Basis der Safety-Population.

### Mortalität

- Gesamtmortalität

### Therapiebedingte Morbidität (Unerwünschte Ereignisse)

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Abdominale Schmerzen
- Diarrhoe
- Erbrechen
- Übelkeit
- Obstipation
- Psychiatrische Erkrankungen
- Depression
- Halluzination
- Schlaflosigkeit
- Benommenheit
- Dyskinesie
- Schwindel
- Verschlechterung der Parkinson Symptome
- Stürze
- Rückenschmerzen

- Müdigkeit
- Schmerzen
- Dyspnoe
- Vertigo
- Grippeähnliche Erkrankung
- Abnormale Urinanalyse

Voraussetzung für den Beleg von Subgruppeneffekten war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). In diesem Fall basierte die finale Nutzensaussage auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen, wenn es auch medizinisch plausible Gründe gibt anzunehmen, dass die Subgruppe einen Effektmodifikator darstellt. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Interaktion. In diesen Fällen wurde die Gesamtpopulation zusammen mit den Subgruppenanalysen für die Herleitung des Zusatznutzens interpretiert. Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer konnte gegebenenfalls zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen.

Folgende Subgruppenanalysen wurden, gemäß Anforderungen des Dossiers, für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Geschlecht (männlich; weiblich): Trennpunkte gemäss den von der FDA für Safinamid-Analysen aufgeführten Subgruppen [34]
- Alter ( $< 65$ ;  $\geq 65$ ): Trennpunkte gemäss den von der FDA für Safinamid-Analysen aufgeführten Alterskategorien erstellt [34].
- Krankheitsschwere (Stadium nach Hoehn & Yahr  $\leq 2$ ;  $> 2$ ):  
Hoehn & Yahr: Obwohl keine Richtlinie eine spezifische Trennlinie für diesen Endpunkt festhält, wurde im Rahmen der Subgruppenanalyse die Grenze bei 2 festgelegt ( $\leq 2$  und  $> 2$ ). Diese Festlegung erfolgte im Hinblick auf das Krankheitsbild, das in dieser Phase noch mild ist und Patienten in diesem Stadium eine ausreichende Haltungsstabilität aufweisen (d.h. Retropulsion, beim "Pull-Test" ohne hinzufallen) [35]. Darüber hinaus kann bei Patienten mit einem Hoehn & Yahr-Wert von  $\leq 2$  mit einer Erhöhung der Medikamentendosis das UPDRS Stadium stabilisiert werden, wohingegen bei einem Hoehn & Yahr  $> 2$  sich der UPDRS-Wert trotz Anpassung der Medikation verschlechtert [36] [37]
- Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere): Die Einteilung in die ethnischen Subgruppen erfolgte gemäss den von der FDA aufgeführten Vorgaben für Safinamid-Analysen [34]

## Merkmale zur Verwendung in den Subgruppenanalysen

<b>Merkmal</b>	<b>Darstellung</b>	<b>Subgruppe</b>
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Altersgruppen	Kategorial (%)	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Krankheitsschwere	Kategorial (%)	Hoehn & Yahr ≤ 2 ; Hoehn & Yahr > 2
Ethnie	Kategorial (%)	Kaukasisch, Asiatisch, andere

Die für die Nutzenbewertung generell geforderten Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (hier definiert als Hoehn & Yahr Stadium) und der vierte geforderte Faktor (Zentrums- und Ländereffekte) hier mit Berücksichtigung der Ethnie, wurden für alle Endpunkte und für alle drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berücksichtigt.



#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

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

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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.

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

Für Safinamid und die ZVT Entacapon liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Somit wird für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Die Wahl des Brückenkomparators ergibt sich aus der Studienlage zu Safinamid und der Literaturrecherche zu Studien mit der ZVT Entacapon, die aufgrund der untersuchten Studienarme, Endpunkte und Studiendauer für einen indirekten Vergleich in Frage kamen und über den Brückenkomparator „Placebo“ verfügten. Weitere Brückenkomparatoren wurden weder für Safinamid noch für Entacapon identifiziert. Detaillierte Gründe für den Ein- und Ausschluss von Studien sind in Anhang 4-C und Anhang 4-D dargestellt.

Safinamid ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zugelassen. Dabei ist initial eine Behandlung mit 50 mg täglich vorgesehen, die nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden kann.

Für Entacapon sieht die Fachinformation die gleichzeitige Anwendung zusammen mit L-Dopa/Benserazid oder L-Dopa/Carbidopa vor. Die empfohlene Höchstdosis beträgt zehnmal 200 mg täglich, d.h. maximal 2.000 mg Entacapon pro Tag.

Der indirekte Vergleich von Safinamid mit Entacapon wurde auf Grundlage von RCTs durchgeführt. Die Studie 016 vergleicht Safinamid in einer Dosierung von 50 und 100 mg gegenüber Placebo und die SETTLE-Studie in einer Dosierung von 100 mg Safinamid ebenfalls gegenüber Placebo über einen Studienzeitraum von 24 Wochen. Die Entacapon Studien vergleichen Entacapon in einer Dosierung von 400 bis 2000 mg gegenüber Placebo ebenfalls über einen Studienzeitraum von 24 Wochen.

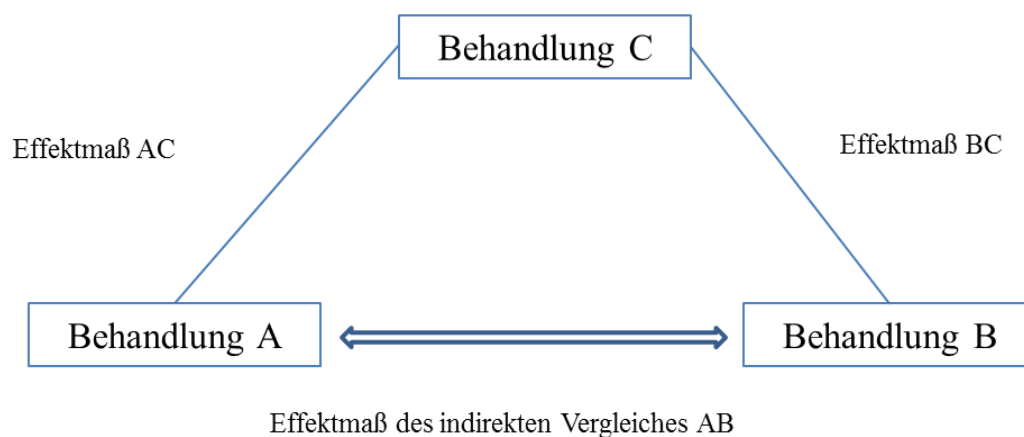
Daraus ergibt sich ein indirekter Vergleich von Safinamid 50 - 100 mg / Tag gegenüber Entacapon in einem Dosisbereich von 400 – 2000 mg.

Um den Nachweis des Zusatznutzens für die Safinamid-Dosierung 50 – 100 mg zu erbringen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher [38] durchgeführt.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

Die gewählte Vorgehensweise in der Durchführung des indirekten Vergleiches entspricht den in den Allgemeinen Methoden des IQWiG-Methodenpapiers für adjustierte indirekte Vergleiche beschriebenen Anforderungen [2]. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier muss bei indirekten Vergleichen eine ausreichende Homogenität der in den einzelnen Studien geschätzten Effekte vorliegen, auf die zu beantwortende Fragestellung ausgerichtet sein und nicht nur einzelne Endpunkte umfassen.

Ein indirekter Vergleich (auch als adjustierter indirekter Behandlungsvergleich bezeichnet) von Behandlung A (Safinamid) gegenüber einer Behandlung B (Entacapon) kann durchgeführt werden, wenn eine dritte Behandlung C (Placebo) als Brückenkomparator vorhanden ist (siehe Abbildung).



Für den indirekten Vergleich der kontinuierlichen Endpunkte wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges'  $g$  (SMD) und deren 95% KI verwendet.

Der indirekte Vergleich für kontinuierliche Variablen wurde folgendermaßen durchgeführt:

Schritt 1: Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g (SMD) gegenüber dem Ausgangswert wurde für jede der Behandlungen im Vergleich zu dem gemeinsamen Brückenkomparator (d. h. C) anhand von Meta-Analysen mittels einem Random-Effect Model bestimmt, wie von DerSimonian und Laird vorgeschlagen.

Schritt 2: Wenn beim Vergleich von A vs. C bzw. B vs. C in der Meta-Analyse  $SMD_{AC}$  und  $SMD_{BC}$  die Mittelwertsdifferenz und  $SE_{AC}$  und  $SE_{BC}$  der jeweilige Standardfehler sind, kann der indirekte Vergleich der Behandlung A versus B wie folgt dargestellt werden:

Der indirekte Vergleich für dichotome Variablen wurde analog berechnet (s. Formel)

$$SMD_{AB} = SMD_{AC} / SMD_{BC}$$

$$SE_{AB} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} - SMD_{AB}) / 1,96$$

$$SE_{BC} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} - SMD_{BC}) / 1,96$$

$$SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$$

$$\text{Das 95\% KI berechnet sich als } SMD_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})$$

UL und LL geben die obere bzw. untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls  $KI_{AC}$  an.

Für den indirekten Vergleich dichotomer Endpunkte wurden die RR und OR sowie die jeweiligen 95% KI verwendet.

Für den indirekten Vergleich dichotomer Endpunkte wurden die RR und OR sowie die jeweiligen 95% KI verwendet.

RR:

$$RR_{AB} = RR_{AC} / RR_{BC}$$

$$SE_{AB} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} / RR_{AB}) / 1,96$$

$$SE_{BC} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} / RR_{BC}) / 1,96$$

$$SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$$

$$\text{Das 95\% KI berechnet sich als } e^{\ln RR_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})}$$

OR:

$$OR_{AB} = OR_{AC} / OR_{BC}$$

$$SE_{AB} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} / OR_{AB}) / 1,96$$

$$SE_{BC} = \ln(\text{Oberes 95\% KI} / OR_{BC}) / 1,96$$

$$SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$$

Das 95% KI berechnet sich als  $e^{\ln OR_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})}$

### Homogenität

Die statistische Heterogenität der Studien in den Meta-Analysen einer Behandlung wurde mit dem Cochran-Q-Test (Chi-Quadrat-Test) und des  $I^2$ -Maß' bestimmt. Das Ergebnis eines Chi-Quadrat-Tests ist bei Meta-Analysen von Studien, die eine geringe Fallzahl aufwiesen oder mit nur wenigen Studien durchgeführt wurden, mit Vorsicht zu interpretieren. Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz und der Heterogenität wurde ein p-Wert von 0,2 als Schwellenwert verwendet.

Subgruppenanalysen waren aufgrund der in den Entacapon-Studien gemachten Angaben nicht möglich.

- *Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

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

Der indirekte Vergleich wurde mit Microsoft Excel Version 14.0.7128.5000, Bestandteil von Microsoft Office Professional Plus 2010, durchgeführt (beigefügt in Modul 5).

## **Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich**

### Sensitivitätsanalysen aufgrund von Heterogenität

Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich gegenüber Entacapon wurden durchgeführt wenn die Meta-Analyse von Safinamid 50 – 100 mg / Tag auf eine Heterogenität (p-Wert des Chi-Quadrat-Test > 0,20) hinwies. Dazu wurde jede einzeln Studie separat geprüft.

Bei Vorliegen einer Heterogenität im kombinierten Safinamid-Dosisbereich von 50 – 100 mg / Tag wurde die Studie 016 (kombiniert 50 mg und 100 mg / Tag) mit dem Chi-Quadrat-test separat auf Homogenität geprüft. Falls keine Heterogenität vorlag, wurde der indirekte Vergleich gegenüber Entacapon für die Studien 016 (kombiniert 50 und 100 mg/Tag) und SETTLE (100 mg) separat durchgeführt.

### Sensitivitätsanalysen auf Basis ITT-Population in Meta-Analysen der Entacapon-Studien

In zwei der vier Entacapon-Studien wurden die kontinuierlichen Ergebnisse auf Basis der Completer-Population ausgewiesen [30,31] und bei zwei weiteren Studien war bei einzelnen Parametern aus den Publikationen nicht zweifelsfrei ersichtlich [32,33], ob es sich tatsächlich um ITT-LOCF-Daten handelt. Aus diesem Grund wurde die Meta-Analyse der kontinuierlichen Parameter auf Basis der Anzahl Completer durchgeführt.

Um die Vergleichbarkeit mit der LOCF-Methode bei Safinamid zu ermöglichen, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Anzahl Patienten der ITT Population bei Randomisierung durchgeführt.

## **Ergebnisse der indirekten Vergleiche**

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche wurden für kontinuierliche Variablen als mittlere Differenz der Standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95% Konfidenzintervall, dem p-Wert des Cochran-Q Tests und dem  $I^2$ -Maß angegeben. Für dichotome Ergebnisse wurde der Quotient gebildet aus dem Relativen Risiko (RR) bzw. dem Odds Ratio (OR) sowohl für Safinamid gegenüber Placebo als auch Entacapon gegenüber Placebo (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle). Die Heterogenität wurde mit dem p-Wert des Cochran-Q-Tests und dem  $I^2$ -Maß dargestellt.

Zur Einstufung des Effekts der untersuchten Endpunkte wurde für die Zielgrößen auf die inferenzstatistischen Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße Bezug genommen.

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

Der indirekte Vergleich wurde mit Microsoft Excel Version 14.0.7128.5000, Bestandteil von Microsoft Office Professional Plus 2010, durchgeführt (beigefügt in Modul 5).

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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



Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
28780	nein	ja	abgeschlossen	2x6 Tage	Safinamid 100 mg, Placebo
EMR701165_023	nein	ja	abgeschlossen	66 Tage	Safinamid 100-300 mg, Placebo
EMR701165-024	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen +12 Wochen offen	Safinamid 100 mg, Placebo
NW-1015/004/II/2000 (Studie 004)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Gruppe 1: Safinamid 0,25 mg/kg; Safinamid 0,5 mg/kg; Safinamid 0,75 mg/kg Gruppe 2: Placebo; Safinamid 0,5 mg/kg; Safinamid 0,75 mg/kg Gruppe 3: Safinamid 0,25 mg/kg; Safinamid 0,5 mg/kg; Placebo
NW-1015/009/II/2001 (Studie 009)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Safinamid 0,5 mg/kg, Safinamid 1,0 mg/kg, Placebo
NW-1015/015/III/2003 (Studie 015)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Safinamid 150-200 mg, Placebo
NW-1015/017/III/2003 (Studie 017)	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Safinamid 150-200 mg, Placebo
NW-1015/016/III/2006 (Studie 016)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
NW-1015/018/III/2006 (Studie 018)	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
27918 MOTION	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
27938 MOTION Extension	nein	ja	abgebrochen (aufgrund Wechsel des Sponsors)	78 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
27919 SETTLE	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.*

Tabelle 4-3 bildet den Studienstatus zum 01.05.2015 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
28780	Patienten im späten Stadium werden ausgeschlossen, keine patientenrelevanten Endpunkte (pharmakokinetische Studie).
EMR701165_023	Dosisfindungsstudie (Dosierung nicht gemäß der Zulassung von 50 bzw. 100 mg Safinamid pro Tag)
EMR701165-024	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/004/II/2000 (Studie 004)	Dosisfindungsstudie (Dosierung nicht gemäß der Zulassung von 50 bzw. 100 mg Safinamid pro Tag)
NW-1015/009/II/2001 (Studie 009)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/015/III/2003 (Studie 015)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/017/III/2003 (Studie 017)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
27918 MOTION	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium) Fragestellung nicht passend.
27938 MOTION Extension	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium) für Fragestellung nicht passend.

#### 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.

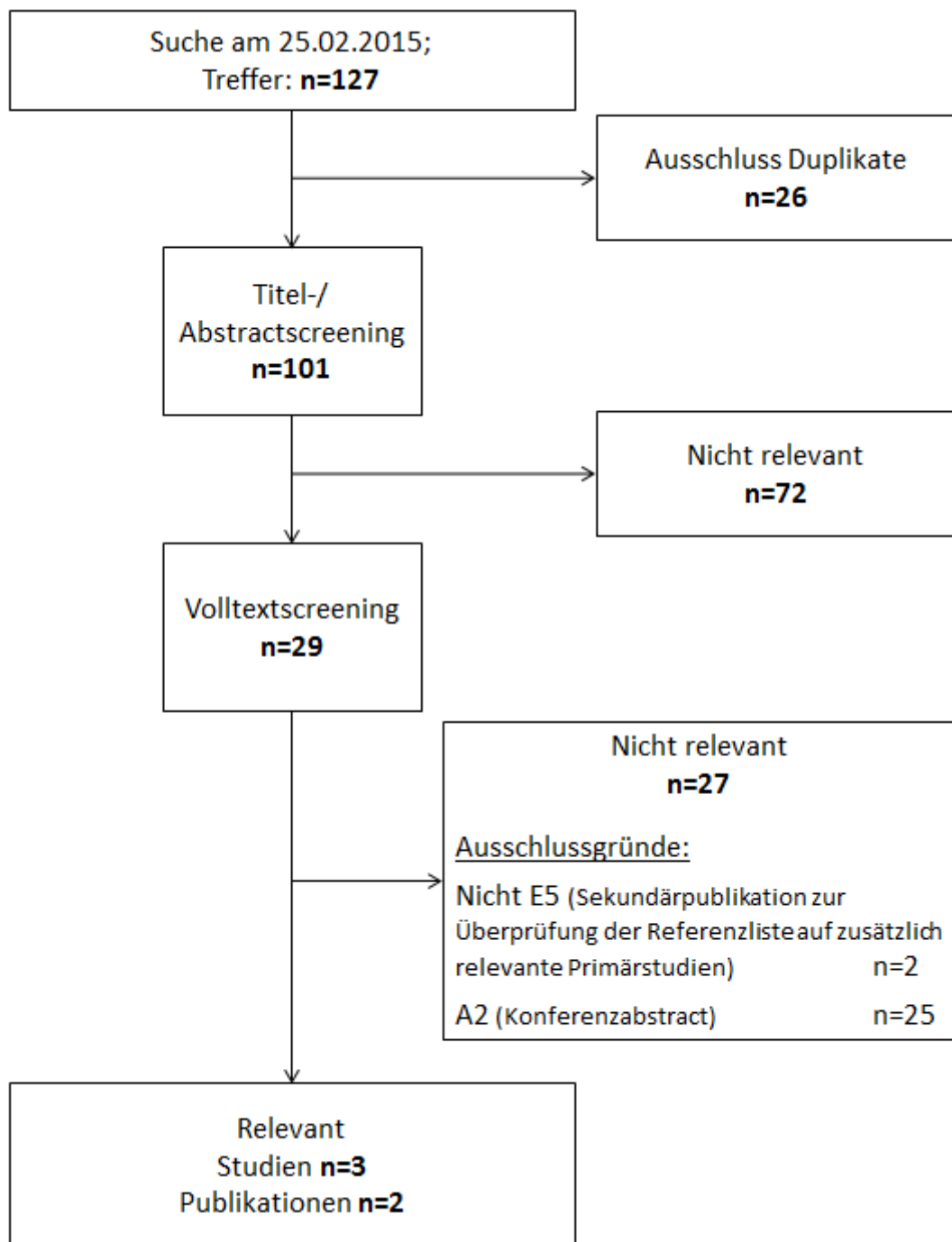


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid

Eine systematische Recherche nach Studien für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert und Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde am 25.02.2015 durchgeführt. Es wurden 127 Literaturstellen identifiziert. Nach Duplikatenfernung (n=26) wurden 101 Treffer im Titel-/Abstractscreening unter Verwendung der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-1 vordefinierten Ein-/Ausschlusskriterien überprüft.

72 Literaturestellen wurden als eindeutig nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen, da sie sich weder für einen direkten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon noch für die Durchführung indirekter Vergleiche eigneten. Somit standen 29 Publikationen im Volltext zum Review. Darunter befanden sich 2 Sekundärpublikationen, die zunächst eingeschlossen wurden, um deren Referenzlisten auf weitere potenziell relevante Primärstudien zu überprüfen.

Während des Volltext-Screenings wurde keine mit der ZVT Entacapon direktvergleichende Studie identifiziert.

In einem nächsten Schritt wurden deshalb die 29 Volltext-Publikationen auf Studien untersucht, die sich für die Durchführung indirekter Vergleiche eignen, d.h. Safinamid mit Placebo oder einem anderen Brückenkomparator vergleichen.

2 Volltext-Publikation zu den Studien 016 [39] und 018 [40], die Safinamid mit Placebo vergleichen, wurden eingeschlossen.

25 Publikationen waren Konferenzabstracts und berichteten über die drei placebokontrollierten Studien 016, 018 und SETTLE. Da zu allen drei relevanten Studien 016, 018 und SETTLE ein Studienbericht und für die Studien 016 und 018 außerdem jeweils eine Volltext-Publikation vorliegen, wurden die 25 Konferenzabstracts ausgeschlossen.

Die Sichtung der Referenzlisten der beiden Sekundärpublikationen ergab keine zusätzliche relevante Studie. Beide Sekundärpublikationen wurden ausgeschlossen.

Somit wurden 2 Volltext-Publikationen [39,40] eingeschlossen und 3 relevante Studien identifiziert, die Safinamid mit Placebo vergleichen und sich für die Durchführung indirekter Vergleiche eignen.

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>placebokontrolliert (zur Durchführung indirekter Vergleiche)</b>				
Studie 016	Clinicaltrials.gov [41] EU Clinical Trials Register [42] International Clinical Trials Registry Platform <sup>b</sup> [43-46]	Ja	Ja	abgeschlossen
Studie 018	Clinicaltrials.gov [47] EU Clinical Trials Register [48] International Clinical Trials Registry Platform <sup>b</sup> [49,50]	Ja	Ja	abgeschlossen
SETTLE	Clinicaltrials.gov [51] EU Clinical Trials Register [52] Klinische Prüfungen PharmNet.Bund <sup>b</sup> [53,54] International Clinical Trials Registry Platform <sup>b</sup> [55,56]	Ja	Ja	abgeschlossen
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>				
keine Studie identifiziert	-	-	-	-
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>b</sup> Da das ICTRP Search Portal und das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordern, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 18. März 2015 durchgeführt und bildet den Stand der Studienliste ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat] <sup>d</sup> )	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert (zur Durchführung indirekter Vergleiche)</b>						
Studie 016	ja	ja	nein	ja [57]	ja [41]	ja [39]
Studie 018	ja	ja	nein	ja [58]	ja [47]	ja [40]
SETTLE	ja	ja	nein	ja [59]	ja [51]	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine Studie identifiziert	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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



Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 016	RCT, doppelblind, placebo- und aktivkontrolliert, parallel, Phase III	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen	Placebo (n=222) Safinamid 50 mg (n=223) Safinamid 100 mg (n=224)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 10 Tage</li> <li>• Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen</li> <li>• Behandlung: 24 Wochen</li> <li>• Ausschleich-Phase (optional): 1 Woche</li> </ul>	52 Zentren in 3 Ländern, in Europa und Asien (Italien, Rumänien, Indien) 01/2007 – 10/2008	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> „on“-Zeit (ohne/ geringfügige Dyskinesien)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> „off“-Zeit, Motorik (UPDRS III), klinische Veränderung (CGI-C), Kognitive Veränderung (Cogtest), Dyskinesie- Schweregrad (DRS), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II), Symptom-Schweregrad (CGI-S), Levodopa- Dosisänderung</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u> Parkinson-Stadium (nach Hoehn und Yahr), Depressionen (GRID- HAMD-17), Kognitiver Status (MMSE), Lebensqualität (PDQ-39)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Schläfrigkeit (ESS)</p>

Studie 018	Erweiterungsstudie (der Studie 016), doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Phase III	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen und bereits Teilnehmer der Studie 016 waren	<p><b>Randomisiert in Studie 016</b> (siehe oben)</p> <p><b>Eingeschlossen in Studie 018</b></p> <p>Placebo (n=175)</p> <p>Safinamid 50 mg (n=189)</p> <p>Safinamid 100 mg (n=180)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 24 Wochen (Studie 016) + 78 Wochen (Studie 018), insgesamt 102 Wochen</li> <li>• Ausschleichphase (optional): 1 Woche</li> </ul>	52 Zentren in 3 Ländern, in Europa und Asien (Italien, Rumänien, Indien) 08/2007 <sup>1</sup> – 04/2010	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während „on“-Zeit;</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> „on“-Zeit ( ohne/ geringfügige Dyskinesien), Tagebuch-Responderrate, Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV), Zeit bis zur Entwicklung beeinträchtigender Dyskinesien, Zeit bis zur Entwicklung jeglicher (geringfügig und/oder beeinträchtigend) Dyskinesien, Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II), Levodopa- und Parkinsonmedikation-Dosisänderung, Motorik (UPDRS III), klinische Veränderung (CGI-C), Symptom-Schweregrad (CGI-S), Kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung (UPDRS I)</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u> Parkinson-Stadium nach Hoehn und Yahr, Depressionen (GRID-HAMD-17), Kognitiver Status (MMSE), Lebensqualität (PDQ-39),</p>
------------	--	--	--	---	---	---

	Kognitive Veränderung (Cogtest) <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Schläfrigkeit (ESS)
--	---

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

SETTLE	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Phase III	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen	Placebo (n=275) Safinamid 50-100mg <sup>2</sup> (n=274)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 10 Tage</li> <li>• Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen</li> <li>• Behandlung: 24 Wochen</li> <li>• Ausschleich-Phase: 1 Woche</li> <li>• Follow-Up: 4 Wochen</li> </ul>	126 Zentren in 21 Ländern, in Europa, Nordamerika, Asien und Ozeanien (Indien, Malaysia, Südkorea, Taiwan, Thailand, Estland, Slowakei, Kanada, USA, Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) 03/2009 – 02/2012	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> „off“-Zeit, Motorik (UPDRS III), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II), klinische Veränderung (CGI-C), Lebensqualität (EQ-5D, PDQ-39), Klinischer Status und Schweregrad (CGI), Dyskinesie-Schweregrad (DRS), Levodopa-Dosisänderung, Klinischer Status (PGIC), Kognitive Veränderung (Cogtest)</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u> Parkinson-Stadium nach Hoehn und Yahr, Depressionen (GRID-HAMD-17), Kognitiver Status (MMSE)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Schläfrigkeit (ESS)</p>
--------	--	--	--	---	--	---

<sup>1</sup> Datum des ersten Screenings für Studie 018. Erstes Screening für Patienten der Studie 016, die in Studie 018 eingeschlossen wurden war 01/2007.

<sup>2</sup> Trotz des Dosisbereichs von 50-100 mg wird die Safinamid-Patientengruppe im vorliegenden Dossier als homogene ‘100 mg Safinamid-Gruppe’ dargestellt, was durch die Safinamid-Expositionsstärke und –dauer der Patienten gerechtfertigt ist. Eine ausführliche Begründung findet sich in der zusammenfassenden Studienbeschreibung unter den Tabellen in diesem Kapitel.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studie 016	<p><b>Safinamid 50 mg/Tag</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u> Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p><b>Safinamid 100 mg/Tag</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Safinamid 50 mg, 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u> Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u> Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p>Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Levodopa: stabile Dosis von 4-10 Einheiten täglich eines beliebigen Präparats (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination), plus Benserazid/Carbidopa mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers.</p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums oder beidem zum Zeitpunkt des Screenings war erlaubt. Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung waren erlaubt.</p> <p><u>Ausgeschlossene Vorbehandlung:</u> Medikamente mit Einfluss auf Absorption, Metabolismus und Elimination von Safinamid, MAO-Hemmer (z.B. Selegelin), Trizyklisches Antidepressivum, SNRI (z.B. Venlafaxin, Duloxetine).</p> <p>Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung waren erlaubt.</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> Fortsetzung der</p>

				<p>Vorbehandlung in stabiler Dosierung</p> <p>Im Falle dopaminerger Nebenwirkungen nach Zugabe der Studienbehandlung zur stabilen Levodopa-Dosis konnte die Levodopa-Dosis gemäß einem schrittweisen Schema reduziert werden</p> <p><u>Bedarfsmedikation:</u> (Notfallmedikation)</p> <p>Dosiserhöhung um mindestens 20% der bisherigen Parkinsontherapie (Levodopa, Dopaminagonist oder andere) oder Zusatz eines neuen Medikaments</p>
Studie 018	<p><b>Safinamid 50 mg/Tag</b></p> <p><u>78-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p><b>Safinamid 100 mg/Tag</b></p> <p><u>78-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p><u>78-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p>Fortsetzung der Studienbehandlung, von Levodopa und bisheriger Parkinsontherapie erfolgte in gleicher Dosierung wie in Studie 016</p> <p>Im Falle dopaminerger Nebenwirkungen nach Zugabe der Studienbehandlung zur stabilen Levodopa-Dosis konnte die Dosis gemäß einem schrittweisen Schema reduziert werden</p> <p><u>Bedarfsmedikation:</u> (Notfallmedikation)</p> <p>Dosiserhöhung um mindestens 20% der bisherigen Parkinsontherapie (Levodopa, Dopaminagonist oder andere) oder Zusatz eines neuen Medikaments</p>
SETTLE	<p><b>Safinamid 50-100 mg/Tag<sup>1</sup></b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0) oder</p>	-	<p>Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht.</p> <p><u>Dosistitration:</u></p> <p>Dosis der Studienbehandlung konnte gemäß Titrationsschema bei guter Verträglichkeit ab Tag 14 von Dosisstufe 0 auf Dosisstufe 1</p>

<p>oder</p> <p>Safinamid 100 mg, große Tablette (9mm), einmal täglich (Dosisstufe 1)</p> <p><u>Ausschleichphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p> <p>oder</p> <p>Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p>	<p>Placebo, große Tablette (9 mm), einmal täglich (Dosisstufe 1)</p> <p><u>Ausschleichphase</u></p> <p>Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p>	<p>erhöht werden. Bei Unverträglichkeit konnte gemäß Schema reduziert oder bis zu 3 Dosen ausgelassen werden.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p>Levodopa: stabile Dosis von 3-10 Einheiten täglich eines beliebigen Präparats (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination), plus Benserazid/Carbidopa mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers</p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums und/oder Amantadin für mindestens 4 Wochen vor dem Screening war erlaubt.</p> <p><u>Ausgeschlossene Vorbehandlung:</u></p> <p>Medikamente mit Einfluss auf metabolisierende Enzyme (z.B. Barbiturate, Phenothiazin), Opioide (z.B. Tramadol, Meperidinderivate), MAO-Hemmer (z.B. Selegilin), SNRI (z.B. Venlafaxin, Duloxetine), Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva, Depot- und orale Neuroleptika oder Medikamente mit hepatotoxischem (z.B. Tamoxifen) oder zytotoxischem Potenzial</p> <p><u>Begleitmedikation:</u></p> <p>Fortsetzung der Vorbehandlung in stabiler Dosierung</p> <p>Nach Ermessen des Arztes jegliche Medikation, die nicht ausgeschlossen war oder mit der Studienbehandlung interferiert</p>
---	---	--

Selektive Serotonin-  
Wiederaufnahmehemmer  
(SSRI) in möglichst niedriger  
und stabiler Dosierung waren  
erlaubt

<sup>1</sup> Trotz des Dosisbereichs von 50-100 mg wird die Sildenafil-Patientengruppe im vorliegenden Dossier als homogene '100 mg Sildenafil-Gruppe' dargestellt, was durch die Sildenafil-Expositionsstärke und -dauer der Patienten gerechtfertigt ist. Eine ausführliche Begründung findet sich in der zusammenfassenden Studienbeschreibung unter den Tabellen in diesem Kapitel.



Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 016			Studie 018			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
Geschlecht, n (%)								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
Männlich	157 (70,40)	163 (72,77)	160 (72,07)	157 (70,40)	163 (72,77)	160 (72,07)	171 (62,41)	163 (59,27)
Weiblich	66 (29,60)	61 (27,23)	62 (27,93)	66 (29,60)	61 (27,23)	62 (27,93)	103 (37,59)	112 (40,73)
Alter (Jahre)								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	60,10 (9,66)	60,07 (9,19)	59,37 (9,41)	60,62 (9,64)	60,55 (9,16)	59,91 (9,36)	61,69 (8,98)	62,12 (8,95)
Händigkeit, n (%)								
n	223	224	222	223	224	222	n.v.	n.v.
Rechts	218 (97,76)	219 (97,77)	219 (98,65)	218 (97,76)	219 (97,77)	219 (98,65)	n.v.	n.v.
Links	5 (2,24)	5 (2,23)	3 (1,35)	5 (2,24)	5 (2,23)	3 (1,35)	n.v.	n.v.
Ethnie, n (%)								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
Kaukasisch	43 (19,28)	45 (20,09)	42 (18,92)	43 (19,28)	45 (20,09)	42 (18,92)	183 (66,79)	188 (68,36)
Asiatisch	180 (80,72)	179 (79,91)	180 (81,08)	180 (80,72)	179 (79,91)	180 (81,08)	88 (32,12)	85 (30,91)
Andere	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (1,09)	2 (0,73)
Größe (cm)								
n	223	224	222	223	224	222	272	274
MW (SD)	162,36 (9,13)	162,54 (9,81)	162,48 (8,52)	162,36 (9,13)	162,54 (9,81)	162,48 (8,51)	167,81 (9,66)	167,07 (10,48)
Gewicht (kg)								
n	223	224	222	223	224	222	272	274
MW (SD)	63,08 (12,40)	63,24 (13,90)	64,22 (13,31)	62,91 (12,91)	63,28 (13,76)	64,68 (13,60)	72,50 (16,38)	70,97 (15,84)
Hoehn und Yahr Stadium								
n	223	224	222	202	195	197	274	274

	Studie 016			Studie 018			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
MW (SD)	2,78 (0,62)	2,78 (0,64)	2,79 (0,67)	2,61 (0,55)	2,58 (0,59)	2,68 (0,66)	2,48 (0,59)	2,49 (0,61)
Hoehn und Yahr Stadieneinteilung, n (%)								
n	223	224	222	202	195	197	274	274
Stadium 1	3 (1,35)	0 (0,00)	3 (1,35)	0 (0,00)	1 (0,51)	0 (0,00)	7 (2,55)	0 (0,00)
Stadium 1,5	2 (0,90)	6 (2,68)	4 (1,80)	4 (1,98)	6 (3,08)	7 (3,55)	12 (4,38)	23 (8,39)
Stadium 2	35 (15,70)	43 (19,20)	38 (17,12)	55 (27,23)	57 (29,23)	47 (23,86)	84 (30,66)	87 (31,75)
Stadium 2,5	67 (30,04)	57 (25,45)	63 (28,38)	61 (30,20)	55 (28,21)	64 (32,49)	77 (28,10)	67 (24,45)
Stadium 3	88 (39,46)	87 (38,84)	80 (36,04)	69 (34,16)	62 (31,79)	53 (26,90)	82 (29,93)	81 (29,56)
Stadium 4	28 (12,56)	31 (13,84)	34 (15,32)	13 (6,44)	14 (7,18)	26 (13,20)	12 (4,38)	16 (5,84)
Dauer der Parkinson Krankheit (Jahre)								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	7,94 (3,91)	8,16 (3,79)	8,29 (3,76)	8,51 (3,90)	8,71 (3,80)	8,83 (3,77)	8,88 (4,33)	8,97 (4,83)
UPDRS Teil I Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	n.v.	n.v.
MW (SD)	1,97 (1,514)	2,04 (1,576)	2,01 (1,554)	1,97 (1,514)	2,04 (1,576)	2,01 (1,554)	n.v.	n.v.
UPDRS Teil II Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	11,77 (5,661)	12,10 (5,822)	12,26 (5,916)	11,77 (5,661)	12,10 (5,822)	12,26 (5,916)	9,97 (5,535)	10,43 (6,287)
UPDRS Teil III Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	27,27 (12,665)	28,32 (13,299)	28,74 (12,016)	27,27 (12,665)	28,32 (13,299)	28,74 (12,016)	22,26 (11,657)	23,05 (12,655)

	Studie 016			Studie 018			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
UPDRS Teil IV Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	5,61 (2,408)	5,58 (2,681)	5,64 (2,787)	5,61 (2,408)	5,58 (2,681)	5,64 (2,787)	2,18 (2,123)	2,24 (2,119)
UPDRS Gesamtscore (Teil I-IV) Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	n.v.	n.v.
MW (SD)	46,51 (19,089)	48,03 (19,612)	48,65 (18,055)	46,51 (19,089)	48,03 (19,612)	48,65 (18,055)	n.v.	n.v.
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III) Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	n.v.	n.v.
MW (SD)	40,91 (17,960)	42,46 (18,405)	43,01 (16,786)	40,91 (17,960)	42,46 (18,405)	43,01 (16,786)	n.v.	n.v.
DRS Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	3,99 (3,772)	3,87 (4,058)	3,48 (3,935)	3,95 (3,885)	3,74 (4,068)	3,39 (3,925)	2,79 (3,502)	2,57 (3,082)
MMSE Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	28,09 (1,949)	27,92 (2,184)	27,90 (2,104)	28,09 (1,949)	27,92 (2,184)	27,90 (2,104)	28,66 (1,457)	28,64 (1,577)
PDQ-39 Ausgangswert Gesamtpunktzahl								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	28,06 (13,782)	28,48 (15,517)	28,66 (13,748)	28,09 (13,795)	28,49 (15,499)	28,67 (13,731)	27,47 (14,605)	26,94 (14,832)
PDQ-39 Ausgangswert Mobilität								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	41,76 (23,229)	40,18 (25,869)	41,60 (22,223)	41,76 (23,229)	40,20 (25,813)	41,60 (22,223)	35,55 (23,262)	36,20 (23,712)

	Studie 016			Studie 018			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
PDQ-39 Ausgangswert Alltagsaktivitäten								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	36,91 (22,402)	36,58 (23,713)	36,99 (21,911)	36,89 (22,403)	36,48 (23,632)	36,96 (21,866)	32,95 (22,250)	31,75 (21,610)
PDQ-39 Ausgangswert Emotionales Wohlbefinden								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	31,00 (19,665)	30,75 (18,856)	30,33 (18,308)	31,00 (19,665)	30,75 (18,856)	30,33 (18,308)	26,64 (19,740)	27,29 (19,188)
PDQ-39 Ausgangswert Stigma								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	29,06 (25,621)	30,92 (26,135)	31,31 (25,476)	29,06 (25,621)	30,92 (26,135)	31,31 (25,476)	25,82 (23,766)	24,16 (22,992)
PDQ-39 Ausgangswert Soziale Unterstützung								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	9,49 (16,149)	11,24 (17,934)	9,76 (16,681)	9,49 (16,149)	11,24 (17,934)	9,76 (16,681)	14,39 (18,020)	14,90 (19,925)
PDQ-39 Ausgangswert Kognition								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	22,48 (16,081)	23,55 (17,677)	24,72 (17,585)	22,48 (16,081)	23,55 (17,677)	24,72 (17,585)	26,23 (18,131)	25,48 (17,788)
PDQ-39 Ausgangswert Kommunikation								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	27,58 (20,909)	26,82 (22,338)	25,86 (20,783)	27,58 (20,909)	26,82 (22,338)	25,86 (20,783)	22,08 (20,151)	22,13 (19,273)
PDQ-39 Ausgangswert								

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

	Studie 016			Studie 018			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
Körperliches Unbehagen								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	26,49 (20,063)	27,98 (21,421)	28,83 (21,992)	26,49 (20,063)	27,98 (21,421)	28,83 (21,992)	36,13 (22,909)	34,20 (21,800)
GRID-HAMD-17 Gesamtpunktzahl Ausgangswert								
n	223	224	222	223	224	222	274	275
MW (SD)	5,99 (3,699)	6,02 (3,550)	5,93 (3,704)	5,99 (3,699)	6,01 (3,548)	5,94 (3,704)	4,74 (4,040)	4,95 (4,090)
EQ-5D Ausgangswert								
n	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	274	275
MW (SD)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	0,68 (0,180)	0,67 (0,204)
MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden; SD=Standardabweichung								
Quellen: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Safinamid erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon. Da für diesen Vergleich keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich mit placebokontrollierten Studien durchgeführt, um einen Vergleich von Safinamid und Entacapon zu ermöglichen.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Safinamid im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers, d.h. bei der Behandlung der idiopathischen PK als Zusatztherapie bei Patienten im mittleren bis späten Stadium und Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis L-Dopa stehen, wurde in drei placebokontrollierten Studien (Studie 016, Studie 018, SETTLE) untersucht. Diese werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

### **Charakterisierung der Studien**

**Studie 016** war eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische und multinationale parallelgruppen Studie, die über eine Dauer von 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei konstanten Safinamid Dosen bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen untersuchte. Insgesamt wurden 669 Patienten, die mit einer stabilen L-Dopa Dosis behandelt wurden, einen durchschnittlichen Hoehn und Yahr Grad von 2,8 und eine mittlere tägliche „off“-Zeit von 5,2 Stunden aufwiesen, im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einem der drei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo) [57].

**Studie 018** war eine doppelblinde, placebokontrollierte, 18-monatige Verlängerungsstudie zur Studie 016 mit dem Ziel, die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Safinamid (50 und 100 mg / Tag) als Zusatztherapie zu L-Dopa bei Patienten im späten Stadium der Krankheit zu evaluieren. Neben L-Dopa konnten zusätzlich weitere Parkinsonmedikamente verabreicht werden. Diese Studiendauer in Kombination mit der 6-monatigen Behandlung aus Studie 016 ergab eine Behandlungsdauer von 24 Monaten. Insgesamt nahmen 544 Patienten an der Studie teil [58].

Die **SETTLE** Studie war eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multinationale und multizentrische Phase III Studie, um Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen L-Dopa Dosis bei Patienten mit idiopathischer PK und einer Krankheitsdauer von >3 Jahren, motorischen Fluktuationen (mehr als 1,5 Stunden tägliche „off“-Zeit) und einem Hoehn und Yahr Stadium von 1 - 4 gegenüber Placebo zu vergleichen. Das Studienprotokoll erlaubte den Einschluss von Patienten, die mit mehreren, stabil dosierten, Anti-Parkinsonmedikamenten behandelt wurden (mit Ausnahme anderer MAO-B Inhibitoren). Insgesamt wurden 549 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und einem der zwei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50-100 mg, Placebo) [59].

Im vorliegenden Dossier wird die Patientengruppe des Safinamid-Behandlungsarms der SETTLE-Studie trotz des Dosisbereichs von 50-100 mg als homogene ‚100 mg Safinamid-Gruppe‘ dargestellt. Dies ist aufgrund der Safinamid-Expositionsmenge und –dauer der Patienten gerechtfertigt:

- Die mittlere (SD) Gesamttagesdosis von Safinamid betrug 90,09 (12,13) mg und reichte von 48,2 bis 98,0 mg
- Von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 2 erhielten die Patienten für 14 Tage 50 mg Safinamid pro Tag (Ausnahme: 2 Patienten erhielten 100 mg; für 5 Patienten lagen keine Werte vor)
- Bei guter Verträglichkeit sah das Studienprotokoll ab Woche 2 bis Woche 24 eine Erhöhung der Safinamid-Dosis auf 100 mg vor:
  - Für 7 Patienten lagen keine weiteren Daten zur Safinamid-Dosis vor
  - 9 Patienten erhielten nur Safinamid-Dosen von 50 mg / Tag
  - 34 Patienten erhielten Safinamid-Dosen von sowohl 50 mg als auch 100 mg / Tag
  - 224 Patienten (81,8%) erhielten nur Safinamid-Dosen von 100 mg / Tag

Da für 19 der 34 Patienten, die nach Woche 2 beide Safinamid-Dosen erhielten, eine finale Dosis von 100 mg / Tag erfasst wurde und 15 der 34 Patienten die Dosis nach einer vorgesehenen Dosis von 100 mg / Tag reduzierten, können alle 34 Patienten, für die sowohl Dosen von 50 mg als auch 100 mg / Tag erfasst wurden, als ‚100 mg-Patienten‘ mit verspäteter oder missglückter Dosiserhöhung betrachtet werden.

Die Verabreichung von 50 mg / Tag während der gesamten Studie bei 9 Patienten wurde als Indikator für die Nichteinhaltung betrachtet und begründet keine separaten Analysen.

### Studienpopulationen

In den Studien 016 und SETTLE umfasste die Safety-Population alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die eine nachfolgende Erhebung und Auswertung der Sicherheitszielkriterien erfolgte. In der Studie 018 war die Safety-Population definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie 018 erhielten und für die eine nachfolgende Erhebung und Auswertung der Sicherheitszielkriterien erfolgte.

Die ITT-Population der drei Studien umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der ihr zugeteilten Studienmedikation oder die gemäß Protokoll korrekte Behandlung erhielten.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studien 016 und 018 waren trinationale Studien in Europa und Asien (Italien, Rumänien, Indien). Die SETTLE Studie war eine multinationale Studie in Europa, Nordamerika, Asien und Ozeanien und hatte Studienzentren in 21 Ländern.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Safinamid-Studien auf den deutschen Versorgungskontext wird durch folgende Tatsachen gestützt:

Obwohl in den Studien 016 und 018 die meisten Studienzentren in Indien lagen und etwa 80% der Patienten asiatischen Ursprungs waren, war die Patientendisposition zwischen den Ländern grundsätzlich ähnlich, sodass es keinen Grund zur Annahme gibt, dass sich das klinische Profil von Safinamid bei nicht-asiatischen Patienten unterscheidet. Von den insgesamt 126 Studienzentren der SETTLE Studie lagen 14 in Deutschland, weitere 45 Zentren in anderen europäischen Ländern. Zudem war ein Großteil der Studienpopulation von weißer Hautfarbe (66,8 % im Safinamid- und 68,4 % im Placebo-Arm). Infolgedessen können die Studienergebnisse aller drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die Tatsache, dass keine Unterschiede in der Leitlinienbehandlung zwischen den Ländern, in denen die Safinamid-Studien durchgeführt wurden, existieren, weist darauf hin, dass die ermittelten Ergebnisse auf Deutschland übertragen werden können.

Die Ergebnisse von SETTLE und Studie 016, die überwiegend in Asien durchgeführt wurde, sind in Bezug auf die Hauptendpunkte konsistent. Dies ist ein weiterer Anhaltspunkt dafür, dass die Ergebnisse der Safinamid-Studien, den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln.

Weiterhin ließ sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere) sich keine Interaktion und somit kein Subgruppeneffekt nachweisen.

Somit kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Safinamid-Studien auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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



Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 018	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SETTLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die drei Studien 016, 018 und SETTLE als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um Studien mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

#### 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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-mortalität	Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)	Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	Veränderung der „off“-Zeit	Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) während der „on“-Zeit	Motorik (UPDRS III) während der „on“-Zeit	Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV)	UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Studie	Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	Kognitiver Status (MMSE)	Lebensqualität (PDQ-39)	Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)	Depressionen (GRID-HAMD-17)
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Lebensqualität (EQ-5D)	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Abdominale Schmerzen
Studie 016	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Diarrhoe	Erbrechen	Übelkeit	Obstipation	Psychiatrische Erkrankungen
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Depression	Halluzinationen	Schlaflosigkeit	Benommenheit	Dyskinesie
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

---

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

<b>Studie</b>	<b>Schwindel</b>	<b>Verschlechterung der Parkinson Symptome</b>	<b>Stürze</b>	<b>Rückenschmerzen</b>	<b>Müdigkeit</b>
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

<b>Studie</b>	<b>Schmerzen</b>	<b>Dyspnoe</b>	<b>Vertigo</b>	<b>Grippeähnliche Erkrankung</b>	<b>Abnormale Urinanalyse</b>
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Studie 018	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT**

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Todesfälle seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Todesfälle seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Todesfälle seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird in allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, als niedrig eingestuft, da mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum und bei der Endpunkterhebung

verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt außerdem ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	0 (0,0)	222	1 (0,5)	0,33 [0,02; 6,37]	0,26 [0,01; 8,52]	-0,00 [-0,13; 0,12]	0,3173
Studie 018	189	3 (1,6)	175	6 (3,4)	0,51 [0,17; 1,52]	0,46 [0,13; 1,66]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1157
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	4 (1,8)	222	1 (0,5)	1,81 [0,49; 6,69]	2,08 [0,43; 10,04]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2147
Studie 018	180	5 (2,8)	175	6 (3,4)	0,80 [0,31; 2,05]	0,78 [0,23; 2,62]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,6344
SETTLE	274	1 (0,4)	275	2 (0,7)	0,69 [0,11; 4,37]	0,69 [0,11; 4,43]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,5655
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Die Behandlung mit 50 mg Sildenafil/Tag zeigte sowohl in der 24-wöchigen Studie 016 als auch in der Langzeitstudie 018 mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 102 Wochen eine statistisch nicht signifikant geringere Gesamtmortalität im Vergleich zum Placebo-Arm.

Auch die Behandlung mit 100 mg Sildenafil/Tag führte in der SETTLE-Studie nach 24 Wochen und in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen zu einer statistisch nicht signifikant geringeren Gesamtmortalität. Mit der höheren Dosierung in Studie 016 war die Gesamtmortalität in der Sildenafil-Gruppe höher, jedoch statistisch nicht signifikant.

*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.*

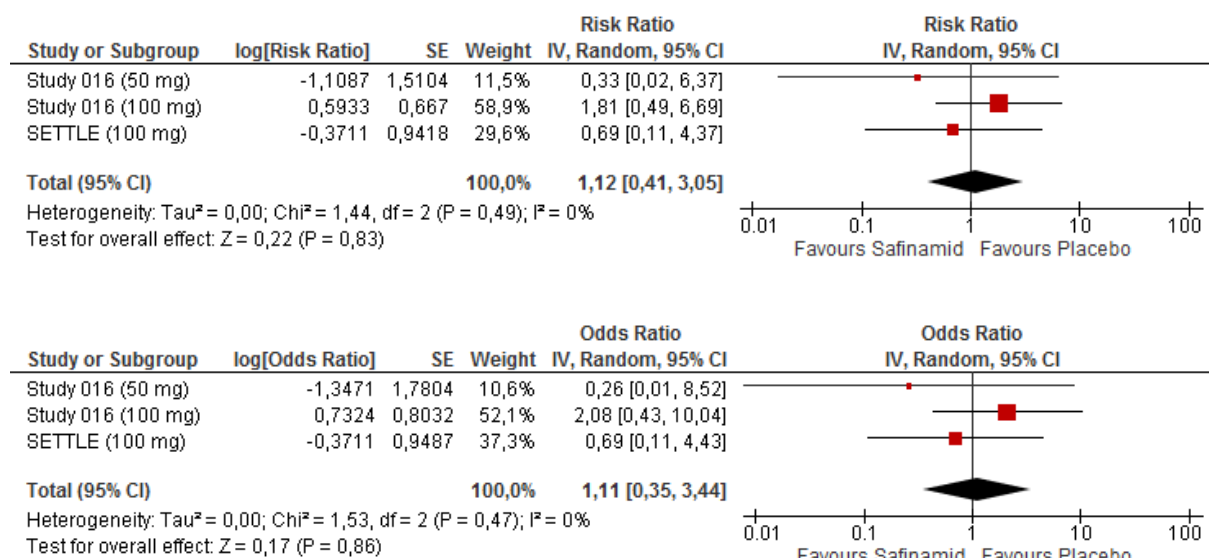


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,49$  (RR) und  $p=0,47$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,12; 95% KI [0,41; 3,05] und OR=1,11; 95% KI [0,35; 3,44]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich Mortalität.

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

#### **4.3.1.3.1.2 Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) – RCT**

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



Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Veränderung der mittleren täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien) basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24 (primärer Endpunkt).</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
Studie 018	<p>Veränderung der mittleren täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien) basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Veränderung der mittleren täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien), basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24 (war primärer Endpunkt).</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient</p>

oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig

- in einer "on"-Phase ohne Dyskinesien,
- in einer "on"-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,
- in einer "on"-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,
- in einer "off"-Phase war, oder
- schlief.

Eine "off"-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer "on"-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.

Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studiervisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.

Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage >1,5 Stunden "off"-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen "off"-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).

Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Plausibilität durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchschulung und -überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].

*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 Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016), 644 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (Studie 018 und SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) 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 Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	9,46 (2,155)	10,61 (2,707)	0,99 (2,709)	222	211	9,26 (2,171)	9,96 (2,683)	0,42 (2,735)	0,57 [0,13; 1,01]	0,20 [0,02; 0,40]	0,01204*
Studie 018	223	215	9,37 (2,258)	10,42 (2,836)	0,74 (2,719)	222	213	9,30 (2,155)	10,03 (2,472)	0,40 (2,734)	0,34 [-0,10; 0,78]	0,12 [-0,07; 0,31]	0,13274
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	9,52 (2,407)	10,81 (2,826)	1,17 (2,680)	222	211	9,26 (2,171)	9,96 (2,683)	0,42 (2,735)	0,74 [0,30; 1,18]	0,28 [0,08; 0,46]	0,00109*
Studie 018	224	216	9,52 (2,427)	10,82 (2,917)	1,06 (2,696)	222	213	9,30 (2,155)	10,03 (2,472)	0,40 (2,734)	0,67 [0,22; 1,11]	0,24 [0,06; 0,44]	0,00319*
SETTLE	274	274	9,30 (2,408)	10,73 (2,746)	1,52 (2,565)	275	275	9,06 (2,497)	9,63 (2,774)	0,56 (2,567)	0,96 [0,56; 1,37]	0,38 [0,21; 0,54]	<0,0001*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien) verzeichneten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, einen statistisch signifikant größeren Anstieg der „on“-Zeit von Beginn bis Woche 24 (Studie 016) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In der Langzeitstudie 018 verbesserte sich die „on“-Zeit bis Woche 102 im Vergleich zu Placebo ebenfalls, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Bei der Behandlung mit 100 mg Safinamid/Tag verbesserte sich die „on“-Zeit statistisch signifikant in allen drei Studien, sowohl in den Studien 016 und SETTLE (bis Woche 24) als auch anhaltend über einen Zeitraum von 2 Jahren in der Langzeitstudie 018.

*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.*

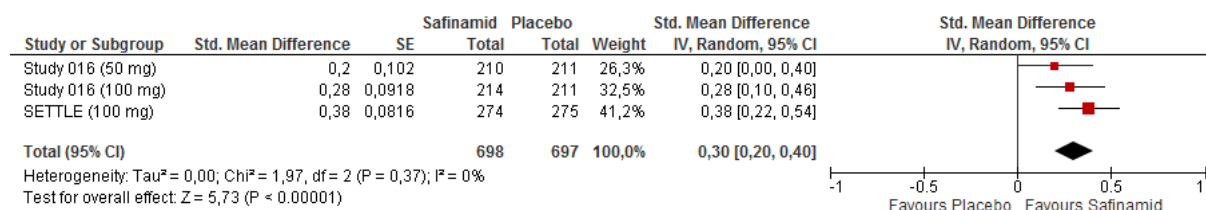


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien) fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,37. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,30; 95% KI [0,20; 0,40]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung der „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien).

**4.3.1.3.1.3 Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Der Anteil der „on“-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase abgeleitet.</p> <p>Die Veränderung des mittleren Anteils der „on“-Zeit basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24, war kein Endpunkt in Studie 016 und wurde zur Verwendung im indirekten Vergleich mit Entacapon rechnerisch ermittelt.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
Studie 018	<p>Der Anteil der „on“-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase abgeleitet.</p> <p>Die Veränderung des mittleren Anteils der „on“-Zeit basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102), war kein Endpunkt in Studie 016 und 018 und wurde zur Verwendung im indirekten Vergleich mit Entacapon rechnerisch ermittelt.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von</p>

	<p>ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Der Anteil der „on-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase abgeleitet.</p> <p>Die Veränderung des mittleren Anteils der „on“-Zeit basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24, war kein Endpunkt in Studie SETTLE und wurde zur Verwendung im indirekten Vergleich mit Entacapon rechnerisch ermittelt.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase ohne Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.</p> <p>Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage &gt;1,5 Stunden „off“-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen „off“-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Plausibilität durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das</p>

Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchschulung und –überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].

*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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016), 644 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (Studie 018 und SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.



*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	66,99 (12,429)	75,68 (15,981)	9,15 (14,786)	222	211	65,85 (13,180)	70,93 (16,169)	4,96 (14,905)	4,19 [1,76; 6,61]	0,28 [0,09; 0,47]	0,00074*
Studie 018	223	215	66,59 (13,262)	74,80 (15,251)	8,09 (14,616)	222	213	65,90 (12,979)	71,35 (15,542)	5,17 (14,677)	2,92 [0,55; 5,29]	0,20 [0,01; 0,39]	0,01590*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	66,51 (13,426)	75,47 (15,756)	9,15 (14,609)	222	211	65,85 (13,180)	70,93 (16,169)	4,96 (14,905)	4,18 [1,77; 6,60]	0,28 [0,09; 0,47]	0,00071*
Studie 018	224	216	66,31 (13,600)	76,23 (15,778)	9,68 (14,472)	222	213	65,90 (12,979)	71,35 (15,542)	5,17 (14,677)	4,51 [2,14; 6,88]	0,30 [0,12; 0,50]	0,00020*
SETTLE	274	274	51,69 (13,380)	59,59 (15,256)	8,45 (14,252)	275	275	50,34 (13,872)	53,50 (15,409)	3,11 (14,261)	5,34 [3,10; 7,59]	0,38 [0,21; 0,54]	<0,0001*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Der Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit war in allen drei Studien statistisch signifikant verbessert. Die Patienten unter Safinamid-Behandlung verzeichneten sowohl bei einer Studiendauer von 24 Wochen (Studie 016 und SETTLE) als auch bei der Langzeitstudie über 2 Jahre (Studie 018) einen größeren Anstieg des Anteils der „on“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Endpunkt war auch unabhängig von der Dosierung (50 mg Safinamid/Tag oder 100 mg Safinamid/Tag) statistisch signifikant verbessert.

*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.*

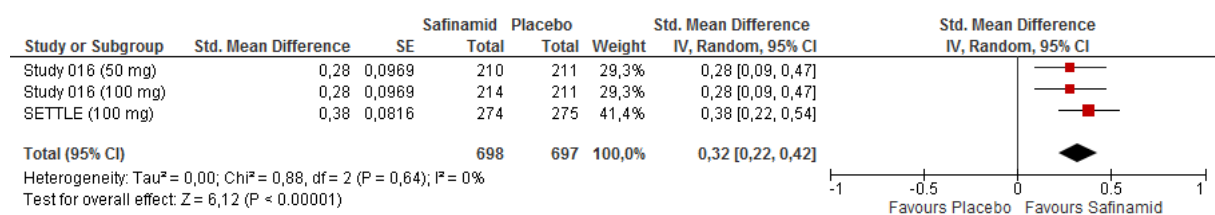


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,64. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,32; 95% KI [0,22; 0,42]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung des Anteils der „on“-Zeit.

**4.3.1.3.1.4 Veränderung der „off“-Zeit – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studie 016	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
Studie 018	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p>

Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig

- in einer "on"-Phase ohne Dyskinesien,
- in einer "on"-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,
- in einer "on"-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,
- in einer "off"-Phase war, oder
- schlief.

Eine "off"-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer "on"-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.

Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studiervisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.

Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage >1,5 Stunden "off"-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen "off"-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).

Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Adäquatheit durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchschulung und -überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016), 644 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (Studie 018 und SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	5,10 (1,929)	3,77 (2,508)	-1,38 (2,335)	222	211	5,31 (2,085)	4,56 (2,662)	-0,71 (2,353)	-0,67 [-1,05; -0,29]	-0,28 [-0,48; -0,09]	0,00062*
Studie 018	223	215	5,17 (2,075)	3,87 (2,370)	-1,26 (2,289)	222	213	5,30 (2,057)	4,47 (2,543)	-0,77 (2,298)	-0,50 [-0,87; -0,12]	-0,22 [-0,41; -0,03]	0,00896*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	5,16 (2,140)	3,80 (2,477)	-1,39 (2,307)	222	211	5,31 (2,085)	4,56 (2,662)	-0,71 (2,353)	-0,68 [-1,06; -0,30]	-0,30 [-0,48; -0,10]	0,00052*
Studie 018	224	216	5,19 (2,164)	3,65 (2,460)	-1,51 (2,266)	222	213	5,30 (2,057)	4,47 (2,543)	-0,77 (2,298)	-0,74 [-1,11; -0,37]	-0,32 [-0,52; -0,13]	<0,0001*
SETTLE	274	274	5,34 (1,974)	3,77 (2,564)	-1,65 (2,324)	275	275	5,38 (2,011)	4,84 (2,586)	-0,62 (2,324)	-1,03 [-1,40; -0,67]	-0,44 [-0,61; -0,28]	<0,0001*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Der Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit war in allen drei Studien statistisch signifikant verbessert. Die Patienten unter Safinamid-Behandlung verzeichneten sowohl bei einer Studiendauer von 24 Wochen (Studie 016 und SETTLE) als auch bei der Langzeitstudie über 2 Jahre (Studie 018) eine größere Reduktion der „off“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Endpunkt war auch unabhängig von der Dosierung (50 mg Safinamid/Tag oder 100 mg Safinamid/Tag) statistisch signifikant verbessert.

*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.*

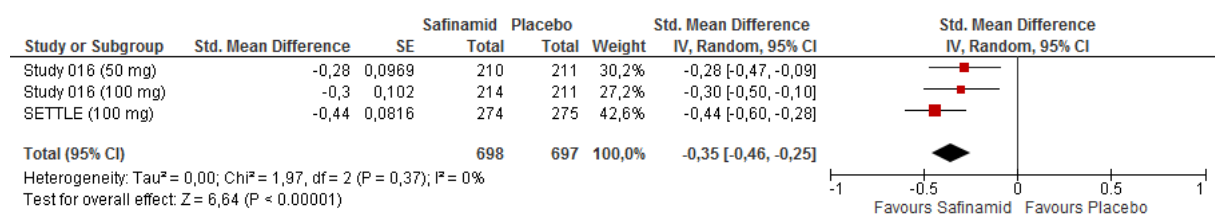


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,37$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,35; 95% KI [-0,46; -0,25]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung der „off“-Zeit.



**4.3.1.3.1.5 Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis – RCT**

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studie 016	Nicht untersucht Die „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wurde in Studie 016 bis zur Zeit des Einschlafens aufsummiert (nicht nur bis zur nächstfolgenden L-Dopa-Dosis), so dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung die Daten der Studie 016 nicht verwendet werden können.
Studie 018	Nicht untersucht
SETTLE	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit nach der ersten morgendlichen L-Dopa-Dosis basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase ohne Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studienvsiste. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.</p> <p>Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage &gt;1,5 Stunden „off“-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen „off“-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-</p>

Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Adäquatheit durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchschulung und –überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].

*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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Nicht zutreffend					
Studie 018	Nicht zutreffend					
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE-Studie, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Zusätzlich erfolgte eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
Studie 018	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
Studie 018	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
SETTLE	274	274	0,83 (0,568)	0,57 (0,562)	-0,28 (0,631)	275	275	0,86 (0,654)	0,76 (0,709)	-0,10 (0,631)	-0,18 [-0,28; -0,09]	-0,30 [-0,46; -0,12]	0,00028*
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.                      *statistisch signifikant</p> <p>Die „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wurde in Studie 016 bis zur Zeit des Einschlafens aufsummiert (nicht nur bis zur nächstfolgenden L-Dopa-Dosis), so dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung die Daten der Studie 016 nicht verwendet werden können</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;                      SD=Standardabweichung; vs=versus</p>													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis verzeichneten die Patienten in der SETTLE-Studie eine statistisch signifikant größere Reduktion und damit Verbesserung für 100 mg Safinamid/Tag im Vergleich zum Placebo-Arm.

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

Da für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.1.6 Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) – RCT**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil I untersucht kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung mittels der folgenden 4 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intellektuelle Einschränkung</li> <li>– Denkstörungen</li> <li>– Depression</li> <li>– Motivation/Initiative</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (keine / nicht vorhanden / normal) bis 4 (schwere Symptome oder Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Screening, Baseline und Woche 24 bewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil I untersucht kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung mittels der folgenden 4 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intellektuelle Einschränkung</li> <li>– Denkstörungen</li> <li>– Depression</li> <li>– Motivation/Initiative</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (keine / nicht vorhanden / normal) bis 4</p>

	<p>(schwere Symptome oder Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Woche 52 und 78 bewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	Nicht untersucht

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den Studien 016 und 018, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass

eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 503 von 669 (Studie 016) und 564 von 669 (Studie 018) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Eine Anfälligkeit für Verzerrung für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) scheint in den Studien 016 und 018 aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	170	1,97 (1,514)	1,76 (1,525)	-0,17 (1,225)	222	166	2,01 (1,554)	1,70 (1,495)	-0,19 (1,233)	0,02 [-0,20; 0,24]	0,02 [-0,20; 0,23]	0,88665
Studie 018	223	187	1,97 (1,514)	1,87 (1,609)	-0,04 (1,447)	222	194	2,01 (1,554)	1,88 (1,552)	-0,05 (1,461)	0,01 [-0,24; 0,25]	0,00 [-0,19; 0,21]	0,94038
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	167	2,04 (1,576)	1,70 (1,425)	-0,26 (1,224)	222	166	2,01 (1,554)	1,70 (1,495)	-0,19 (1,233)	-0,07 [-0,29; 0,15]	-0,06 [-0,27; 0,16]	0,52045
Studie 018	224	183	2,04 (1,576)	1,81 (1,638)	-0,10 (1,417)	222	194	2,01 (1,554)	1,88 (1,552)	-0,05 (1,461)	-0,05 [-0,30; 0,20]	-0,04 [-0,24; 0,17]	0,68212
SETTLE	274	0	n.b.	n.b.	n.b.	275	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;  SD=Standardabweichung; vs=versus</p>													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I, zeigte die Behandlung mit 50 mg oder 100 mg Safinamid/Tag nach 24 Wochen (Studie 016) keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Placebo.

Die Langzeitbehandlung in Studie 018 führte bei beiden Dosierungen nach 2 Jahren nicht zu einer zusätzlichen Verschlechterung.

UPDRS Teil I wurde als Screening-Instrument eingesetzt, um Demenz oder kognitive Einschränkungen zu dokumentieren und den Patienten bei Erfüllung dieser Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Studie auszuschließen. Die Ergebnisse für UPDRS Teil I werden dennoch der Transparenz wegen dargestellt, da es sich um eine Subskala des im folgenden berichteten UPDRS handelt. In der SETTLE-Studie wurden für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I, keine Daten erhoben.

*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.*

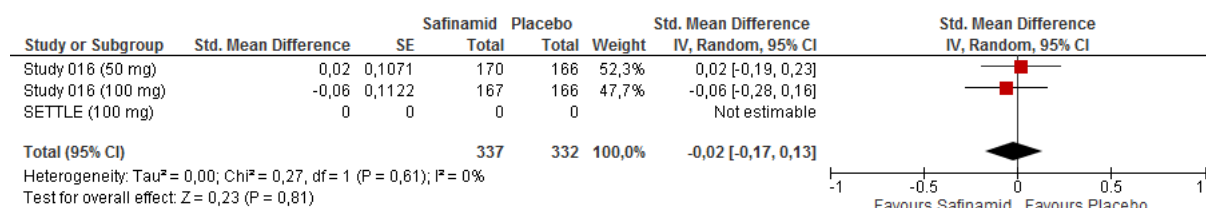


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen. Die SETTLE Studie wurde aufgrund der nicht erhobenen Daten nicht berücksichtigt. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,61$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,02; 95% KI [-0,17; 0,13]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score).

#### 4.3.1.3.1.7 Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil II untersucht die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der folgenden 13 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Speichelsekretion</li> <li>– Schlucken</li> <li>– Handschrift</li> <li>– Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</li> <li>– Anziehen</li> <li>– Hygiene</li> <li>– Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen</li> <li>– Fallen (unabhängig von Starre)</li> <li>– Erstarren beim Gehen</li> <li>– Laufen</li> <li>– Tremor</li> <li>– Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Die Bewertung wurde während der „on“-Phase des Patienten durchgeführt. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub,</p>

Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.

Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

Studie 018 Mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).

Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.

Teil II untersucht die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der folgenden 13 Items:

- Sprache
- Speichelsekretion
- Schlucken
- Handschrift
- Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen
- Anziehen
- Hygiene
- Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen
- Fallen (unabhängig von Starre)
- Erstarren beim Gehen
- Laufen
- Tremor
- Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus

Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Woche 24, 52 und 78 bewertet. Die Bewertung wurde während der „on“-Phase des Patienten durchgeführt. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung.

Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.

Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung. Teil II untersucht die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der folgenden 13 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Speichelsekretion</li> <li>– Schlucken</li> <li>– Handschrift</li> <li>– Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</li> <li>– Anziehen</li> <li>– Hygiene</li> <li>– Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen</li> <li>– Fallen (unabhängig von Starre)</li> <li>– Erstarren beim Gehen</li> <li>– Laufen</li> <li>– Tremor</li> <li>– Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde während der „on“-Phase des Patienten durchgeführt. Alle UPDRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
--------	--

*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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016), 640 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in den Studien 018 und SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in den Studien 018 und SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	11,77 (5,661)	9,50 (5,962)	-1,89 (4,328)	222	204	12,26 (5,916)	10,51 (6,193)	-1,27 (4,367)	-0,62 [-1,34; 0,11]	-0,14 [-0,34; 0,05]	0,09410
Studie 018	223	212	11,77 (5,661)	10,21 (6,448)	-1,07 (4,988)	222	213	12,26 (5,916)	11,31 (6,789)	-0,23 (5,036)	-0,84 [-1,66; -0,03]	-0,16 [-0,36; 0,02]	0,04198*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	12,10 (5,822)	9,60 (6,434)	-2,27 (4,294)	222	204	12,26 (5,916)	10,51 (6,193)	-1,27 (4,367)	-1,00 [-1,72; -0,28]	-0,24 [-0,43; -0,04]	0,00645*
Studie 018	224	215	12,10 (5,822)	10,20 (6,602)	-1,50 (4,943)	222	213	12,26 (5,916)	11,31 (6,789)	-0,23 (5,036)	-1,27 [-2,08; -0,46]	-0,26 [-0,44; -0,06]	0,00225*
SETTLE	274	274	9,97 (5,535)	8,90 (5,436)	-1,22 (3,732)	275	275	10,43 (6,287)	9,68 (5,939)	-0,78 (3,744)	-0,43 [-1,02; 0,16]	-0,12 [-0,28; 0,05]	0,14887
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit erzielten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, eine Verbesserung bis zu Woche 24 (Studie 016), die jedoch statistisch nicht signifikant war. In der Langzeitstudie 018 über 2 Jahre war die Verbesserung statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war die Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens sowohl in Studie 016 (24 Wochen) als auch über den Zeitraum von 2 Jahren in Studie 018 statistisch signifikant größer im Vergleich zu Placebo. In der SETTLE-Studie war ebenfalls eine Verbesserung zu verzeichnen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

*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.*

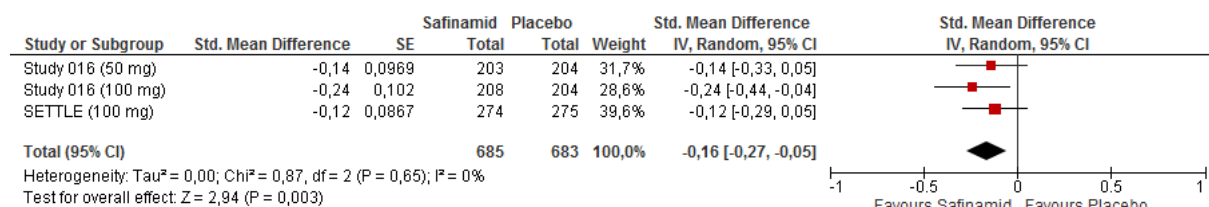


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,65. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,16; 95% KI [-0,27; -0,05]).



Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit.

#### 4.3.1.3.1.8 Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit - RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil III untersucht die Motorik mittels der folgenden 14 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Gesichtsausdruck</li> <li>– Ruhetremor (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)</li> <li>– Aktions- oder Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rigidität (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)</li> <li>– Fingerklopfen (R = rechts, L = links)</li> <li>– Handbewegungen (öffnen/schließen) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supination) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Agilität der Beine (R = rechts, L = links)</li> <li>– Aufstehen vom Stuhl</li> <li>– Haltung</li> <li>– Gang</li> <li>– Haltungsstabilität</li> <li>– Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal / nicht vorhanden / keine) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Der höchstmögliche Score war 108. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde durchgeführt, während sich der Patient in einer „on“-Phase befand.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn</p>

	<p>der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil III untersucht die Motorik mittels der folgenden 14 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Gesichtsausdruck</li> <li>– Ruhetremor (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)</li> <li>– Aktions- oder Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rigidität (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)</li> <li>– Fingerklopfen (R = rechts, L = links)</li> <li>– Handbewegungen (öffnen/schließen) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supination) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Agilität der Beine (R = rechts, L = links)</li> <li>– Aufstehen vom Stuhl</li> <li>– Haltung</li> <li>– Gang</li> <li>– Haltungsstabilität</li> <li>– Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal / nicht vorhanden / keine) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Woche 24, 52 und 78 bewertet. Der höchstmögliche Score war 108. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde sowohl in „on“- als auch „off“-Phasen des Patienten durchgeführt. Für den Endpunkt war nur die Erhebung in der „on“-Phase relevant.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	Mittlere Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson

Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.

Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.

Teil III untersucht die Motorik mittels der folgenden 14 Items:

- Sprache
- Gesichtsausdruck
- Ruhetremor (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)
- Aktions- oder Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)
- Rigidität (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)
- Fingerklopfen (R = rechts, L = links)
- Handbewegungen (öffnen/schließen) (R = rechts, L = links)
- Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supination) (R = rechts, L = links)
- Agilität der Beine (R = rechts, L = links)
- Aufstehen vom Stuhl
- Haltung
- Gang
- Haltungsstabilität
- Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal / nicht vorhanden / keine) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Der höchstmögliche Score war 108. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde sowohl in „on“- als auch „off“-Phasen des Patienten durchgeführt. Für den Endpunkt war nur die Erhebung in der „on“-Phase relevant. Alle UPDRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.

Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.

Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

*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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016), 640 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in den Studien 018 und SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in den Studien 018 und SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	27,27 (12,665)	20,68 (11,815)	-6,63 (9,007)	222	204	28,74 (12,016)	23,50 (11,993)	-4,87 (9,068)	-1,76 [-3,27; -0,25]	-0,20 [-0,39; 0,00]	0,02233*
Studie 018	223	212	27,27 (12,665)	22,17 (12,619)	-4,23 (9,596)	222	213	28,74 (12,016)	24,03 (12,662)	-3,09 (9,669)	-1,14 [-2,71; 0,42]	-0,12 [-0,31; 0,07]	0,15183
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	28,32 (13,299)	21,33 (12,444)	-7,25 (8,908)	222	204	28,74 (12,016)	23,50 (11,993)	-4,87 (9,068)	-2,38 [-3,88; -0,88]	-0,26 [-0,46; -0,07]	0,00191*
Studie 018	224	215	28,32 (13,299)	22,26 (12,764)	-5,26 (9,479)	222	213	28,74 (12,016)	24,03 (12,662)	-3,09 (9,669)	-2,17 [-3,73; -0,61]	-0,22 [-0,42; -0,04]	0,00651*
SETTLE	274	274	22,26 (11,657)	18,83 (10,872)	-3,52 (7,594)	275	275	23,05 (12,655)	21,22 (11,779)	-1,70 (7,628)	-1,82 [-3,01; -0,62]	-0,24 [-0,41; -0,07]	0,00290*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).													
<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.													
<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.													
<sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.													
<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.													
*statistisch signifikant													
Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.													
ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunkts Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit erzielten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung bis zu Woche 24 (Studie 016) im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 über 2 Jahre war ebenfalls, eine Verbesserung zu verzeichnen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war die Verbesserung des Endpunkts Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in allen drei Studien, sowohl in den Studien 016 und SETTLE (bis Woche 24) als auch über 2 Jahre in der Langzeitstudie 018, statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

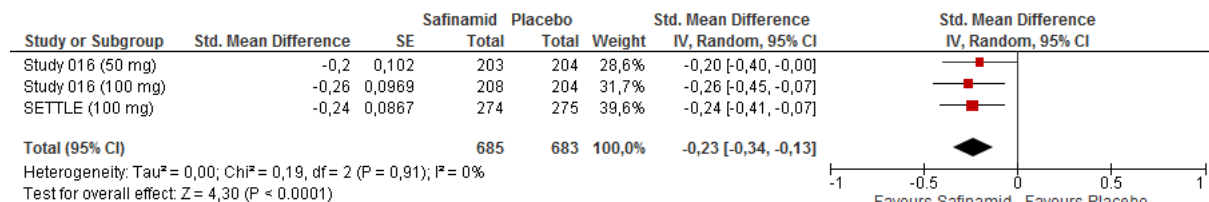


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,91. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,23; 95% KI [-0,34; -0,13]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit.

**4.3.1.3.1.9 Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) – RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Komplikationen der Behandlung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil IV Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil IV untersucht die Komplikationen der Therapie, falls diese in der vergangenen Woche beobachtet wurden.</p> <p>In Abschnitt A wurde die Dauer, die Behinderung und Schmerzhaftigkeit von Dyskinesien auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Der Patient wurde auch zum Auftreten frühmorgendlicher Dystonien befragt.</p> <p>Klinische Fluktuationen wurden in Abschnitt B bewertet, der Fragen zur Vorhersagbarkeit und dem zeitlichem Auftreten von „off“-Phasen sowie Schätzungen zum Anteil der „off“-Zeit während der Wachphase beinhaltet.</p> <p>Abschnitt C beinhaltete Fragen zum Auftreten folgender potenzieller Nebenwirkungen von Parkinson-Medikamenten: Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Schlafstörungen, und symptomatische Orthostase.</p> <p>Die 11 Items wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 jeweils für den Zeitraum der vergangenen Woche bewertet.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der Komplikationen der Behandlung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil IV Score, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p>

	<p>Teil IV untersucht die Komplikationen der Therapie, falls diese in der vergangenen Woche beobachtet wurden.</p> <p>In Abschnitt A wurde die Dauer, die Behinderung und Schmerzhaftigkeit von Dyskinesien auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Der Patient wurde auch zum Auftreten frühmorgendlicher Dystonien befragt.</p> <p>Klinische Fluktuationen wurden in Abschnitt B bewertet, der Fragen zur Vorhersagbarkeit und dem zeitlichem Auftreten von „off“-Phasen sowie Schätzungen zum Anteil der „off“-Zeit während der Wachphase beinhaltet.</p> <p>Abschnitt C beinhaltet Fragen zum Auftreten folgender potenzieller Nebenwirkungen von Parkinson-Medikamenten: Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Schlafstörungen, und symptomatische Orthostase.</p> <p>Die 11 Items wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Woche 24, 52 und 78 jeweils für den Zeitraum der vergangenen Woche bewertet.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Item 32-35 des Abschnitts A in Teil IV der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil IV (Abschnitt A-C) untersucht die Komplikationen der Therapie, falls diese in der vergangenen Woche beobachtet wurden.</p> <p>Mittels Items 32-35 in Abschnitt A wurde die Dauer, die Behinderung und Schmerzhaftigkeit von Dyskinesien auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Der Patient wurde auch zum Auftreten frühmorgendlicher Dystonien befragt.</p> <p>Die 4 Items wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 jeweils für den Zeitraum der vergangenen Woche bewertet. Diese Bewertung wurde durchgeführt, während sich der Patient in einer „on“-Phase befand. Alle UPDRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder</p>



Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

*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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016), 640 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in den Studien 018 und SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) während der „on“-Zeit in den Studien 018 und SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	5,61 (2,408)	4,80 (2,556)	-0,53 (2,153)	222	204	5,64 (2,787)	5,18 (2,868)	-0,26 (2,169)	-0,28 [-0,64; 0,08]	-0,12 [-0,32; 0,07]	0,13123
Studie 018	223	212	5,61 (2,408)	5,08 (2,679)	-0,28 (2,292)	222	213	5,64 (2,787)	5,22 (2,887)	-0,18 (2,310)	-0,10 [-0,47; 0,28]	-0,04 [-0,23; 0,15]	0,61205
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	5,58 (2,681)	4,57 (2,675)	-0,84 (2,132)	222	204	5,64 (2,787)	5,18 (2,868)	-0,26 (2,169)	-0,59 [-0,95; -0,23]	-0,28 [-0,47; -0,08]	0,00131*
Studie 018	224	215	5,58 (2,681)	4,69 (2,770)	-0,71 (2,266)	222	213	5,64 (2,787)	5,22 (2,887)	-0,18 (2,310)	-0,53 [-0,90; -0,16]	-0,24 [-0,42; -0,04]	0,00522*
SETTLE	274	274	2,18 (2,123)	2,27 (2,172)	-0,01 (1,609)	275	275	2,24 (2,119)	2,04 (1,951)	-0,27 (1,612)	0,26 [0,01; 0,52]	0,16 [0,00; 0,33]	0,04248*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) verzeichneten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, eine Reduktion an Komplikationen, die jedoch in beiden Studien 016 und 018 statistisch nicht signifikant war.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war der Rückgang an Komplikationen sowohl in der Studie 016 (bis Woche 24) als auch über 2 Jahre in der Langzeitstudie 018 statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo. In der SETTLE-Studie, für die die Items 32 bis 35 berücksichtigt wurden, war der Rückgang an Komplikationen statistisch signifikant höher zugunsten von Placebo.

*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.*

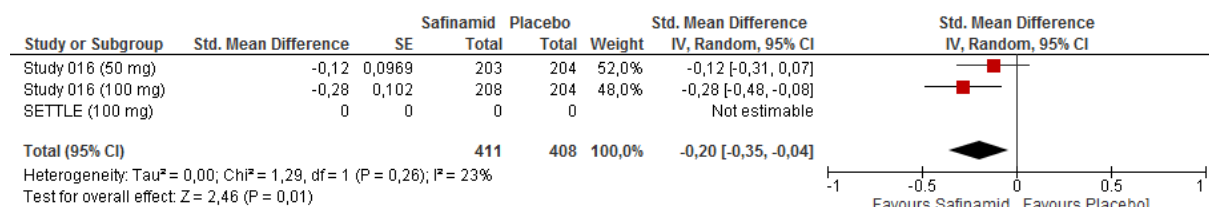


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen. Die SETTLE-Studie schloss nicht alle Items in die Auswertung ein (Item 32 bis 35). Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Endpunkterhebung zur Studie 016, wurde die SETTLE-Studie in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,26$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,20; 95% KI [-0,35; -0,04]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Sildenafil versus Placebo bezüglich Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score).

#### **4.3.1.3.1.10 UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) – RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Die insgesamt 42 Items der UPDRS wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) bewertet und der Gesamtscore ermittelt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Die insgesamt 42 Items der UPDRS wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) bewertet und der Gesamtscore ermittelt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	Nicht untersucht

*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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den Studien 016 und 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016) und 640 von 669 (Studie 018) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie 018 <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (UPDRS Teil I-IV) in der Studie 018 wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	46,51 (19,089)	36,46 (18,601)	-9,56 (13,517)	222	204	48,65 (18,055)	40,58 (18,877)	-7,10 (13,623)	-2,46 [-4,72; -0,19]	-0,18 [-0,38; 0,01]	0,03373*
Studie 018	223	212	46,51 (19,089)	39,10 (20,211)	-5,79 (14,728)	222	213	48,65 (18,055)	42,27 (20,614)	-3,83 (14,854)	-1,96 [-4,36; 0,44]	-0,14 [-0,32; 0,06]	0,10892
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	48,03 (19,612)	36,87 (19,620)	-11,11 (13,384)	222	204	48,65 (18,055)	40,58 (18,877)	-7,10 (13,623)	-4,01 [-6,26; -1,75]	-0,30 [-0,49; -0,10]	0,00051*
Studie 018	224	215	48,03 (19,612)	38,70 (20,492)	-7,94 (14,564)	222	213	48,65 (18,055)	42,27 (20,614)	-3,83 (14,854)	-4,11 [-6,50; -1,72]	-0,28 [-0,47; -0,09]	0,00079*
SETTLE	274	0	n.b.	n.b.	n.b.	275	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;  SD=Standardabweichung; vs=versus</p>													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunkts UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) zeigte sich ein Rückgang des Scores sowohl in der Studie 016 (24 Wochen) als auch in der Langzeitstudie 018 (102 Wochen), was einer allgemeinen Verbesserung des Parkinson-Krankheitsbildes entspricht. Statistisch signifikant war der Unterschied zu Placebo in der Studie 016 in beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) sowie in der Langzeitstudie 018 unter der höheren Dosis von Safinamid (100 mg/Tag).

*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.*

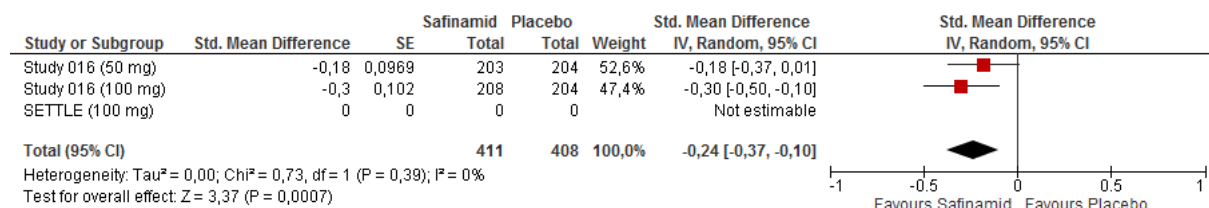


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen. Die SETTLE Studie wurde aufgrund der Berücksichtigung lediglich von Item 32 bis 35 in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,39. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,24; 95% KI [-0,37; -0,10]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV).

**4.3.1.3.1.11 Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit – RCT**

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung des Dyskinesie-Schweregrads während der „on“-Zeit basierend auf der Dyskinesia Rating Scale (DRS), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die DRS ist eine von Goetz und Kollegen entwickelte objektive, zuverlässige und einfach zu benutzende Skala, um 1) die Schwere der gesamten Dyskinesien zu beurteilen, basierend auf der Behinderung von Aktivitäten des täglichen Lebens, 2) Chorea von Dyskinesien zu unterscheiden und 3) die am meisten behindernde Form der Dyskinesie zu identifizieren.</p> <p>Für die Bewertung wurden die Patienten bei folgenden Aufgaben beobachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anziehen eines Mantels</li> <li>– Zuknöpfen eines Mantels,</li> <li>– Nehmen eines Glas Wassers vom Tisch bis zu den Lippen und</li> <li>– Gehen.</li> </ul> <p>Basierend auf diesen Beobachtungen, bewertete der Beurteiler die Schwere der schlimmsten Dyskinesie auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (heftige Dyskinesie, unvereinbar mit der Ausführung der zu bewertenden motorischen Aufgabe). Zusätzlich war der Beurteiler aufgefordert, zu überprüfen, welche Art der Dyskinesie beobachtet wurde (Chorea, Dystonie oder andere dyskinetische Bewegungen) und anzugeben, welche Art der Dyskinesie am meisten behindernd war. Die Erhebungen fanden an Baseline, Woche 12 und 24 statt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung des Dyskinesie-Schweregrads während der „on“-Zeit basierend auf der Dyskinesia Rating Scale (DRS), gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Die DRS ist eine von Goetz und Kollegen entwickelte objektive, zuverlässige und einfach zu benutzende Skala, um 1) die Schwere der gesamten Dyskinesien zu beurteilen, basierend auf der Behinderung von Aktivitäten des täglichen Lebens, 2) Chorea von Dyskinesien zu unterscheiden und 3) die am meisten behindernde Form der Dyskinesie zu identifizieren.</p> <p>Für die Bewertung wurden die Patienten bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anziehen eines Mantels,</li> <li>– Zuknöpfen eines Mantels,</li> <li>– Nehmen eines Glas Wassers vom Tisch bis zu den Lippen und</li> <li>– Gehen.</li> </ul> <p>Basierend auf diesen Beobachtungen, bewertete der Beurteiler die Schwere der schlimmsten Dyskinesie auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (heftige Dyskinesie, unvereinbar mit der Ausführung der zu bewertenden motorischen Aufgabe). Zusätzlich war der Beurteiler aufgefordert, zu überprüfen, welche Art der Dyskinesie beobachtet wurde (Chorea, Dystonie</p>

oder andere dyskinetische Bewegungen) und anzugeben, welche Art der Dyskinesie am meisten behindernd war. Die Erhebungen fanden an Woche 24, 52 und 78 statt.

Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.

Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

**SETTLE** Mittlere Veränderung des Dyskinesie-Schweregrads während der „on“-Zeit basierend auf der Dyskinesia Rating Scale (DRS), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24

Die DRS ist eine von Goetz und Kollegen entwickelte objektive, zuverlässige und einfach zu benutzende Skala, um 1) die Schwere der gesamten Dyskinesien zu beurteilen, basierend auf der Behinderung von Aktivitäten des täglichen Lebens, 2) Chorea von Dyskinesien zu unterscheiden und 3) die am meisten behindernde Form der Dyskinesie zu identifizieren.

Für die Bewertung wurden die Patienten bei folgenden Aufgaben beobachtet:

- Anziehen und Zuknöpfen eines Mantels,
- Nehmen eines Glas Wassers vom Tisch bis zu den Lippen und
- Gehen.

Basierend auf diesen Beobachtungen, bewertete der Beurteiler die Schwere der schlimmsten Dyskinesie auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (heftige Dyskinesie, unvereinbar mit der Ausführung der zu bewertenden motorischen Aufgabe). Zusätzlich war der Beurteiler aufgefordert, zu überprüfen, welche Art der Dyskinesie beobachtet wurde (Chorea, Dystonie oder andere dyskinetische Bewegungen) und anzugeben, welche Art der Dyskinesie am meisten behindernd war. Die Erhebungen fanden an Baseline, Woche 12 und 24 statt. Die Patienten sollten während der DRS-Beurteilung in ihrer besten „on“-Verfassung sein. Alle DRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.

Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.

Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.

*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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 347 von 669 (Studie 016), 604 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie SETTLE <5%, in den Studien 016 und 018 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit in der Studie SETTLE wird als niedrig bewertet. In den Studien 016 und 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	118	3,99 (3,772)	3,80 (3,917)	0,07 (2,618)	222	112	3,48 (3,935)	3,43 (3,635)	-0,04 (2,636)	0,11 [-0,44; 0,67]	0,04 [-0,22; 0,30]	0,69012
Studie 018	223	199	3,95 (3,885)	3,74 (3,858)	0,42 (3,162)	222	204	3,39 (3,925)	3,52 (3,817)	0,50 (3,183)	-0,08 [-0,60; 0,44]	-0,02 [-0,22; 0,17]	0,76708
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	117	3,87 (4,058)	3,48 (3,738)	-0,35 (2,525)	222	112	3,48 (3,935)	3,43 (3,635)	-0,04 (2,636)	-0,31 [-0,87; 0,25]	-0,12 [-0,38; 0,14]	0,27882
Studie 018	224	201	3,74 (4,068)	3,57 (4,156)	0,16 (3,117)	222	204	3,39 (3,925)	3,52 (3,817)	0,50 (3,183)	-0,34 [-0,86; 0,18]	-0,10 [-0,30; 0,09]	0,19845
SETTLE	274	274	2,79 (3,502)	2,67 (2,988)	-0,06 (2,363)	275	275	2,57 (3,082)	2,33 (2,689)	-0,29 (2,359)	0,23 [-0,14; 0,60]	0,10 [-0,07; 0,27]	0,22286
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p> <p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													



Hinsichtlich des Endpunkts Dyskinesie-Schweregrad während der „on“-Zeit, gemessen mittels der DRS, führte die Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag in der 24-wöchigen Studie 016 zu einer statistisch nicht signifikanten Zunahme des Dyskinesie-Schweregrads im Vergleich zu Placebo, während sich mit der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung des Dyskinesie-Schweregrads gegenüber Placebo zeigte.

In der Langzeitstudie 018 mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 102 Wochen ergab sich mit beiden Dosierungen (50 mg und 100 mg Safinamid/Tag) eine statistisch nicht signifikante Abnahme des Dyskinesie-Schweregrads gegenüber dem Placebo-Arm.

In der SETTLE-Studie führte die Behandlung nach 24 Wochen zu einer statistisch nicht signifikanten Zunahme des Dyskinesie-Schweregrads im Vergleich zu Placebo.

*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.*

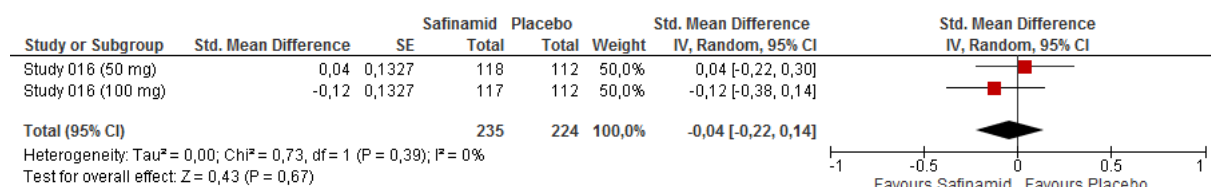


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) fasste die beiden Therapiearme (Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag) der 24-wöchigen Studien 016 zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden. Die SETTLE Studie konnte aufgrund der unterschiedlichen Anzahl Items nicht zusammen mit der Studie 016 in die Meta-Analyse einfließen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,39. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,04; 95% KI [-0,22; 0,14]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich Dyskinesie-Schweregrad (DRS).

#### **4.3.1.3.1.12 Kognitiver Status (MMSE) – RCT**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Kognitiver Status (MMSE)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung des Kognitiven Status basierend auf der Mini-Mental State Examination (MMSE), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>MMSE ist ein kurzer praktischer Screening-Test zur Bestimmung kognitiver Dysfunktion. Der Test besteht aus folgenden 5 Abschnitten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Orientierung</li> <li>– Merkfähigkeit</li> <li>– Aufmerksamkeit und Rechnen</li> <li>– Erinnerung</li> <li>– Sprache</li> </ul> <p>mit einer möglichen Gesamtpunktzahl von 30. MMSE wurde als schnelle Methode zur Beurteilung des Schweregrads kognitiver Dysfunktion eingesetzt. MMSE wurde für das Screening von Patienten verwendet (eine Gesamtpunktzahl &lt;22 war ein Ausschlussgrund für diese Studie). Im Weiteren wurde MMSE zu Studienbeginn und an Woche 24 oder beim vorzeitigen Studienabbruch eingesetzt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung des Kognitiven Status basierend auf der Mini-Mental State Examination (MMSE), gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>MMSE ist ein kurzer praktischer Screening-Test zur Bestimmung kognitiver Dysfunktion. Der Test besteht aus folgenden 5 Abschnitten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Orientierung</li> <li>– Merkfähigkeit</li> <li>– Aufmerksamkeit und Rechnen</li> <li>– Erinnerung</li> <li>– Sprache</li> </ul> <p>mit einer möglichen Gesamtpunktzahl von 30. MMSE wurde an Woche 52 und 78 eingesetzt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p>

	<p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung des Kognitiven Status basierend auf der Mini-Mental State Examination (MMSE), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der kognitive Status basierend MMSE wurde in dieser Studie nicht an Tag 0 (Baseline), sondern an Tag -38 (<math>\pm 7</math> Tage) (Screening) erhoben</p> <p>MMSE ist ein kurzer praktischer Screening-Test zur Bestimmung kognitiver Dysfunktion. Der Test besteht aus folgenden 5 Abschnitten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Orientierung</li> <li>– Merkfähigkeit</li> <li>– Aufmerksamkeit und Rechnen</li> <li>– Erinnerung</li> <li>– Sprache</li> </ul> <p>mit einer möglichen Gesamtpunktzahl von 30. MMSE wurde als schnelle Methode zur Beurteilung des Schweregrads kognitiver Dysfunktion eingesetzt. MMSE wurde für das Screening von Patienten verwendet (eine Gesamtpunktzahl <math>&lt; 22</math> war ein Ausschlussgrund für diese Studie). Im Weiteren wurde MMSE an Woche 24 oder beim vorzeitigen Studienabbruch eingesetzt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>

*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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 499 von 669 (Studie 016), 560 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil der SETTLE-Studie <5%, in den Studien 016 und 018 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) in der SETTLE-Studie wird als niedrig bewertet. In den Studien 016 und 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	166	28,09 (1,949)	27,86 (2,163)	-0,22 (1,736)	222	166	27,90 (2,104)	27,90 (2,197)	-0,16 (1,750)	-0,06 [-0,37; 0,26]	-0,04 [-0,25; 0,18]	0,71219
Studie 018	223	184	28,09 (1,949)	27,86 (2,330)	-0,38 (2,019)	222	193	27,90 (2,104)	27,92 (2,364)	-0,22 (2,031)	-0,16 [-0,50; 0,19]	-0,08 [-0,28; 0,13]	0,37308
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	167	27,92 (2,184)	27,94 (2,259)	-0,08 (1,739)	222	166	27,90 (2,104)	27,90 (2,197)	-0,16 (1,750)	0,07 [-0,24; 0,39]	0,04 [-0,17; 0,26]	0,64253
Studie 018	224	183	27,92 (2,184)	27,86 (2,448)	-0,36 (1,977)	222	193	27,90 (2,104)	27,92 (2,364)	-0,22 (2,031)	-0,14 [-0,48; 0,21]	-0,06 [-0,27; 0,13]	0,43360
SETTLE	274	274	28,66 (1,457)	28,46 (1,934)	-0,18 (1,564)	275	275	28,64 (1,577)	28,59 (1,599)	-0,04 (1,565)	-0,14 [-0,39; 0,10]	-0,10 [-0,26; 0,08]	0,25500
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p> <p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Kognitiver Status, gemessen mittels des MMSE, führte die Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag, sowohl in der 24-wöchigen Studie 016 als auch in der Langzeitstudie 018 mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 102 Wochen, zu einer statistisch nicht-signifikanten Abnahme (Verschlechterung) des MMSE gegenüber dem Placebo-Arm.

Die Behandlung mit 100 mg Safinamid/Tag führte in der Studie 016 nach 24 Wochen zu einer statistisch nicht signifikanten Zunahme (Verbesserung) des MMSE. In der Langzeitstudie 018 (nach 102 Wochen) und in der SETTLE-Studie (nach 24 Wochen) ergab sich unter der höheren Dosierung eine statistisch nicht-signifikante Abnahme (Verschlechterung) des MMSE gegenüber zu Placebo.

*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.*

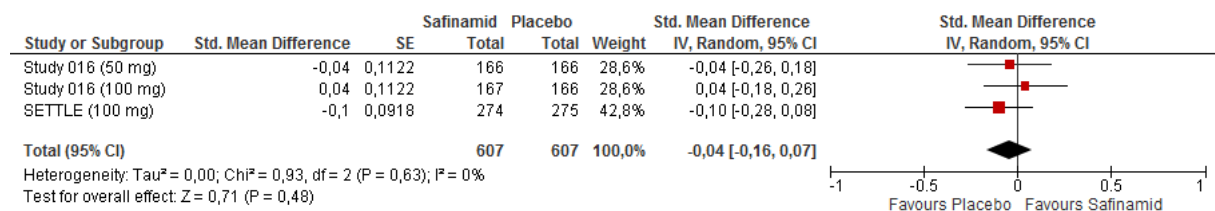


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,63. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,04; 95% KI [-0,16; 0,07]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Kognitiver Status (MMSE).

**4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (PDQ-39) – RCT**

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39)

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Lebensqualität basierend auf dem Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der PDQ-39-Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mobilität (10 Fragen)</li> <li>– Alltagsaktivitäten (6 Fragen)</li> <li>– Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen)</li> <li>– Stigma (4 Fragen)</li> <li>– Soziale Unterstützung (3 Fragen)</li> <li>– Kognition (4 Fragen)</li> <li>– Kommunikation (3 Fragen)</li> <li>– Körperliches Unbehagen (3 Fragen)</li> </ul> <p>PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet. Die Fragen beziehen sich auf den vergangenen Monat. Die Erhebung erfolgte an Baseline, Woche 4, 12 und 24.</p> <p>Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert. Aus den 8 Subskalen wurde ein Summenscore berechnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der Lebensqualität basierend auf dem Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Der PDQ-39-Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mobilität (10 Fragen)</li> <li>– Alltagsaktivitäten (6 Fragen)</li> <li>– Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen)</li> <li>– Stigma (4 Fragen)</li> <li>– Soziale Unterstützung (3 Fragen)</li> <li>– Kognition (4 Fragen)</li> <li>– Kommunikation (3 Fragen)</li> <li>– Körperliches Unbehagen (3 Fragen)</li> </ul> <p>PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet. Die Fragen beziehen sich auf den vergangenen Monat. Die Erhebung erfolgte an Woche 24, 52 und 78.</p> <p>Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert. Aus den 8 Subskalen wurde ein Summenscore berechnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Lebensqualität basierend auf dem Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der PDQ-39-Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mobilität (10 Fragen)</li> </ul>



- Alltagsaktivitäten (6 Fragen)
- Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen)
- Stigma (4 Fragen)
- Soziale Unterstützung (3 Fragen)
- Kognition (4 Fragen)
- Kommunikation (3 Fragen)
- Körperliches Unbehagen (3 Fragen)

PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet. Die Fragen beziehen sich auf den vergangenen Monat. Der Fragebogen wurde jeweils in der Sprache des Patienten ausgehändigt. Die Erhebung erfolgte an Baseline, Woche 12 und 24.

Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert. Aus den 8 Subskalen wurde ein Summenscore berechnet.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.

*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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 621 von 669 (Studie 016), 640 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in den Studien 018 und SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) in den Studien 018 und SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	28,06 (13,782)	25,13 (15,864)	-2,48 (11,895)	222	208	28,66 (13,748)	26,60 (14,767)	-1,36 (12,049)	-1,12 [-3,10;0,87]	-0,10 [-0,29;0,10]	0,26890
Studie 018	223	212	28,09 (13,795)	25,48 (15,160)	-2,24 (12,551)	222	213	28,67 (13,731)	27,52 (15,251)	-0,40 (12,667)	-1,83 [-3,88;0,21]	-0,14 [-0,34;0,05]	0,07917
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	28,48 (15,517)	24,71 (15,537)	-3,58 (11,784)	222	208	28,66 (13,748)	26,60 (14,767)	-1,36 (12,049)	-2,22 [-4,18;-0,25]	-0,18 [-0,38;0,01]	0,02730*
Studie 018	224	215	28,49 (15,499)	24,93 (15,953)	-3,15 (12,417)	222	213	28,67 (13,731)	27,52 (15,251)	-0,40 (12,667)	-2,75 [-4,78;-0,71]	-0,22 [-0,41;-0,03]	0,00838*
SETTLE	274	274	27,47 (14,605)	24,31 (13,730)	-2,95 (10,481)	275	275	26,94 (14,832)	26,26 (14,917)	-0,62 (10,482)	-2,33 [-3,98;-0,68]	-0,22 [-0,39;-0,05]	0,00573*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Mobilität (Item 1-10)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	41,76 (23,229)	34,41 (24,481)	-6,41 (19,072)	222	208	41,60 (22,223)	36,78 (22,896)	-3,84 (19,334)	-2,57 [-5,74; 0,60]	-0,14 [-0,33; 0,06]	0,11144
Studie 018	223	212	41,76 (23,229)	36,46 (23,701)	-3,78 (20,047)	222	213	41,60 (22,223)	39,57 (23,231)	-0,69 (20,213)	-3,08 [-6,35; 0,18]	-0,16 [-0,34; 0,04]	0,06391
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	209	40,18 (25,869)	34,63 (25,089)	-5,78 (18,907)	222	208	41,60 (22,223)	36,78 (22,896)	-3,84 (19,334)	-1,94 [-5,08; 1,21]	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,22665
Studie 018	224	215	40,20 (25,813)	35,61 (24,927)	-4,11 (19,801)	222	213	41,60 (22,223)	39,57 (23,231)	-0,69 (20,213)	-3,42 [-6,68; -0,17]	-0,18 [-0,36; 0,02]	0,03928*
SETTLE	274	274	35,55 (23,262)	30,68 (21,696)	-5,00 (15,602)	275	275	36,20 (23,712)	36,02 (23,521)	-0,14 (15,621)	-4,86 [-7,31; -2,40]	-0,32 [-0,48; -0,14]	0,00012*
<b>Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	197	36,91 (22,402)	29,76 (23,771)	-5,67 (19,402)	222	207	36,99 (21,911)	33,75 (22,205)	-1,43 (19,641)	-4,24 [-7,48; -1,00]	-0,22 [-0,41; -0,02]	0,01033*
Studie 018	223	212	36,89 (22,403)	31,13 (23,111)	-3,92 (21,028)	222	213	36,96 (21,866)	35,49 (24,140)	0,50 (21,186)	-4,42 [-7,85; -0,99]	-0,20 [-0,40; -0,02]	0,01154*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	36,58 (23,713)	31,16 (24,816)	-4,15 (19,158)	222	207	36,99 (21,911)	33,75 (22,205)	-1,43 (19,641)	-2,73 [-5,92; 0,47]	-0,14 [-0,33; 0,05]	0,09437
Studie 018	224	215	36,48 (23,632)	32,16 (24,695)	-2,89 (20,776)	222	213	36,96 (21,866)	35,49 (24,140)	0,50 (21,186)	-3,39 [-6,80; 0,03]	-0,16 [-0,35; 0,03]	0,05196
SETTLE	274	274	32,95	27,71	-4,64	275	275	31,75	31,47	-0,05	-4,59	-0,28	0,00063*

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

			(22,250)	(20,581)	(16,671)			(21,610)	(22,747)	(16,662)	[-7,21;-1,97]	[-0,44;-0,11]	
<b>Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	31,00 (19,665)	27,59 (19,909)	-2,76 (16,448)	222	208	30,33 (18,308)	28,85 (18,913)	-1,37 (16,639)	-1,39 [-4,13;1,35]	-0,08 [-0,28;0,11]	0,31930
Studie 018	223	212	31,00 (19,665)	27,52 (18,933)	-2,59 (16,277)	222	213	30,33 (18,308)	29,79 (18,606)	0,10 (16,404)	-2,69 [-5,34;-0,04]	-0,16 [-0,36;0,03]	0,04665*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	30,75 (18,856)	25,65 (18,387)	-5,14 (16,305)	222	208	30,33 (18,308)	28,85 (18,913)	-1,37 (16,639)	-3,77 [-6,49;-1,05]	-0,22 [-0,42;-0,04]	0,00666*
Studie 018	224	215	30,75 (18,856)	25,78 (18,500)	-4,56 (16,106)	222	213	30,33 (18,308)	29,79 (18,606)	0,10 (16,404)	-4,66 [-7,30;-2,02]	-0,28 [-0,48;-0,10]	0,00057*
SETTLE	274	274	26,64 (19,740)	23,78 (18,191)	-3,27 (14,751)	275	275	27,29 (19,188)	26,46 (20,528)	-1,05 (14,766)	-2,22 [-4,54;0,10]	-0,16 [-0,32;0,02]	0,06100
<b>Stigma (Item 23-26)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	29,06 (25,621)	24,17 (22,343)	-4,51 (21,753)	222	208	31,31 (25,476)	27,58 (25,070)	-2,17 (21,968)	-2,34 [-5,96;1,28]	-0,10 [-0,30;0,09]	0,20526
Studie 018	223	212	29,06 (25,621)	25,50 (22,190)	-3,76 (21,904)	222	213	31,31 (25,476)	27,32 (24,432)	-2,71 (22,038)	-1,05 [-4,62;2,52]	-0,04 [-0,24;0,14]	0,56397
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	30,92 (26,135)	27,29 (25,337)	-2,83 (21,495)	222	208	31,31 (25,476)	27,58 (25,070)	-2,17 (21,968)	-0,66 [-4,26;2,93]	-0,04 [-0,22;0,16]	0,71704
Studie 018	224	215	30,92 (26,135)	26,45 (24,418)	-3,71 (21,612)	222	213	31,31 (25,476)	27,32 (24,432)	-2,71 (22,038)	-1,00 [-4,55;2,56]	-0,04 [-0,24;0,14]	0,58203
SETTLE	274	274	25,82 (23,766)	22,20 (21,187)	-2,81 (17,258)	275	275	24,16 (22,992)	22,97 (21,567)	-1,05 (17,246)	-1,75 [-4,47;0,96]	-0,10 [-0,27;0,07]	0,20554
<b>Soziale Unterstützung (Item 27-29)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	9,49 (16,149)	10,98 (18,084)	1,86 (16,568)	222	208	9,76 (16,681)	8,87 (16,731)	-0,18 (16,763)	2,04 [-0,72;4,80]	0,12 [-0,07;0,32]	0,14756

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

Studie 018	223	212	9,49 (16,149)	10,24 (16,840)	1,08 (17,621)	222	213	9,76 (16,681)	10,33 (17,287)	1,40 (17,759)	-0,32 [-3,19;2,55]	-0,02 [-0,21;0,17]	0,82467
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	11,24 (17,934)	10,40 (17,222)	0,43 (16,456)	222	208	9,76 (16,681)	8,87 (16,731)	-0,18 (16,763)	0,61 [-2,13;3,35]	0,04 [-0,15;0,23]	0,66016
Studie 018	224	215	11,24 (17,934)	10,10 (17,233)	0,71 (17,475)	222	213	9,76 (16,681)	10,33 (17,287)	1,40 (17,759)	-0,69 [-3,56;2,17]	-0,04 [-0,23;0,15]	0,63559
SETTLE	274	274	14,39 (18,020)	13,50 (17,785)	-0,54 (16,734)	275	275	14,90 (19,925)	14,79 (19,767)	0,47 (16,756)	-1,01 [-3,64;1,63]	-0,06 [-0,23;0,11]	0,45365
<b>Kognition (Item 30-33)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	22,48 (16,081)	23,61 (16,247)	0,31 (15,190)	222	208	24,72 (17,585)	24,07 (17,335)	-0,01 (15,375)	0,32 [-2,22;2,85]	0,02 [-0,17;0,21]	0,80579
Studie 018	223	212	22,48 (16,081)	22,97 (16,410)	-0,50 (16,245)	222	213	24,72 (17,585)	24,67 (16,982)	0,56 (16,383)	-1,05 [-3,70;1,60]	-0,06 [-0,25;0,13]	0,43577
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	23,55 (17,677)	22,17 (15,979)	-1,62 (15,027)	222	208	24,72 (17,585)	24,07 (17,335)	-0,01 (15,375)	-1,62 [-4,13;0,90]	-0,10 [-0,30;0,09]	0,20720
Studie 018	224	215	23,55 (17,677)	23,43 (17,649)	-0,39 (16,051)	222	213	24,72 (17,585)	24,67 (16,982)	0,56 (16,383)	-0,95 [-3,59;1,69]	-0,06 [-0,25;0,13]	0,48207
SETTLE	274	274	26,23 (18,131)	25,54 (16,643)	-0,49 (13,378)	275	275	25,48 (17,788)	24,42 (17,264)	-1,14 (13,387)	0,65 [-1,46;2,75]	0,04 [-0,12;0,22]	0,54624
<b>Kommunikation (Item 34-36)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	27,58 (20,909)	24,59 (22,644)	-2,71 (19,062)	222	208	25,86 (20,783)	25,72 (22,120)	-0,61 (19,257)	-2,10 [-5,27;1,07]	-0,10 [-0,30;0,08]	0,19384
Studie 018	223	212	27,58 (20,909)	23,86 (21,320)	-2,79 (19,381)	222	213	25,86 (20,783)	26,39 (20,487)	0,84 (19,509)	-3,63 [-6,78;-0,47]	-0,18 [-0,38;0,00]	0,02423*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	26,82 (22,338)	22,90 (20,636)	-4,58 (18,850)	222	208	25,86 (20,783)	25,72 (22,120)	-0,61 (19,257)	-3,96 [-7,11;-0,82]	-0,20 [-0,40;-0,02]	0,01365*
Studie 018	224	215	26,82	23,18	-3,35	222	213	25,86	26,39	0,84	-4,19	-0,22	0,00910*

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

			(22,338)	(20,545)	(19,148)			(20,783)	(20,487)	(19,509)	[-7,34;-1,05]	[-0,41;-0,03]	
SETTLE	274	274	22,08 (20,151)	21,15 (19,518)	-1,20 (15,874)	275	275	22,13 (19,273)	21,98 (18,903)	-0,41 (15,887)	-0,79 [-3,29;1,71]	-0,04 [-0,22;0,12]	0,53378
<b>Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</b>													
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	26,49 (20,063)	26,23 (22,076)	0,51 (18,725)	222	208	28,83 (21,992)	27,20 (21,489)	0,33 (19,021)	0,18 [-2,94;3,31]	0,00 [-0,18;0,20]	0,90855
Studie 018	223	212	26,49 (20,063)	26,18 (21,738)	-1,03 (19,506)	222	213	28,83 (21,992)	26,60 (23,298)	-1,36 (19,744)	0,34 [-2,85;3,52]	0,02 [-0,17;0,21]	0,83577
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	27,98 (21,421)	23,57 (19,983)	-3,32 (18,568)	222	208	28,83 (21,992)	27,20 (21,489)	0,33 (19,021)	-3,65 [-6,75;-0,56]	-0,20 [-0,39;0,00]	0,02085*
Studie 018	224	215	27,98 (21,421)	22,75 (19,505)	-5,00 (19,297)	222	213	28,83 (21,992)	26,60 (23,298)	-1,36 (19,744)	-3,64 [-6,81;-0,46]	-0,18 [-0,38;0,00]	0,02470*
SETTLE	274	274	36,13 (22,909)	30,14 (21,615)	-4,92 (17,990)	275	275	34,20 (21,800)	32,83 (21,433)	-1,12 (17,987)	-3,80 [-6,63;-0,96]	-0,22 [-0,38;-0,04]	0,00869*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Lebensqualität, gemessen mittels PDQ-39, verzeichneten die Patienten eine Verbesserung bei der Behandlung mit Safinamid 50 mg/Tag in den Studien 016 (24 Wochen) und 018 (Langzeitstudie über 102 Wochen), die jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo war.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag reduzierte sich der PDQ-39-Gesamtscore in allen drei Studien (016, 018 und SETTLE) in statistisch signifikantem Ausmaß, was einer größeren Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo entspricht. Diese Verbesserung der Lebensqualität hielt über einen Zeitraum von 2 Jahren, wie in Studie 018 gezeigt, an.

Von allen 8 Subskalen spiegelten vor allem die Subskalen Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Kommunikation und Körperliches Unbehagen diese Verbesserung der Lebensqualität wider. In diesen Subskalen wurden statistisch signifikante Unterschiede in mindestens zwei der drei Studien im Vergleich zu Placebo erreicht. Ebenfalls konnte in diesen Subskalen jeweils ein lang anhaltender Effekt über 2 Jahre mit entweder 50 mg oder 100 mg Safinamid/Tag erreicht werden (Studie 018).

*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.*

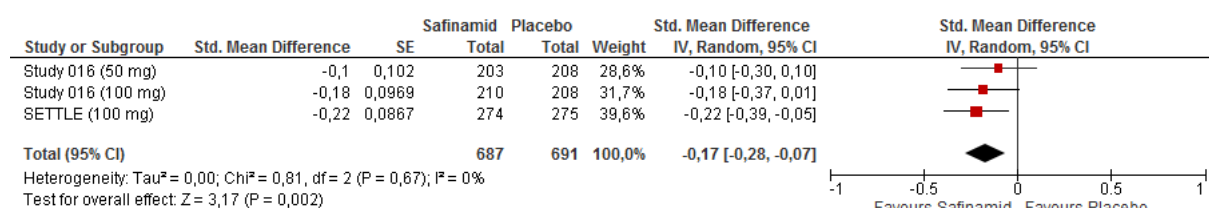


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen mittels PDQ-39, fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.



Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,67$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,17; 95% KI [-0,28; -0,07]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39).

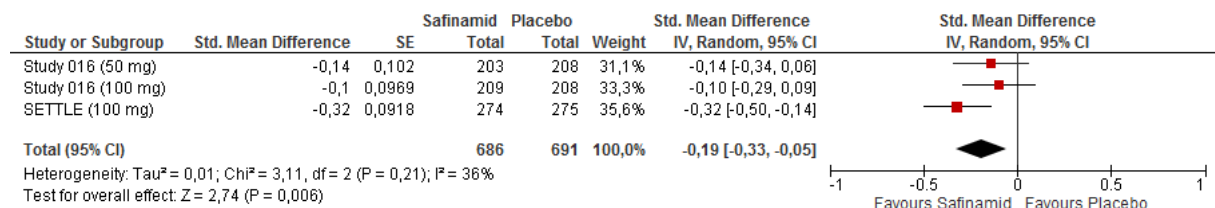


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,21$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,19; 95% KI [-0,33; -0,05]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10).

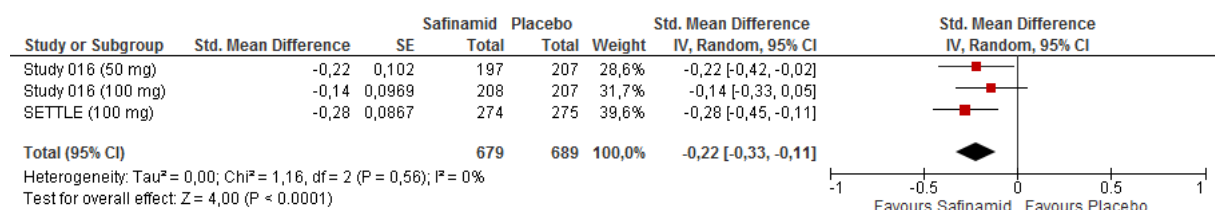


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie

018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,56$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,22; 95% KI [-0,33; -0,11]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16).

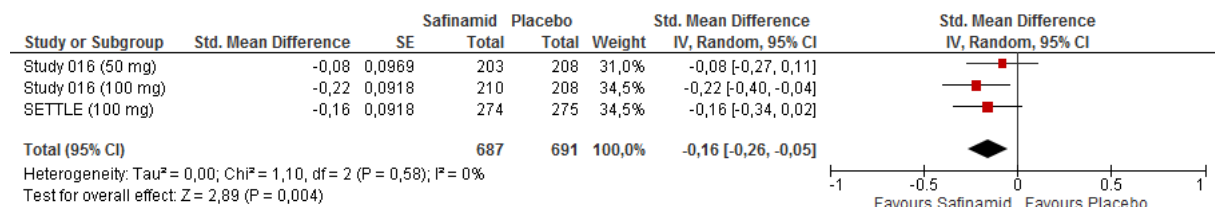


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,58$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,16; 95% KI [-0,26; -0,05]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22).

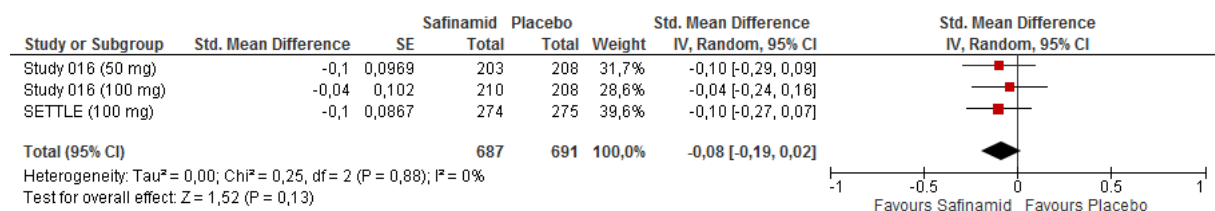


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,88$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,08; 95% KI [-0,19; 0,02]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26).

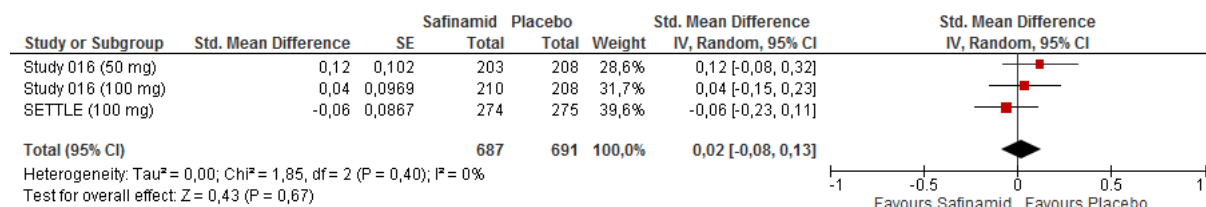


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,40$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,02; 95% KI [-0,08; 0,13]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29).

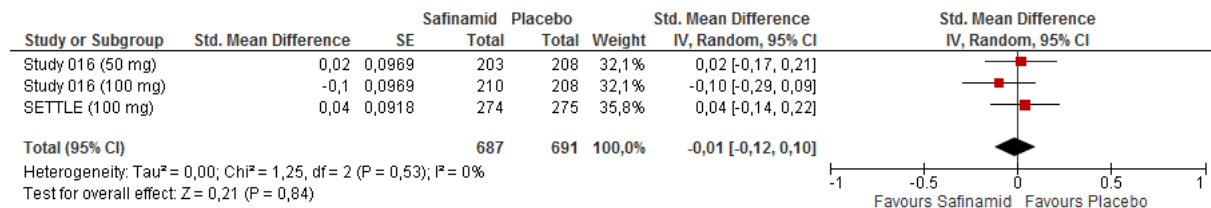


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,53$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,01; 95% KI [-0,12; 0,10]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33).

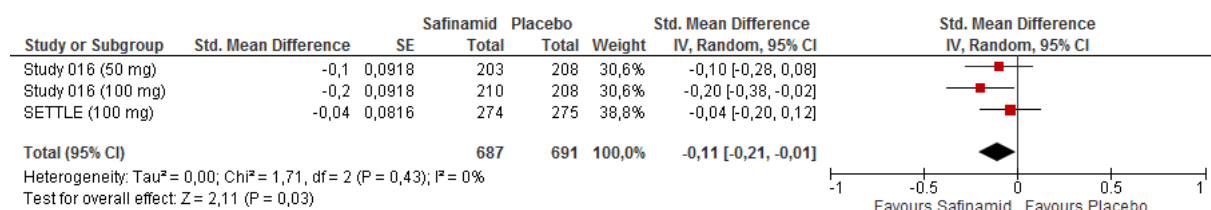


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,43$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,11; 95% KI [-0,21; -0,01]).

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36).

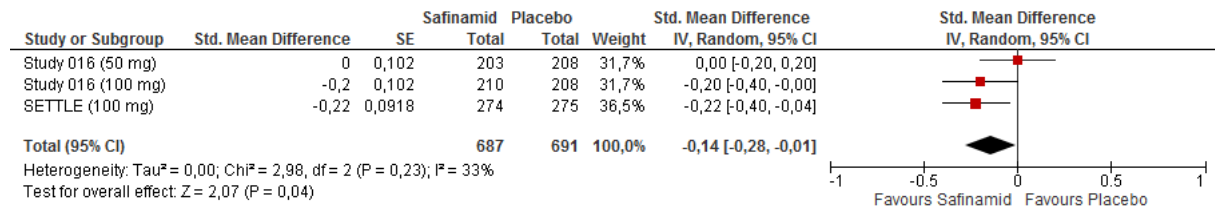


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39, fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,23$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,14; 95% KI [-0,28; -0,01]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39.

#### 4.3.1.3.1.14 Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Schmerzen basierend auf Item 37-39 (Subskala Körperliches Unbehagen) des PDQ-39, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der gesamte PDQ-39 Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit: 1) Mobilität (10 Fragen), 2) Alltagsaktivitäten (6 Fragen), 3) Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen), 4) Stigma (4 Fragen), 5) Soziale Unterstützung (3 Fragen), 6) Kognition (4 Fragen), 7) Kommunikation (3 Fragen), 8) Körperliches Unbehagen (3 Fragen).</p> <p>Die Subskala Körperliches Unbehagen besteht aus 3 Fragen , Item 37-39, zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– schmerzhaften Muskelkrämpfen</li> <li>– Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen</li> <li>– Hitze- / Kältegefühl</li> </ul> <p>PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet. Die Erhebung erfolgte an Baseline, Woche 4, 12 und 24.</p> <p>Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der Schmerzen basierend auf Item 37-39 (Subskala Körperliches Unbehagen) des PDQ-39, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Der gesamte PDQ-39 Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit: 1) Mobilität (10 Fragen), 2) Alltagsaktivitäten (6 Fragen), 3) Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen), 4) Stigma (4 Fragen), 5) Soziale Unterstützung (3 Fragen), 6) Kognition (4 Fragen), 7) Kommunikation (3 Fragen), 8) Körperliches Unbehagen (3 Fragen).</p> <p>Die Subskala Körperliches Unbehagen besteht aus 3 Fragen , Item 37-39, zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– schmerzhaften Muskelkrämpfen</li> <li>– Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen</li> <li>– Hitze- / Kältegefühl</li> </ul> <p>PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet Die Erhebung erfolgte an Woche 24, 52 und 78.</p> <p>Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Schmerzen basierend auf Item 37-39 (Subskala Körperliches Unbehagen) des PDQ-39, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der gesamte PDQ-39 Fragebogen umfasst 39 Fragen und misst 8 Dimensionen der Gesundheit: 1) Mobilität (10 Fragen), 2) Alltagsaktivitäten (6 Fragen), 3) Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen), 4) Stigma (4 Fragen), 5) Soziale Unterstützung (3 Fragen), 6) Kognition (4 Fragen), 7) Kommunikation (3 Fragen), 8) Körperliches Unbehagen (3 Fragen).</p> <p>Die Subskala Körperliches Unbehagen besteht aus 3 Fragen , Item 37-39, zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– schmerzhaften Muskelkrämpfen</li> <li>– Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen</li> </ul>

– Hitze- / Kältegefühl

PDQ-39 wird vom Patienten selbst beantwortet. Der Fragebogen wurde jeweils in der Sprache des Patienten ausgehändigt. Die Erhebung erfolgte an Baseline, Woche 12 und 24.

Für jedes Item bestehen 5 Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „immer“. Die Werte der Dimensionen wurden zunächst auf eine Skala von 0 (bester Wert) bis 100 (schlechtester Wert) transformiert.

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population.

*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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 621 von 669 (Studie 016), 640 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in den Studien 018 und SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) in den Studien 018 und SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	26,49 (20,063)	26,23 (22,076)	0,51 (18,725)	222	208	28,83 (21,992)	27,20 (21,489)	0,33 (19,021)	0,18 [-2,94; 3,31]	0,00 [-0,18; 0,20]	0,90855
Studie 018	223	212	26,49 (20,063)	26,18 (21,738)	-1,03 (19,506)	222	213	28,83 (21,992)	26,60 (23,298)	-1,36 (19,744)	0,34 [-2,85; 3,52]	0,02 [-0,17; 0,21]	0,83577
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	210	27,98 (21,421)	23,57 (19,983)	-3,32 (18,568)	222	208	28,83 (21,992)	27,20 (21,489)	0,33 (19,021)	-3,65 [-6,75; -0,56]	-0,20 [-0,39; 0,00]	0,02085*
Studie 018	224	215	27,98 (21,421)	22,75 (19,505)	-5,00 (19,297)	222	213	28,83 (21,992)	26,60 (23,298)	-1,36 (19,744)	-3,64 [-6,81; -0,46]	-0,18 [-0,38; 0,00]	0,02470*
SETTLE	274	274	36,13 (22,909)	30,14 (21,615)	-4,92 (17,990)	275	275	34,20 (21,800)	32,83 (21,433)	-1,12 (17,987)	-3,80 [-6,63; -0,96]	-0,22 [-0,38; -0,04]	0,00869*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Schmerz, gemessen mittels Item 37-39 des PDQ-39 auf der Subskala Körperliches Unbehagen (Muskelkrämpfe, Gelenkschmerzen, Hitze-/Kältegefühl) zeigte sich die höhere Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag besonders wirksam. In allen drei Studien, sowohl in den Studien 016 und SETTLE (bis Woche 24) als auch anhaltend über einen Zeitraum von 2 Jahren in der Langzeitstudie 018 konnte eine statistisch signifikant größere Reduktion von Schmerz im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Mit der niedrigeren Dosierung von 50 mg Safinamid/Tag konnte keine Veränderung nachgewiesen werden.

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

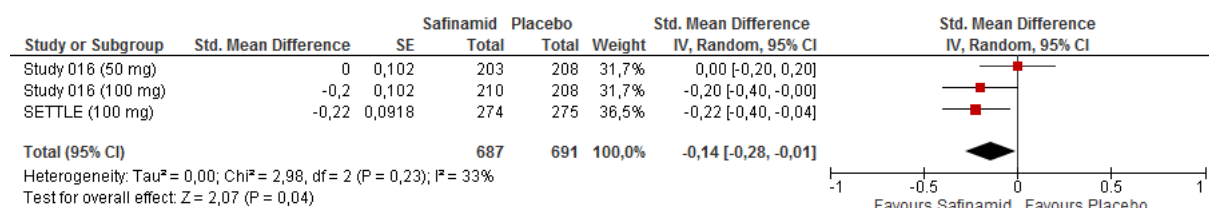


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39, fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,23. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,14; 95% KI [-0,28; -0,01]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich der Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39.

**4.3.1.3.1.15 Depressionen (GRID-HAMD-17) – RCT**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Depressionen basierend auf dem GRID-HAMD-17 Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Es wurde die GRID-Version der Hamilton Bewertungsskala für Depressionen (Hamilton Rating Scale for Depression / HAMD) mit 17 Items verwendet.</p> <p>Die originale HAMD wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt und war eine vom Kliniker bewertete Skala, um depressive Stimmung sowie vegetative und kognitive Symptome der Depression zu bewerten.</p> <p>Die 17 Items werden entweder mit einer 5-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 fraglich bis mild, 2 mild bis moderat, 3 moderat bis schwer, 4 sehr schwer) oder einer 3-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 wahrscheinlich, 2 eindeutig) bewertet. Eine Bewertung von 4 war normalerweise für extreme Symptome vorbehalten.</p> <p>Die in dieser Studie verwendete (GRID-HAMD-17) ermöglicht dem Beurteiler für jedes Item die separate Abschätzung von Intensität und Häufigkeit. Die Beschreibung der Items wurde im Vergleich zur Originalversion modifiziert, um die Zuverlässigkeit und Bedeutung bei der Beurteilung von ambulanten, depressiven Patienten zu verbessern.</p> <p>Die GRID-HAMD-17 wurde für das Screening der Patienten (eine Gesamtpunktzahl von &gt;17 war ein Ausschlussgrund) sowie an Baseline und Woche 24 eingesetzt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
Studie 018	<p>Mittlere Veränderung der Depressionen basierend auf dem GRID-HAMD-17 Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert der Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Es wurde die GRID-Version der Hamilton Bewertungsskala für Depressionen (Hamilton Rating Scale for Depression / HAMD) mit 17 Items verwendet.</p> <p>Die originale HAMD wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt und war eine vom Kliniker bewertete Skala, um depressive Stimmung sowie vegetative und kognitive Symptome der Depression zu bewerten.</p> <p>Die 17 Items werden entweder mit einer 5-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 fraglich bis mild, 2 mild bis moderat, 3 moderat bis schwer, 4 sehr schwer) oder einer 3-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 wahrscheinlich, 2 eindeutig) bewertet. Eine Bewertung von 4 war normalerweise für extreme Symptome vorbehalten.</p> <p>Die in dieser Studie verwendete (GRID-HAMD-17) ermöglicht dem Beurteiler für jedes Item die separate Abschätzung von Intensität und Häufigkeit. Die Beschreibung der Items wurde im Vergleich zur Originalversion modifiziert, um die Zuverlässigkeit und Bedeutung bei der Beurteilung von ambulanten, depressiven Patienten zu verbessern.</p> <p>Die GRID-HAMD-17 wurde für das Screening der Patienten (eine Gesamtpunktzahl von &gt;17 war ein Ausschlussgrund) sowie Woche 24, 52 und 78 eingesetzt.</p>

	<p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Depressionen basierend auf dem GRID-HAMD-17 Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Depressionen basierend auf dem GRID-HAMD-17 Gesamtscore wurden in dieser Studie nicht an Tag 0 (Baseline), sondern an Tag -38 (<math>\pm 7</math> Tage) (Screening) erhoben.</p> <p>Es wurde die GRID-Version der Hamilton Bewertungsskala für Depressionen (Hamilton Rating Scale for Depression / HAMD) mit 17 Items verwendet.</p> <p>Die originale HAMD wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt und war eine vom Kliniker bewertete Skala, um depressive Stimmung sowie vegetative und kognitive Symptome der Depression zu bewerten.</p> <p>Die 17 Items werden entweder mit einer 5-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 fraglich bis mild, 2 mild bis moderat, 3 moderat bis schwer, 4 sehr schwer) oder einer 3-Punkte Skala (0 nicht vorhanden, 1 wahrscheinlich, 2 eindeutig) bewertet. Eine Bewertung von 4 war normalerweise für extreme Symptome vorbehalten.</p> <p>Die in dieser Studie verwendete (GRID-HAMD-17) ermöglicht dem Beurteiler für jedes Item die separate Abschätzung von Intensität und Häufigkeit. Die Beschreibung der Items wurde im Vergleich zur Originalversion modifiziert, um die Zuverlässigkeit und Bedeutung bei der Beurteilung von ambulanten, depressiven Patienten zu verbessern.</p> <p>Die GRID-HAMD-17 wurde für das Screening der Patienten (eine Gesamtpunktzahl von <math>&gt;17</math> war ein Ausschlussgrund) sowie an Woche 12 und 24 eingesetzt.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>

*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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Studie 018	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 528 von 669 (Studie 016), 603 von 669 (Studie 018) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der SETTLE-Studie <5%, in den Studien 016 und 018 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) in der SETTLE-Studie wird als niedrig bewertet. In den Studien 016 und 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	175	5,99 (3,699)	5,15 (3,648)	-0,68 (3,134)	222	176	5,93 (3,704)	5,28 (3,865)	-0,49 (3,126)	-0,19 [-0,75;0,36]	-0,06 [-0,27;0,15]	0,49073
Studie 018	223	199	5,99 (3,699)	5,58 (3,975)	-0,18 (3,475)	222	203	5,94 (3,704)	5,82 (4,051)	0,11 (3,488)	-0,29 [-0,86;0,28]	-0,08 [-0,28;0,11]	0,31786
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	177	6,02 (3,550)	4,77 (3,250)	-1,06 (3,092)	222	176	5,93 (3,704)	5,28 (3,865)	-0,49 (3,126)	-0,58 [-1,13;-0,02]	-0,18 [-0,39;0,02]	0,04080*
Studie 018	224	201	6,01 (3,548)	5,11 (3,623)	-0,76 (3,419)	222	203	5,94 (3,704)	5,82 (4,051)	0,11 (3,488)	-0,87 [-1,44;-0,30]	-0,26 [-0,45;-0,06]	0,00275*
SETTLE	274	274	4,74 (4,040)	4,82 (4,332)	-0,07 (3,910)	275	275	4,95 (4,090)	5,28 (4,912)	0,24 (3,911)	-0,31 [-0,93;0,30]	-0,08 [-0,25;0,09]	0,31651
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													



Hinsichtlich des Endpunkts Depressionen, gemessen mittels GRID-HAMD-17, verzeichneten die Patienten die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, einen Rückgang in den Studien 016 und 018, der jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu Placebo war.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war der Rückgang an Depressionen statistisch signifikant größer in der Studie 016 (bis Woche 24) sowie auch anhaltend über einen Zeitraum von 2 Jahren in der Langzeitstudie 018. In der SETTLE-Studie wurde mit der Reduktion von Depressionen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo erreicht.

*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.*

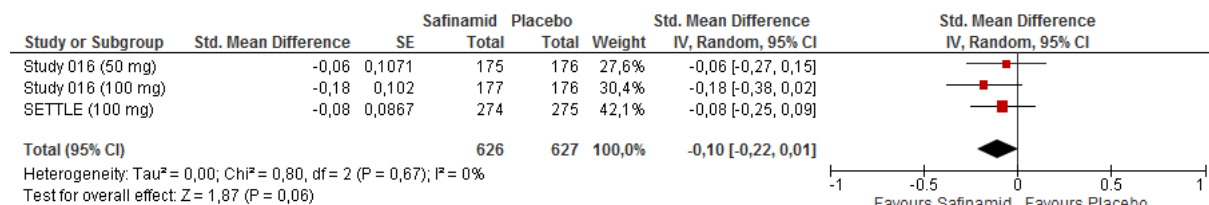


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,67$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=-0,10; 95% KI [-0,22; 0,01]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Depressionen (GRID-HAMD-17).

**4.3.1.3.1.16 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT**

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Nicht erhoben
Studie 018	Nicht erhoben
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EQ-5D, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 2 Teile.</p> <p>Teil 1 liefert ein einfaches, zusammenfassendes Profil, aus dem ein einziger Indexwert abgeleitet werden kann. Anhand eines Fragebogens werden folgende 5 Dimensionen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Beweglichkeit/Mobilität,</li> <li>– Für sich selbst sorgen,</li> <li>– Allgemeine Tätigkeiten,</li> <li>– Schmerzen/Körperliche Beschwerden und</li> <li>– Angst/Niedergeschlagenheit.</li> </ul> <p>Jede Dimension bietet dem Patienten jeweils drei Antwortmöglichkeiten: (1) keine Probleme, (2) einige oder mäßige Probleme, (3) extreme Probleme. Diese ermöglichen es den Studienteilnehmern, ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand hinsichtlich der 5 Dimensionen zu bewerten. Insgesamt lassen sich 243 Gesundheitszustände durch Kombination der Antwortmöglichkeiten über die fünf Dimensionen abbilden.</p> <p>In Teil 2 des EQ-5D bewertet der Studienteilnehmer seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (best denkbarer Gesundheitszustand).</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D wurde an Baseline, Woche 12 und 24 ermittelt.</p>

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Nicht zutreffend					
Studie 018	Nicht zutreffend					
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	Nicht erhoben												
Studie 018	Nicht erhoben												
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	Nicht erhoben												
Studie 018	Nicht erhoben												
SETTLE	274	274	0,68 (0,180)	0,71 (0,180)	0,03 (0,179)	275	275	0,67 (0,204)	0,65 (0,214)	-0,03 (0,179)	0,06 [0,03;0,09]	0,32 [0,16;0,49]	<0,0001*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region-und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn. ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunkts Lebensqualität, gemessen anhand EQ-5D, verzeichneten die Patienten in der Sildenafil-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung ( $p < 0.001$ ) vom Ausgangswert bis Woche 24.

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

Da der Endpunkt Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D, nur in Studie SETTLE erfasst wurde, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.1.17 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studie 016	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei der Verabreichung eines Arzneimittels an einen Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das nicht unbedingt im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste.</p> <p>Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, oder solche, die bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation erstmals auftraten und sich unter Behandlung verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1 kodiert und gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) sowie Preferred Term (PT) berichtet.</p>
Studie 018	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei der Verabreichung eines Arzneimittels an einen Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das nicht unbedingt im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste.</p> <p>Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, oder solche, die bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation erstmals auftraten und sich unter Behandlung verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1 kodiert und gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) sowie Preferred Term (PT) berichtet.</p>
SETTLE	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei der Verabreichung eines Arzneimittels an einen Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das nicht unbedingt im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste.</p> <p>Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, oder solche, die bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation erstmals auftraten und sich unter Behandlung verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 13.0 kodiert und gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) sowie Preferred Term (PT) berichtet.</p>

*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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	147 (65,9)	222	152 (68,5)	0,94 [0,84; 1,05]	0,83 [0,52; 1,34]	-0,03 [-0,11; 0,06]	0,4102
Studie 018	189	167 (88,4)	175	161 (92,0)	0,96 [0,85; 1,08]	0,67 [0,31; 1,46]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,1907
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	147 (65,6)	222	152 (68,5)	0,96 [0,85; 1,10]	0,86 [0,53; 1,40]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,3027
Studie 018	180	157 (87,2)	175	161 (92,0)	0,95 [0,86; 1,05]	0,59 [0,27; 1,31]	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,0774
SETTLE	274	186 (67,9)	275	190 (69,1)	0,97 [0,87; 1,09]	0,94 [0,66; 1,36]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,7635
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis war in der Studie 016 nach 24 Wochen sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*



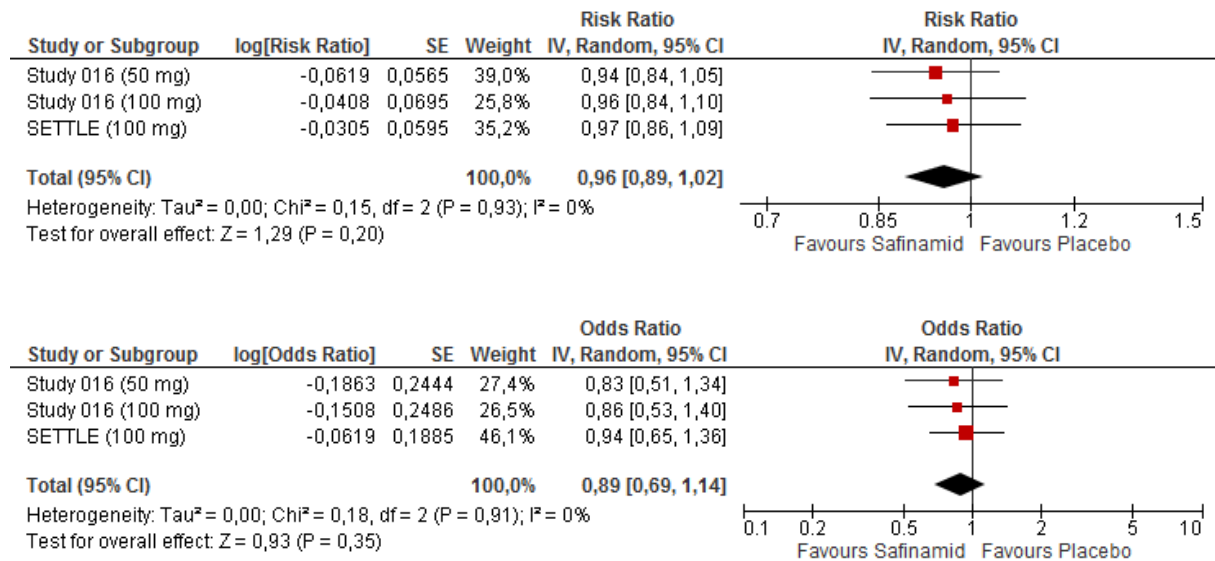


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,93$  (RR) und  $p=0,91$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,96; 95% KI [0,89; 1,02] und OR=0,89; 95% KI [0,69; 1,14]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Gesamtrate unerwünschte Ereignisse.

#### 4.3.1.3.1.18 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, das unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mit dem Tod endete</li> <li>– lebensbedrohlich war, d.h. aus Sicht des Prüfarztes den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte (dies schliesst keine Ereignisse ein, die im Falle eines schwereren Verlauf theoretisch lebensbedrohlich sein könnten)</li> <li>– einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>– eine dauerhafte oder erhebliche Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte,</li> <li>– eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler darstellte (falls die Exposition zur Studienbehandlung unmittelbar vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft zu einem unerwünschten Ereignis beim Kind führte).</li> </ul>
Studie 018	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102).</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, das unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mit dem Tod endete</li> <li>– lebensbedrohlich war, d.h. aus Sicht des Prüfarztes den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte (dies schliesst keine Ereignisse ein, die im Falle eines schwereren Verlauf theoretisch lebensbedrohlich sein könnten)</li> <li>– einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>– eine dauerhafte oder erhebliche Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte,</li> <li>– eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler darstellte (falls die Exposition zur Studienbehandlung unmittelbar vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft zu einem unerwünschten Ereignis beim Kind führte).</li> </ul>
SETTLE	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, das unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mit dem Tod endete</li> <li>– lebensbedrohlich war, d.h. aus Sicht des Prüfarztes den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte (dies schliesst keine Ereignisse ein, die im Falle eines schwereren Verlauf theoretisch lebensbedrohlich sein könnten)</li> <li>– einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>– eine dauerhafte oder erhebliche Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte,</li> <li>– eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler darstellte (falls die Exposition zur Studienbehandlung unmittelbar vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft zu einem unerwünschten Ereignis beim Kind führte).</li> </ul>

*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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	8 (3,6)	222	18 (8,1)	0,59 [0,32; 1,09]	0,48 [0,21; 1,08]	-0,05 [-0,09; 0,00]	0,0208*
Studie 018	189	29 (15,3)	175	22 (12,6)	0,95 [0,62; 1,45]	1,14 [0,59; 2,19]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,5942
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	22 (9,8)	222	18 (8,1)	0,96 [0,58; 1,59]	1,11 [0,57; 2,15]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,6521
Studie 018	180	26 (14,4)	175	22 (12,6)	1,03 [0,64; 1,65]	1,07 [0,55; 2,10]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,6198
SETTLE	274	18 (6,6)	275	26 (9,5)	0,74 [0,39; 1,38]	0,71 [0,36; 1,39]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,2128
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) zeigte das 95% KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit einem Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.

Der Anteil an Patienten mit einem Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit einem Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

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.

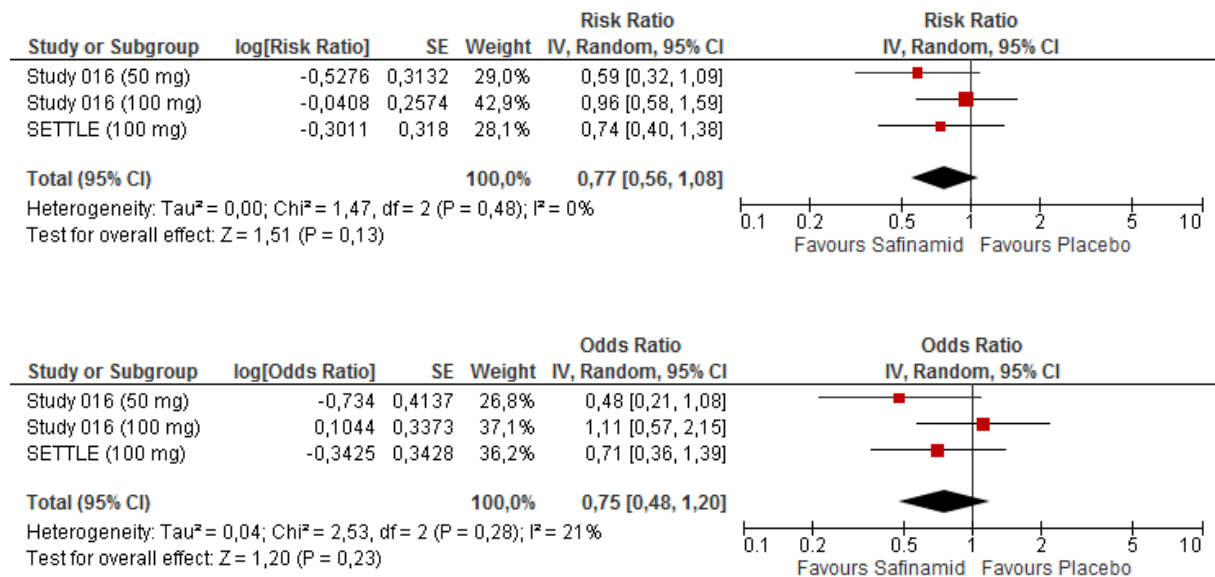


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,48$  (RR) und  $p=0,28$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,77; 95% KI [0,56; 1,08] und OR=0,75; 95% KI [0,48; 1,20]). Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

**4.3.1.3.1.19 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	11 (4,9)	222	11 (5,0)	0,92 [0,46; 1,84]	0,87 [0,36; 2,07]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,6100
Studie 018	189	6 (3,2)	175	4 (2,3)	1,11 [0,45; 2,75]	1,14 [0,37; 3,54]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6908
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	13 (5,8)	222	11 (5,0)	1,04 [0,53; 2,04]	1,06 [0,46; 2,42]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,8776
Studie 018	180	8 (4,4)	175	4 (2,3)	1,23 [0,49; 3,07]	1,35 [0,46; 4,02]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,4092
SETTLE	274	12 (4,4)	275	10 (3,6)	1,23 [0,54; 2,82]	1,25 [0,52; 3,00]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,6510
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.								

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Der Anteil an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der Dosierung 50/mg Tag nicht signifikant geringer. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

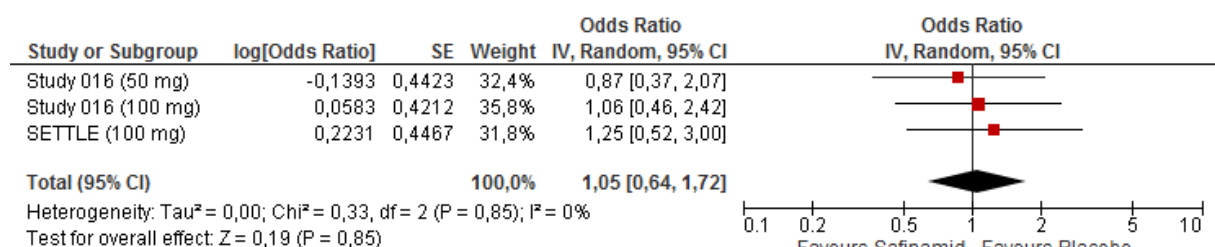
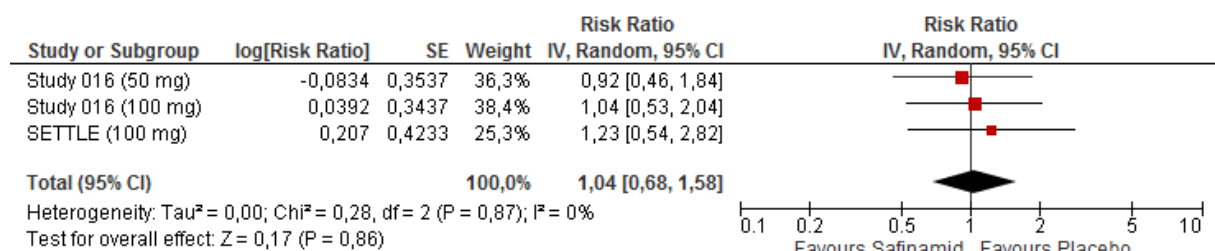


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte



aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,87$  (RR) und  $p=0,85$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,04; 95% KI [0,68; 1,58] und OR=1,05; 95% KI [0,64; 1,72]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

#### 4.3.1.3.1.20 Abdominale Schmerzen – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt Abdominale Schmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Abdominale Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Abdominal Pain“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Abdominale Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt bis Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Abdominal Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Abdominale Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Abdominal Pain“.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abdominale Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	2,16 [0,57; 8,21]	2,44 [0,52; 11,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1410
Studie 018	189	3 (1,6)	175	0 (0,0)	2,85 [0,49; 16,40]	3,30 [0,47; 23,31]	0,02 [0,02; 0,02]	0,0926
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	1 (0,5)	1,59 [0,37; 6,83]	1,72 [0,30; 9,94]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4085
Studie 018	180	3 (1,7)	175	0 (0,0)	2,79 [0,35; 22,36]	3,52 [0,30; 41,72]	0,02 [0,02; 0,02]	0,1761
SETTLE	274	0 (0,0)	275	6 (2,2)	0,15 [0,02;1,20]	0,14 [0,02;1,18]	-0,02 [-0,14;0,10]	0,0140*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Trotz signifikantem p-Wert in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI für RR und OR keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Abdominalen Schmerzen.

Der Anteil an Patienten mit Abdominalen Schmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

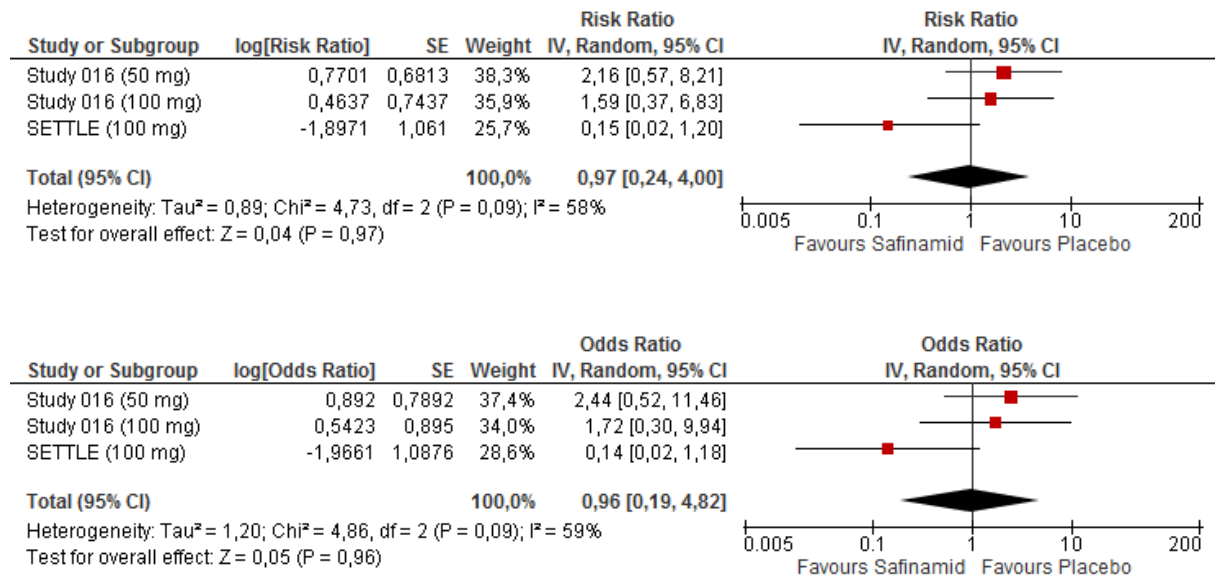


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abdominale Schmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,09$  (RR) und  $p=0,09$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag) zusammengefasst.

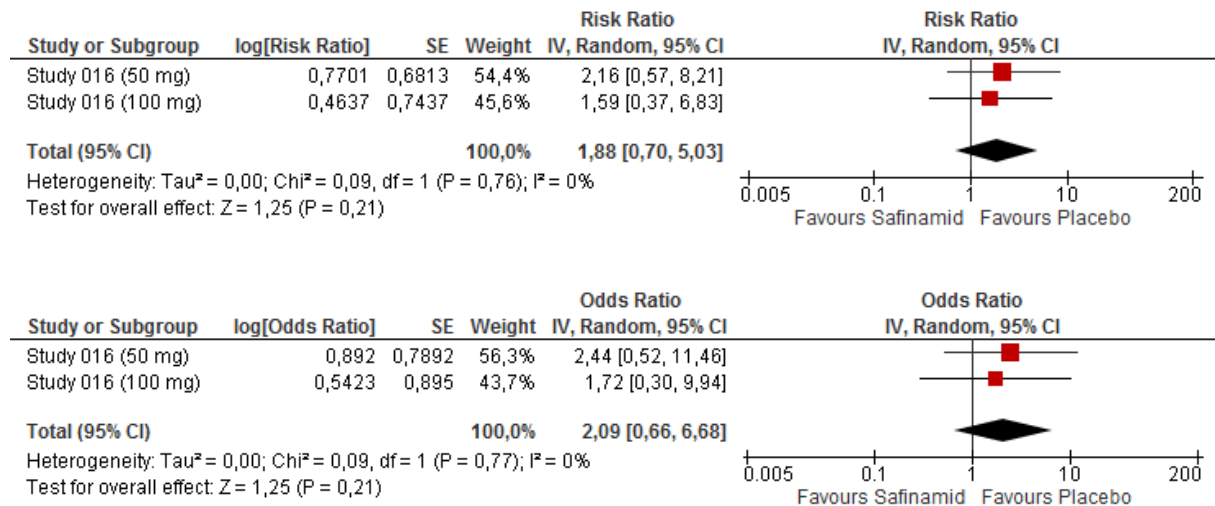


Abbildung 4-28: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Diese Meta-Analyse für den Endpunkt Abdominale Schmerzen fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,76$  (RR) und  $p=0,77$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo basierend auf der Studie 016 ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,88; 95% KI [0,70; 5,03] und OR=2,09; 95% KI [0,66; 6,68]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Abdominaler Schmerzen.

**4.3.1.3.1.21 Diarrhoe – RCT**

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt Diarrhoe

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Diarrhoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Diarrhea“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Diarrhoe“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Diarrhea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Diarrhoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Diarrhea“.

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Diarrhoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,85 [0,27; 2,68]	0,85 [0,20; 3,54]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7214
Studie 018	189	8 (4,2)	175	2 (1,1)	2,47 [0,82; 7,44]	3,07 [0,83; 11,40]	0,03 [-0,00; 0,06]	0,0383*
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	0 (0,0)	222	4 (1,8)	0,31 [0,07; 1,34]	0,24 [0,04; 1,44]	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,0332*
Studie 018	180	4 (2,2)	175	2 (1,1)	1,66 [0,42; 6,53]	1,83 [0,38; 8,79]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,3538
SETTLE	274	7 (2,6)	275	7 (2,5)	0,85 [0,27; 2,67]	0,85 [0,26; 2,76]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9931
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant								

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Trotz signifikantem p-Wert in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) und in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI für RR und OR keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Diarrhoe.

Der Anteil an Patienten mit Diarrhoe war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Diarrhoe unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

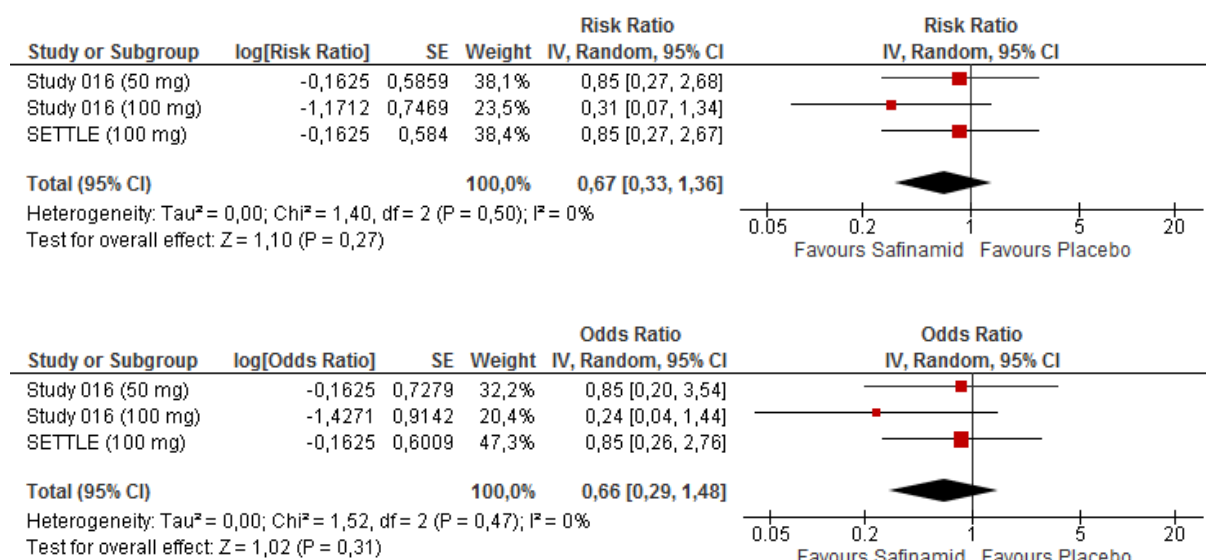


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Die Meta-Analyse für den Endpunkt Diarrhoe fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,50$  (RR) und  $p=0,47$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,67; 95% KI [0,33; 1,36] und OR=0,66; 95% KI [0,29; 1,48]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Diarrhoe.

#### 4.3.1.3.1.22 Erbrechen – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt Erbrechen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Erbrechen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Vomiting“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Erbrechen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Vomiting“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Erbrechen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Vomiting“.

*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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	2 (0,9)	222	3 (1,4)	0,98 [0,26; 3,63]	0,92 [0,19; 4,43]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,8084
Studie 018	189	2 (1,1)	175	1 (0,6)	1,11 [0,20; 6,00]	1,15 [0,15; 8,64]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7525
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	2 (0,9)	222	3 (1,4)	0,92 [0,24; 3,54]	0,91 [0,20; 4,19]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,7928
Studie 018	180	6 (3,3)	175	1 (0,6)	2,29 [0,68; 7,67]	2,69 [0,67; 10,86]	0,03 [-0,00; 0,06]	0,0571
SETTLE	274	5 (1,8)	275	5 (1,8)	1,03 [0,29; 3,68]	1,04 [0,28; 3,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9942
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Erbrechen war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Dosierung signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Erbrechen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

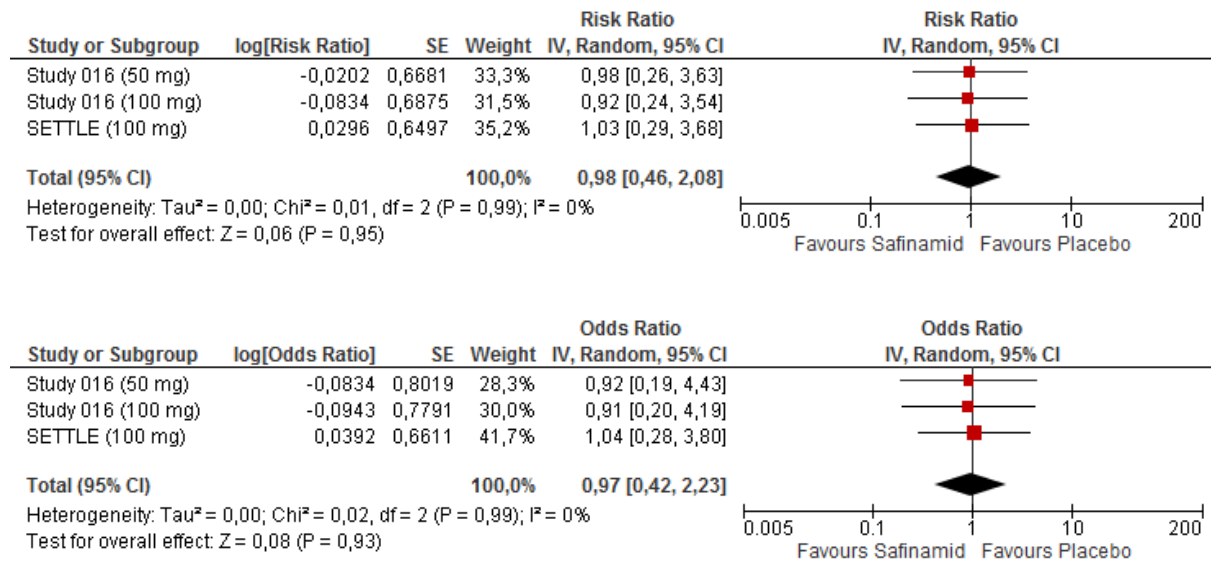


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Erbrechen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,99$  (RR) und  $p=0,99$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,98; 95% KI [0,46; 2,08] und OR=0,97; 95% KI [0,42; 2,23]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Erbrechen.

**4.3.1.3.1.23 Übelkeit – RCT**

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Endpunkt Übelkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Übelkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Nausea“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Übelkeit“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Nausea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Übelkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Nausea“.

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,25 [0,51; 3,02]	1,34 [0,46; 3,89]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,5920
Studie 018	189	2 (1,1)	175	5 (2,9)	0,55 [0,15; 2,02]	0,45 [0,09; 2,23]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2305
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	8 (3,6)	222	6 (2,7)	1,17 [0,48; 2,84]	1,23 [0,40; 3,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,7235
Studie 018	180	5 (2,8)	175	5 (2,9)	0,99 [0,32; 3,10]	0,98 [0,25; 3,86]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,8016
SETTLE	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]	1,10 [0,52; 2,34]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8395
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

Der Anteil an Patienten mit Übelkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Doseirungen nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Übelkeit unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

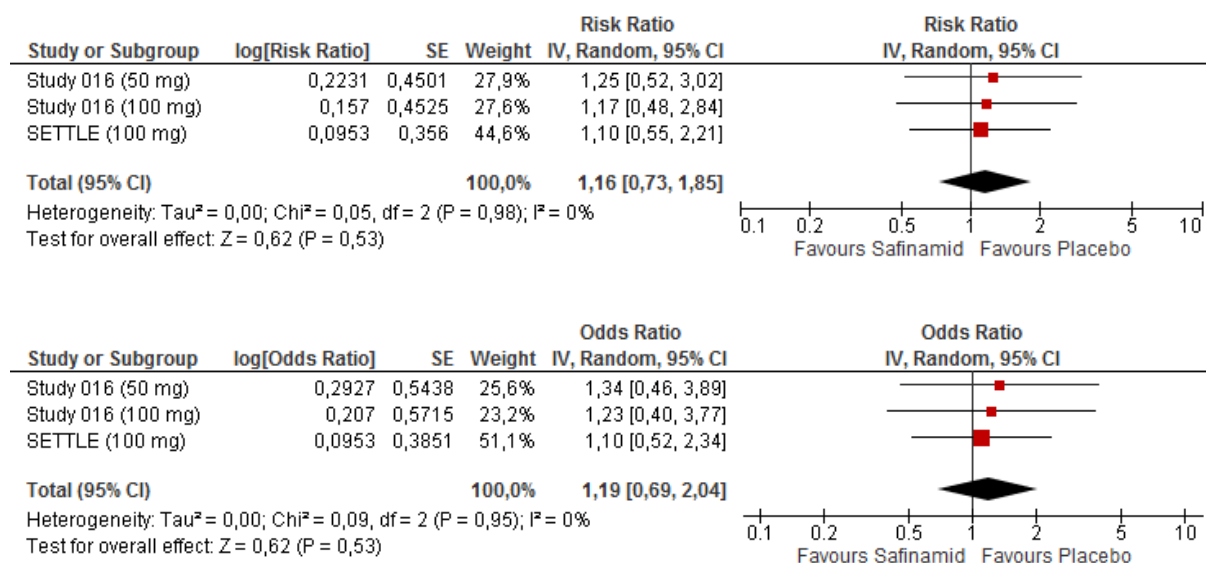


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Übelkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,98$  (RR) und  $p=0,95$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,16; 95% KI [0,73; 1,85] und OR=1,19; 95% KI [0,69; 2,04]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Übelkeit.

#### 4.3.1.3.1.24 Obstipation – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Obstipation

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Obstipation“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Constipation“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Obstipation“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Constipation“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Obstipation“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Constipation“.

*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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Obstipation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,28 [0,50; 3,24]	1,35 [0,45; 4,02]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5360
Studie 018	189	14 (7,4)	175	11 (6,3)	0,88 [0,43; 1,80]	0,85 [0,35; 2,02]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,7823
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,23 [0,50; 3,03]	1,26 [0,42; 3,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5577
Studie 018	180	11 (6,1)	175	11 (6,3)	1,02 [0,51; 2,07]	1,01 [0,42; 2,42]	-0,00 [-0,05; 0,05]	0,9571
SETTLE	274	11 (4,0)	275	11 (4,0)	1,01 [0,43;2,34]	1,00 [0,41;2,43]	0,00 [-0,03;0,03]	0,9952
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Obstipation war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Dosierungen und in Studie 018 mit 1 00 mg/Tag nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen in der 50mg/Tag von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Obstipation unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

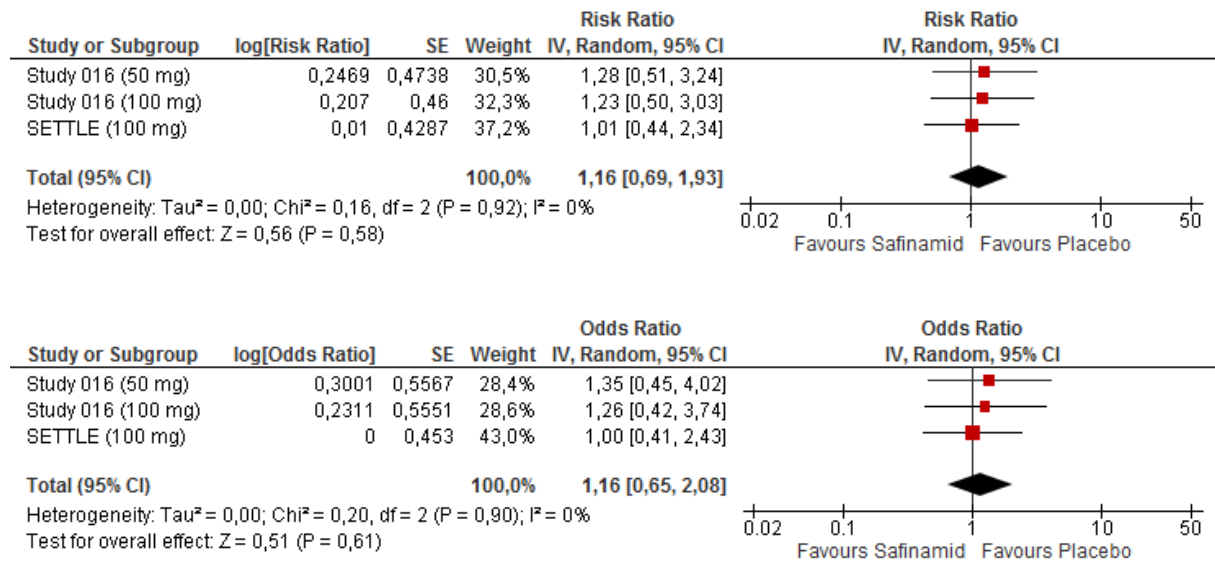


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Obstipation fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,92$  (RR) und  $p=0,90$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,16; 95% KI [0,69; 1,93] und OR=1,16; 95% KI [0,65; 2,08]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Obstipation.

**4.3.1.3.1.25 Psychiatrische Erkrankungen – RCT**

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Endpunkt psychiatrische Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „psychiatrische Erkrankungen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „psychiatrische Erkrankungen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „psychiatrische Erkrankungen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“.

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt psychiatrische Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	16 (7,2)	222	24 (10,8)	0,76 [0,46; 1,28]	0,71 [0,36; 1,40]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,2045
Studie 018	189	35 (18,5)	175	31 (17,7)	1,01 [0,70; 1,46]	1,00 [0,55; 1,81]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,9283
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	20 (8,9)	222	24 (10,8)	0,80 [0,49; 1,31]	0,77 [0,40; 1,47]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,4087
Studie 018	180	24 (13,3)	175	31 (17,7)	0,79 [0,51; 1,21]	0,66 [0,35; 1,25]	-0,04 [-0,12; 0,03]	0,1376
SETTLE	274	38 (13,9)	275	31 (11,3)	1,21 [0,78; 1,88]	1,27 [0,76; 2,14]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,3503
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

Der Anteil an Patienten mit Psychiatrischen Erkrankungen war in der Studie 016 nach 24 Wochen sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Psychiatrischen Erkrankungen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

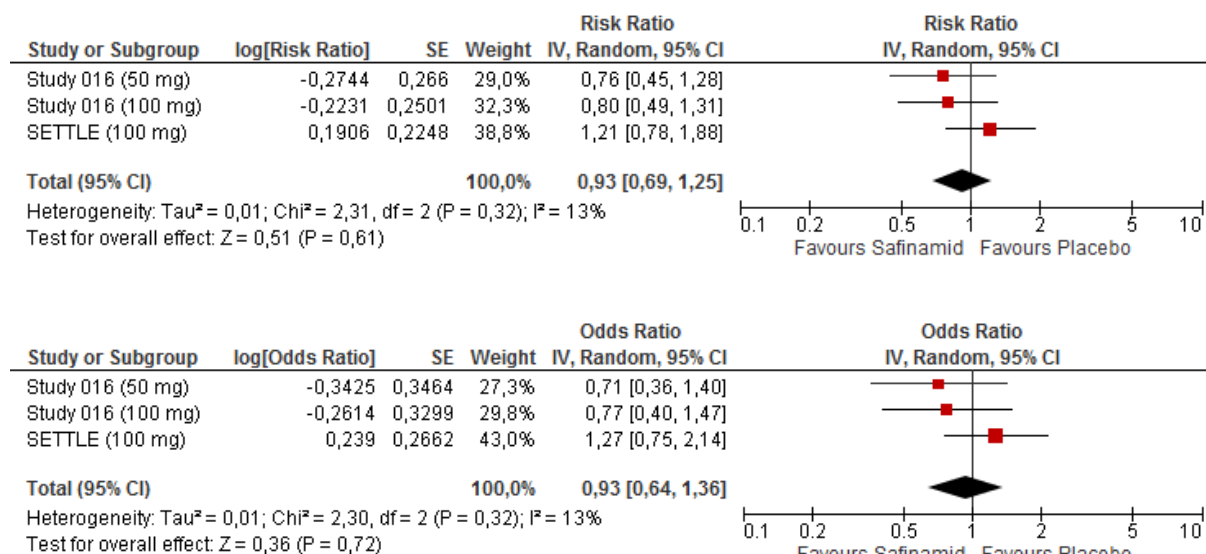


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,32$  (RR) und  $p=0,32$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,93; 95% KI [0,69; 1,25] und OR=0,93; 95% KI [0,64; 1,36]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen.

#### 4.3.1.3.1.26 Depression – RCT

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Endpunkt Depression

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Depression“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Depression“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Depression“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Depression“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Depression“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Depression“.

*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 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								



Studie 016	223	2 (0,9)	222	12 (5,4)	0,43 [0,18; 1,03]	0,34 [0,12; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,0052*
Studie 018	189	4 (2,1)	175	14 (8,0)	0,49 [0,22; 1,06]	0,39 [0,15; 1,01]	-0,06 [-0,10; -0,01]	0,0079*
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	4 (1,8)	222	12 (5,4)	0,49 [0,21; 1,14]	0,41 [0,15; 1,12]	-0,04 [-0,07; -0,00]	0,0244*
Studie 018	180	3 (1,7)	175	14 (8,0)	0,36 [0,15; 0,84]	0,27 [0,10; 0,75]	-0,06 [-0,11; -0,02]	0,0011*
SETTLE	274	4 (1,5)	275	3 (1,1)	1,25 [0,31; 5,15]	1,26 [0,30; 5,39]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,6949
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der signifikante p-Wert in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) und das KI zeigte einen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Depression.

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) und in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Depression.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Depression unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

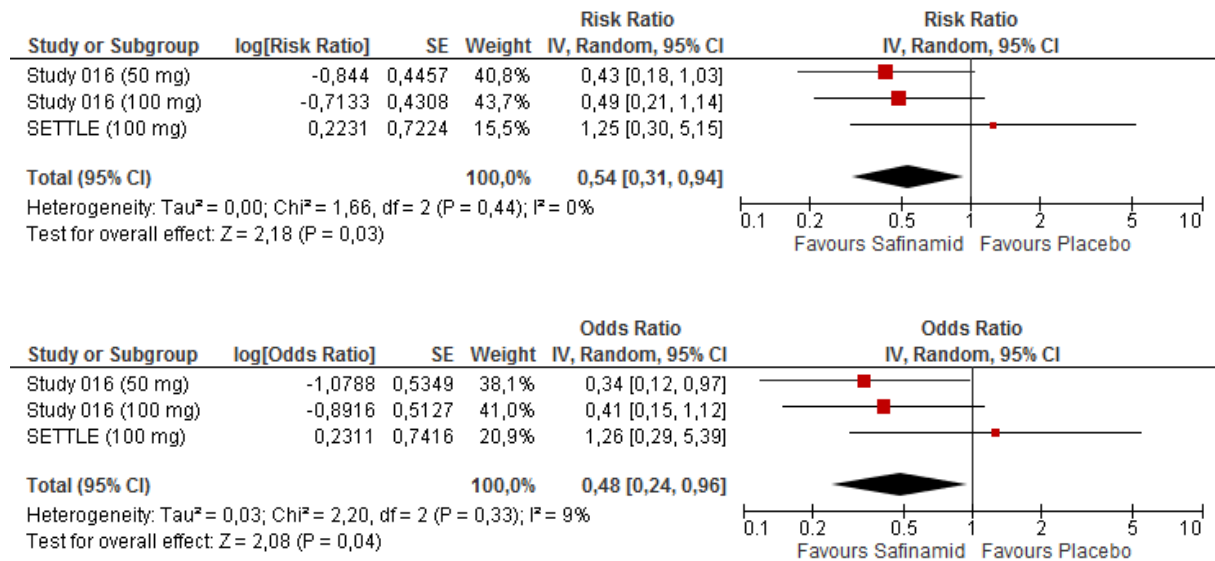


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Depression fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,44$  (RR) und  $p=0,33$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,54; 95% KI [0,31; 0,94] und OR=0,48; 95% KI [0,24; 0,96]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Depression.

**4.3.1.3.1.27 Halluzinationen – RCT**

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Endpunkt Halluzinationen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Halluzinationen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Hallucination“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Halluzinationen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Hallucination“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Halluzinationen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Hallucination“.

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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Halluzinationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	4 (1,8)	222	4 (1,8)	0,89 [0,26; 2,99]	0,90 [0,23; 3,55]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9578
Studie 018	189	7 (3,7)	175	5 (2,9)	1,24 [0,50; 3,11]	1,31 [0,37; 4,58]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,6107
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,87 [0,28; 2,69]	0,84 [0,23; 3,06]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7107
Studie 018	180	4 (2,2)	175	5 (2,9)	0,82 [0,24; 2,75]	0,75 [0,17; 3,32]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,6788
SETTLE	274	6 (2,2)	275	6 (2,2)	1,02 [0,33; 3,19]	1,02 [0,32; 3,28]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9926
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

Der Anteil an Patienten mit Halluzinationen war in der Studie 016 nach 24 Wochen sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Halluzinationen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

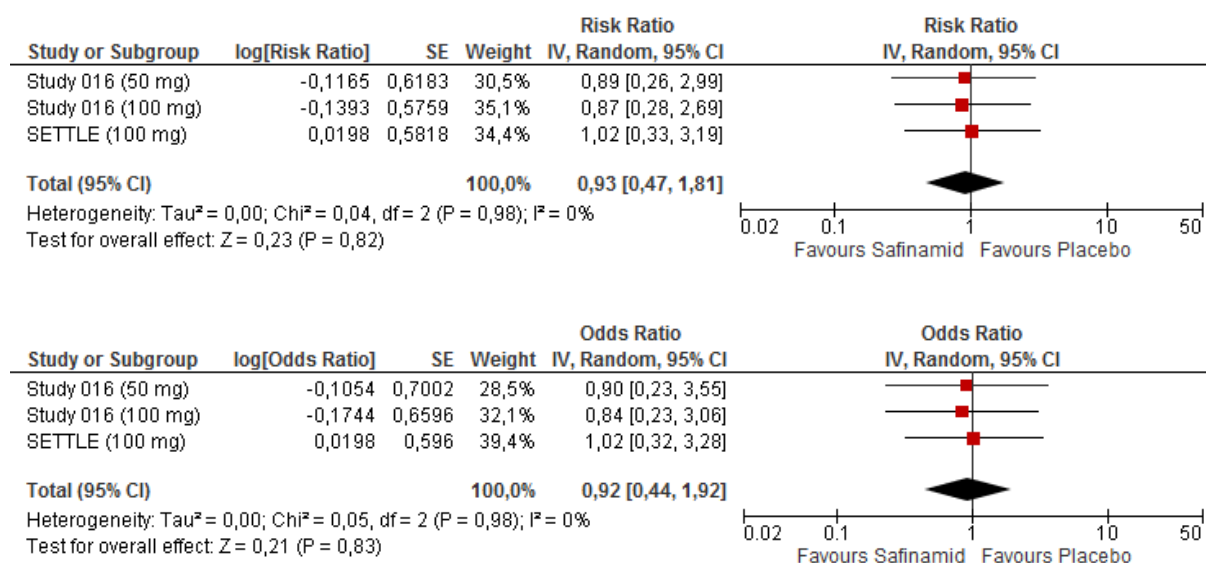


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Halluzinationen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,98$  (RR) und  $p=0,98$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,93; 95% KI [0,47; 1,81] und OR=0,92; 95% KI [0,44; 1,92]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Halluzinationen.

#### 4.3.1.3.1.28 Schlaflosigkeit – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Endpunkt Schlaflosigkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schlaflosigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Insomnia“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schlaflosigkeit“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Insomnia“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schlaflosigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Insomnia“.

*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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflosigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	3 (1,3)	222	6 (2,7)	0,55 [0,17; 1,79]	0,43 [0,09; 2,03]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2069
Studie 018	189	20 (10,6)	175	10 (5,7)	1,34 [0,73; 2,46]	1,80 [0,78; 4,16]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,0598
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,10 [0,45; 2,73]	1,11 [0,37; 3,37]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9050
Studie 018	180	11 (6,1)	175	10 (5,7)	1,28 [0,60; 2,72]	1,39 [0,50; 3,84]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,5825
SETTLE	274	10 (3,6)	275	5 (1,8)	1,96 [0,66;5,78]	2,01 [0,66;6,13]	0,02 [-0,01;0,05]	0,1881
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Schlaflosigkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der Dosierung mit 50mg/Tag nicht signifikant geringer als bei Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) war die Veränderung statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Trotz signifikantem p-Wert in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Schlaflosigkeit.

*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.*



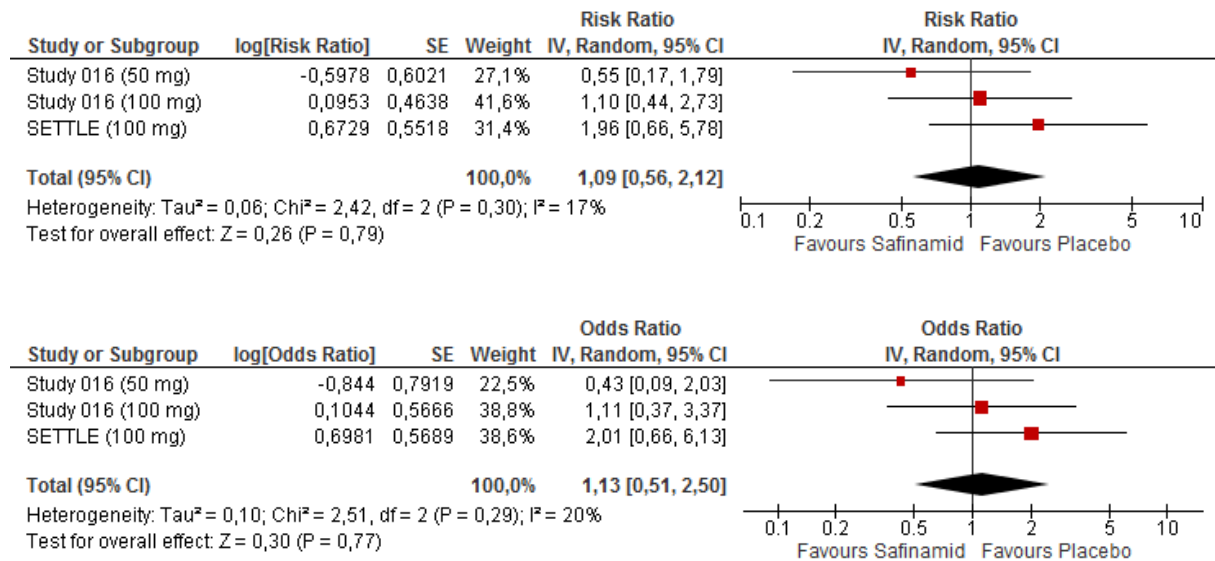


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schlaflosigkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,30$  (RR) und  $p=0,29$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,09; 95% KI [0,56; 2,12] und OR=1,13; 95% KI [0,51; 2,50]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schlaflosigkeit.

**4.3.1.3.1.29 Benommenheit – RCT**

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt Benommenheit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Benommenheit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Somnolence“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Benommenheit“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Somnolence“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Benommenheit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Somnolence“.

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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Benommenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,14 [0,43; 3,08]	1,21 [0,37; 3,93]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5360
Studie 018	189	4 (2,1)	175	8 (4,6)	0,63 [0,24; 1,62]	0,50 [0,14; 1,75]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1998
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	5 (2,2)	222	5 (2,3)	1,01 [0,36; 2,88]	1,04 [0,31; 3,42]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9506
Studie 018	180	9 (5,0)	175	8 (4,6)	1,04 [0,49; 2,22]	0,99 [0,35; 2,79]	0,00 [-0,04; 0,05]	0,9973
SETTLE	274	10 (3,6)	275	8 (2,9)	1,20 [0,44; 3,29]	1,21 [0,42; 3,47]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6227
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Der Anteil an Patienten mit Benommenheit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der Doseirung 50 mg/Tag sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Benommenheit unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

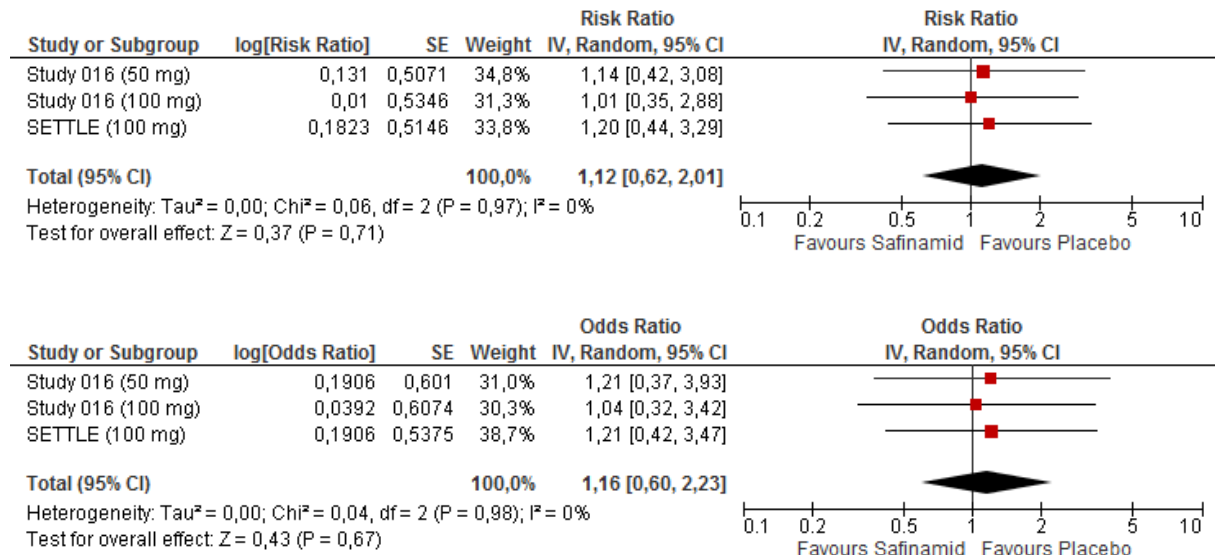


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Benommenheit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,97$  (RR) und  $p=0,98$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,12; 95% KI [0,62; 2,01] und OR=1,16; 95% KI [0,60; 2,23]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Benommenheit.

#### 4.3.1.3.1.30 Dyskinesie – RCT

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyskinesie“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dyskinesia“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyskinesie“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dyskinesia“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyskinesie“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dyskinesia“.

*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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	47 (21,1)	222	28 (12,6)	1,24 [0,87; 1,77]	1,75 [0,99; 3,11]	0,08 [0,02; 0,15]	0,0156*
Studie 018	189	45 (23,8)	175	35 (20,0)	0,99 [0,68; 1,44]	1,08 [0,59; 1,98]	0,04 [-0,05; 0,12]	0,6149
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	41 (18,3)	222	28 (12,6)	1,31 [0,91; 1,89]	1,46 [0,81; 2,63]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,1815
Studie 018	180	43 (23,9)	175	35 (20,0)	1,00 [0,70; 1,42]	1,15 [0,63; 2,09]	0,04 [-0,05; 0,12]	0,5500
SETTLE	274	40 (14,6)	275	15 (5,5)	2,55 [1,44; 4,52]	2,90 [1,54; 5,49]	0,09 [0,04; 0,14]	0,0003*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) und in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Dyskinesie.

Der Anteil an Patienten mit Dyskinesie war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

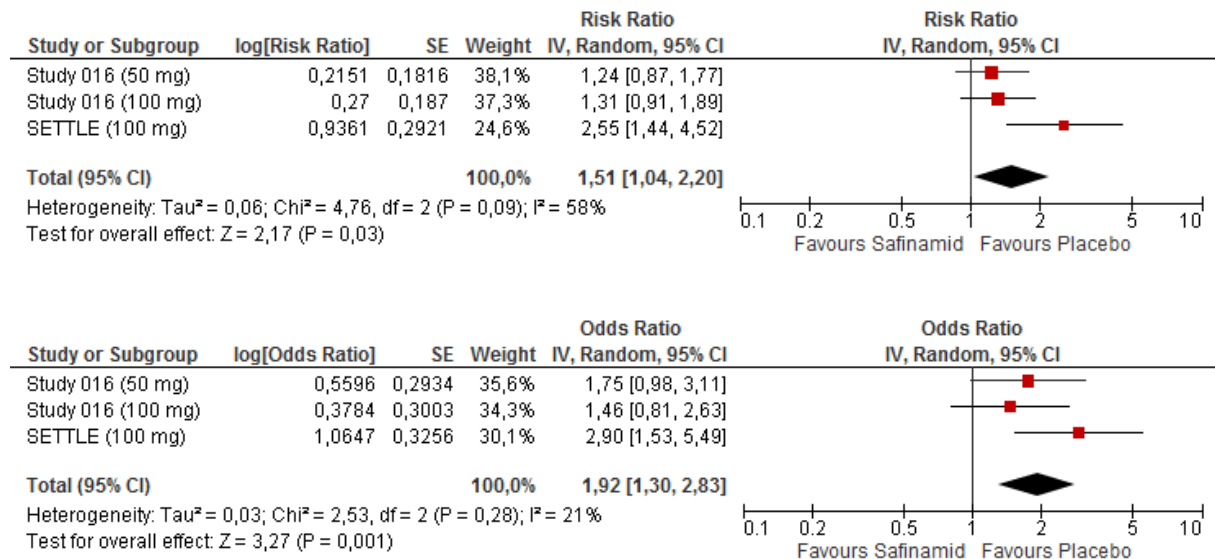


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyskinesie fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,09$  (RR) und  $p=0,28$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als beträchtlich und für OR als unbedeutend eingestuft.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden für RR die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag) zusammengefasst.

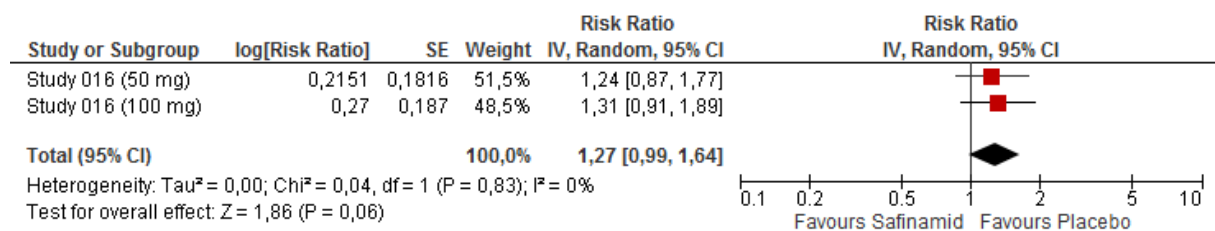


Abbildung 4-39: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Dyskinesie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Untersuchung der Heterogenität erzielte einen p-Wert von  $p=0,83$  und wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,27 95% KI [0,99; 1,64]) und



OR=1,92; 95% KI [1,30; 2,83]). Dadurch ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Dyskinesie.

#### 4.3.1.3.1.31 Schwindel – RCT

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Schwindel

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schwindel“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dizziness“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schwindel“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dizziness“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schwindel“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dizziness“.

*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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,16 [0,46; 2,90]	1,16 [0,38; 3,55]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,7771
Studie 018	189	3 (1,6)	175	5 (2,9)	0,79 [0,26; 2,37]	0,67 [0,19; 2,40]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4774
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	6 (2,7)	0,72 [0,25; 2,05]	0,67 [0,20; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,3206
Studie 018	180	1 (0,6)	175	5 (2,9)	0,46 [0,13; 1,60]	0,41 [0,10; 1,63]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,0884
SETTLE	274	7 (2,6)	275	8 (2,9)	0,88 [0,30; 2,58]	0,87 [0,29; 2,65]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,8009
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Schwindel war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der 50mg/Tag Dosierung nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo. In Studie 016 mit 100 mg/Tag sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Woche, unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Schwindel unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

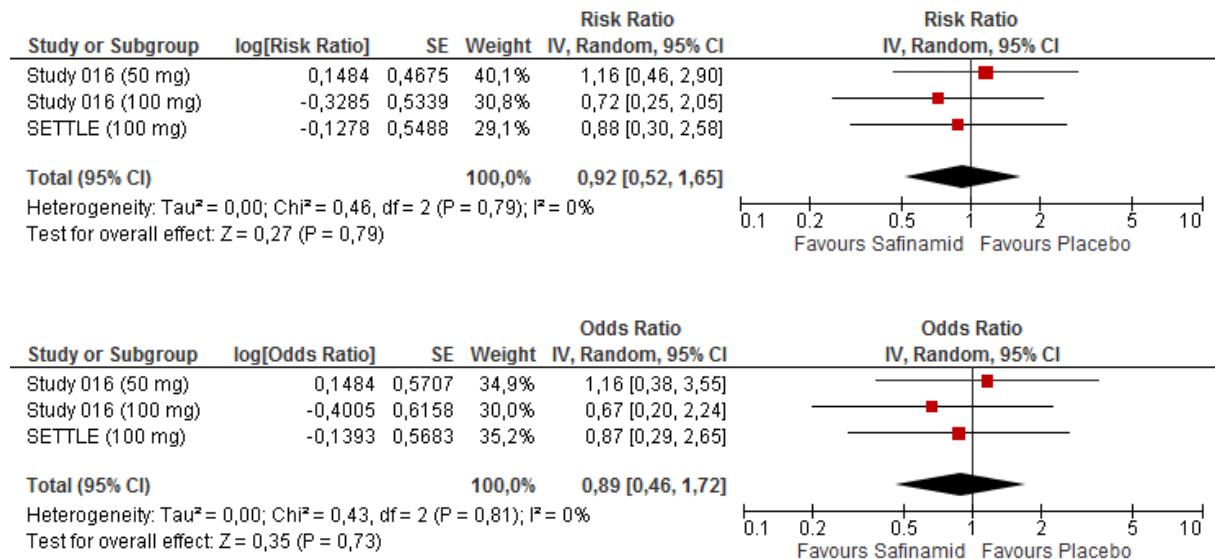


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schwindel fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,79$  (RR) und  $p=0,81$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,92; 95% KI [0,52; 1,65] und OR=0,89; 95% KI [0,46; 1,72]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schwindel.

**4.3.1.3.1.32 Verschlechterung der Parkinson Symptome – RCT**

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Verschlechterung der Parkinson Symptome“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Parkinson’s Disease“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Verschlechterung der Parkinson Symptome“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Parkinson’s Disease“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Verschlechterung der Parkinson Symptome“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Parkinson’s Disease“.

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	12 (5,4)	222	18 (8,1)	0,77 [0,41; 1,47]	0,68 [0,29; 1,62]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,2503
Studie 018	189	41 (21,7)	175	42 (24,0)	0,98 [0,73; 1,32]	0,77 [0,40; 1,48]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,3350
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	9 (4,0)	222	18 (8,1)	0,55 [0,27; 1,12]	0,45 [0,18; 1,09]	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,0486*
Studie 018	180	42 (23,3)	175	42 (24,0)	1,01 [0,77; 1,31]	0,95 [0,52; 1,74]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,9653
SETTLE	274	7 (2,6)	275	5 (1,8)	1,34 [0,44; 4,04]	1,35 [0,43; 4,24]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5517
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant								

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome.

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) und in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

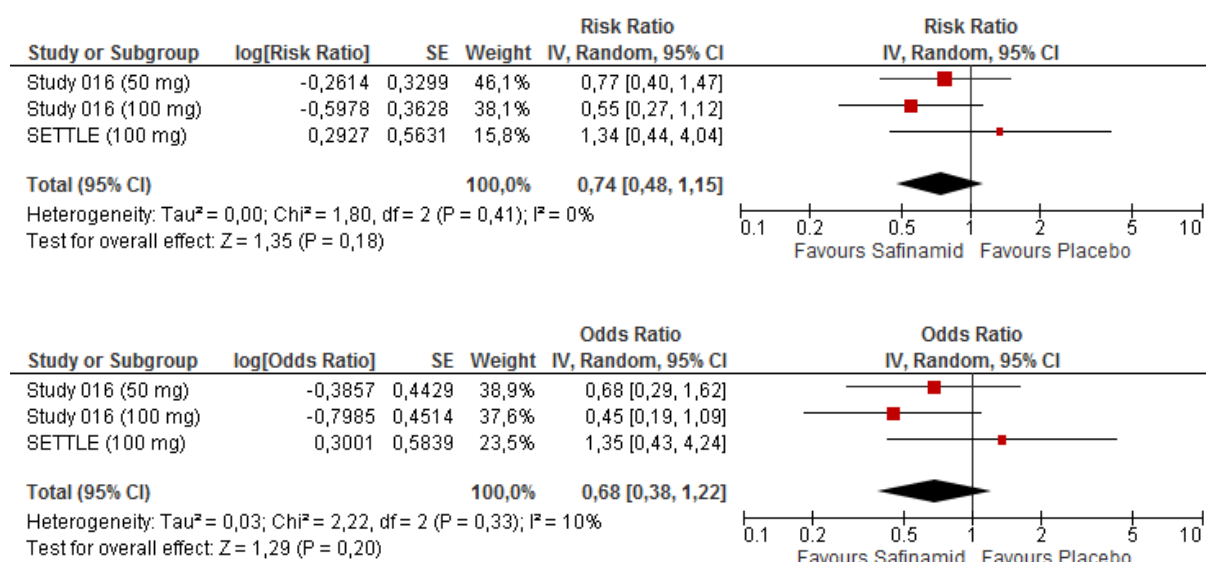


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,41$  (RR) und  $p=0,33$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,74; 95% KI [0,48; 1,15] und OR=0,68; 95% KI [0,38; 1,22]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Verschlechterung der Parkinson Symptome.

#### 4.3.1.3.1.33 Stürze – RCT

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkt Stürze

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Stürze“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Injury, Poisoning and Procedural Complications“, Preferred Term „Fall“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Stürze“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Injury, Poisoning and Procedural Complications“, Preferred Term „Fall“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Stürze“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Injury, Poisoning and Procedural Complications“, Preferred Term „Fall“.

*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 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid	Placebo	Safinamid vs. Placebo
--------	-----------	---------	-----------------------

	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	8 (3,6)	222	10 (4,5)	0,94 [0,46; 1,93]	0,87 [0,32; 2,34]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,6979
Studie 018	189	14 (7,4)	175	14 (8,0)	0,79 [0,44; 1,41]	0,78 [0,33; 1,87]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,6885
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	9 (4,0)	222	10 (4,5)	1,03 [0,53; 2,01]	0,87 [0,33; 2,30]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,7118
Studie 018	180	13 (7,2)	175	14 (8,0)	0,96 [0,52; 1,77]	0,86 [0,35; 2,10]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,6251
SETTLE	274	18 (6,6)	275	10 (3,6)	1,82 [0,86; 3,85]	1,90 [0,85; 4,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1121
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Stürze war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) und in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. Der Anteil an Patienten mit Stürze war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Stürzen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

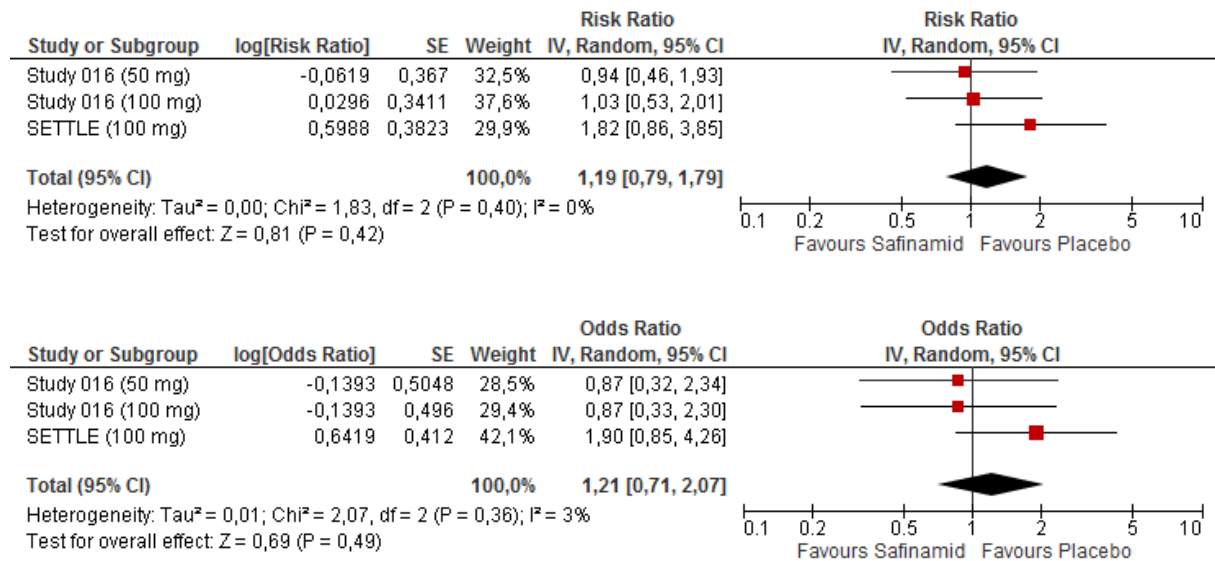


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Stürze fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,40$  (RR) und  $p=0,36$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,19; 95% KI [0,79; 1,79] und OR=1,21; 95% KI [0,71; 2,07]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Stürze.

**4.3.1.3.1.34 Rückenschmerzen – RCT**

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Endpunkt Rückenschmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Rückenschmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders“, Preferred Term „Back Pain“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Rückenschmerzen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders“, Preferred Term „Back Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Rückenschmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders“, Preferred Term „Back Pain“.

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 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Rückenschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	10 (4,5)	222	13 (5,9)	0,85 [0,39; 1,86]	0,88 [0,34; 2,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5405
Studie 018	189	12 (6,3)	175	14 (8,0)	1,13 [0,67; 1,89]	0,90 [0,40; 2,03]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,7956
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	12 (5,4)	222	13 (5,9)	0,83 [0,41; 1,68]	0,89 [0,34; 2,31]	-0,00 [-0,05; 0,04]	0,5244
Studie 018	180	16 (8,9)	175	14 (8,0)	1,06 [0,60; 1,87]	1,08 [0,49; 2,38]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,8353
SETTLE	274	9 (3,3)	275	14 (5,1)	0,68 [0,24; 1,94]	0,67 [0,23; 1,97]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,2925
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Rückenschmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierung von Safinamid (50 und 100 mg/Tag) nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

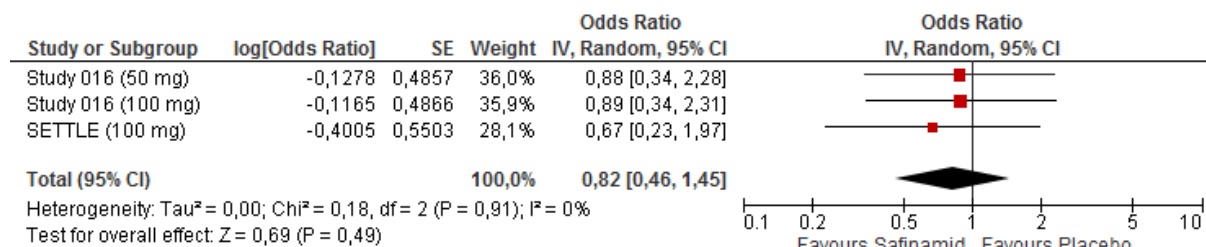
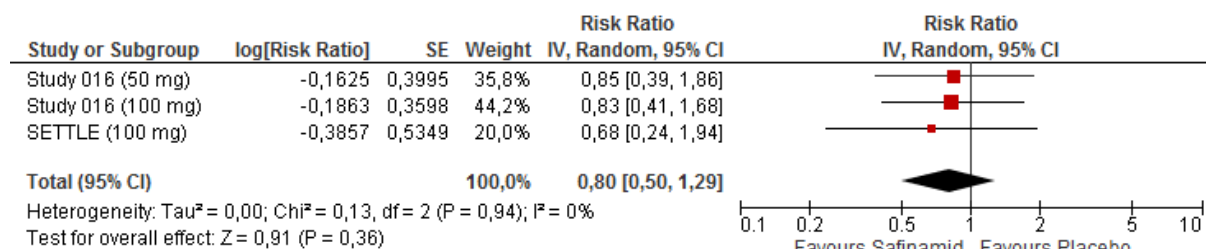


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Rückenschmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,94$  (RR) und  $p=0,91$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,80; 95% KI [0,50; 1,29] und OR=0,82; 95% KI [0,46; 1,45]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Rückenschmerzen.

#### 4.3.1.3.1.35 Müdigkeit – RCT

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Müdigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Fatigue“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Müdigkeit“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Fatigue“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Müdigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Fatigue“.

*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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Müdigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								



Studie 016	223	2 (0,9)	222	4 (1,8)	0,70 [0,20; 2,44]	0,59 [0,13; 2,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4028
Studie 018	189	1 (0,5)	175	5 (2,9)	0,42 [0,10; 1,70]	0,33 [0,06; 1,82]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,1212
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,89 [0,29; 2,71]	0,84 [0,22; 3,14]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7204
Studie 018	180	3 (1,7)	175	5 (2,9)	0,79 [0,24; 2,60]	0,70 [0,15; 3,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6180
SETTLE	274	3 (1,1)	275	8 (2,9)	0,44 [0,12; 1,57]	0,43 [0,11; 1,58]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1296
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Müdigkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 und 100 mg/Tag) nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) war die Verschlechterung der Müdigkeit statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo

*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.*

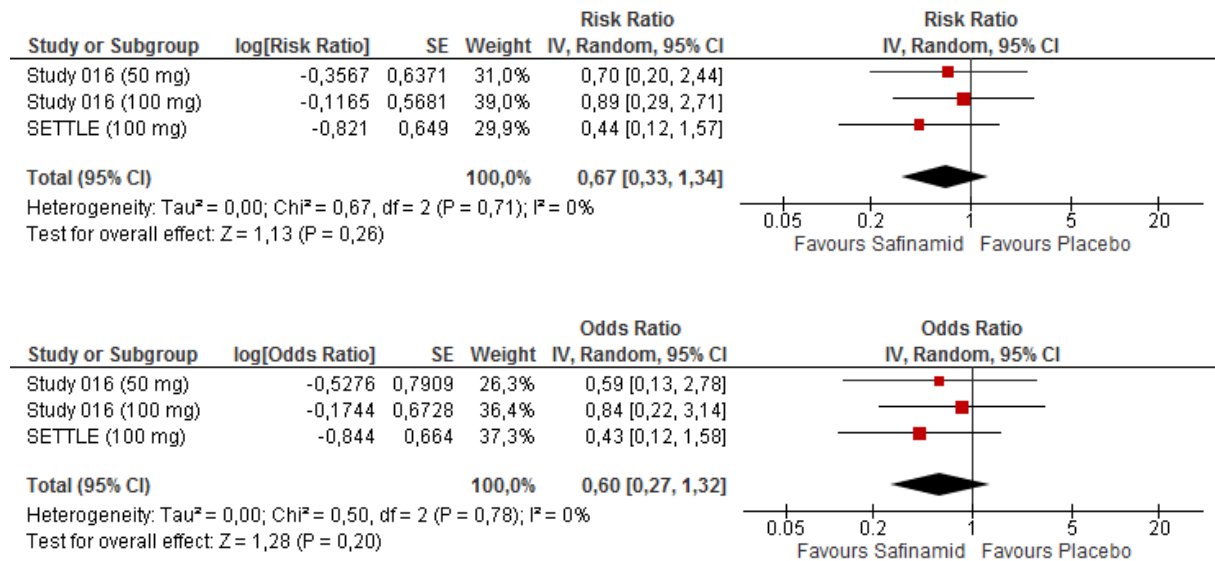


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Müdigkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,71$  (RR) und  $p=0,78$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,67; 95% KI [0,33; 1,34] und OR=0,60; 95% KI [0,27; 1,32]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Müdigkeit.

**4.3.1.3.1.36 Schmerzen – RCT**

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Pain“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Pain“.

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 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	2 (0,9)	222	10 (4,5)	0,36 [0,13; 1,03]	0,30 [0,09; 1,00]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0144*
Studie 018	189	6 (3,2)	175	4 (2,3)	1,60 [0,57; 4,48]	1,79 [0,47; 6,82]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,3268
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	4 (1,8)	222	10 (4,5)	0,50 [0,21; 1,21]	0,42 [0,14; 1,24]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,0632
Studie 018	180	6 (3,3)	175	4 (2,3)	1,13 [0,41; 3,14]	1,18 [0,36; 3,91]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,7222
SETTLE	274	1 (0,4)	275	2 (0,7)	0,63 [0,08; 5,05]	0,62 [0,08; 5,12]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,5667
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant								

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Schmerzen.

Der Anteil an Patienten mit Schmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Schmerzen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

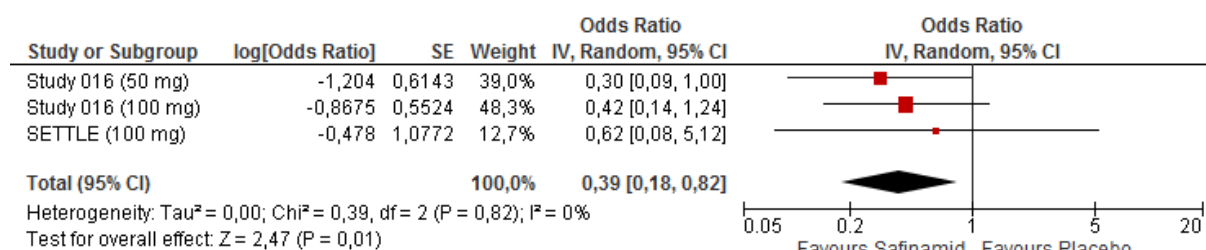
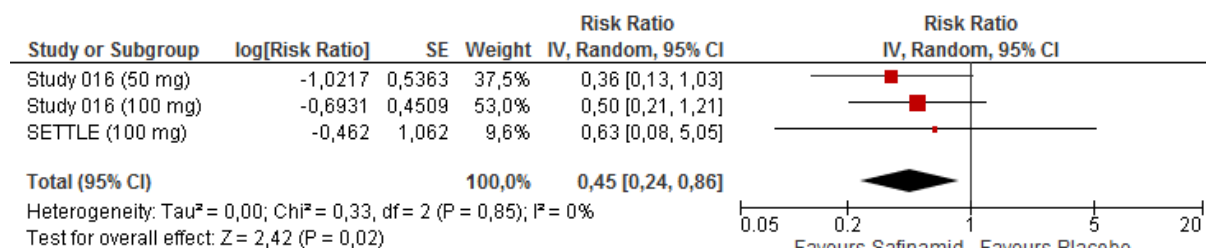


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,85$  (RR) und  $p=0,82$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Sildenafil gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,45; 95% KI [0,24; 0,86] und OR=0,39; 95% KI [0,18; 0,82]). Dadurch ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Sildenafil versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schmerzen.

#### 4.3.1.3.1.37Dyspnoe – RCT

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Endpunkt Dyspnoe

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyspnoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders“, Preferred Term „Dyspnea“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyspnoe“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders“, Preferred Term „Dyspnea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyspnoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders“, Preferred Term „Dyspnea“.

*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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyspnoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,72 [0,22; 2,40]	0,64 [0,15; 2,68]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,4142
Studie 018	189	1 (0,5)	175	3 (1,7)	0,62 [0,14; 2,77]	0,56 [0,10; 3,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3519
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	2 (0,9)	222	4 (1,8)	0,64 [0,19; 2,15]	0,57 [0,14; 2,35]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3226
Studie 018	180	1 (0,6)	175	3 (1,7)	0,55 [0,12; 2,46]	0,49 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2853
SETTLE	274	0 (0,0)	275	2 (0,7)	0,20 [0,01; 4,16]	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,1582
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>								

Der Anteil an Patienten mit Dyspnoe war in der Studie 016 nach 24 Wochen sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Dyspnoe unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*



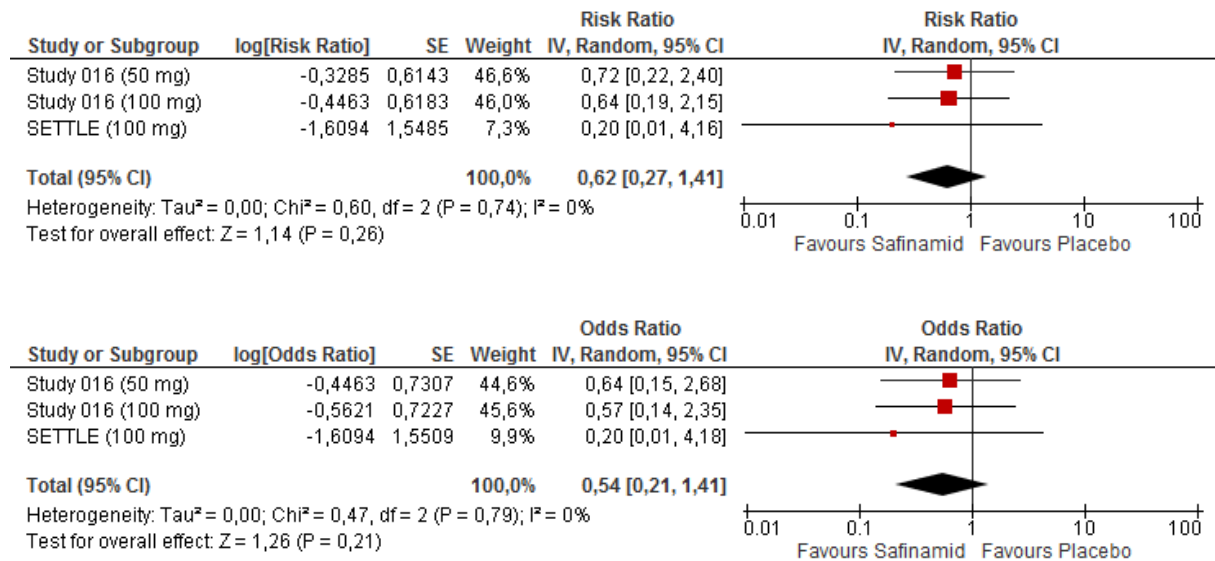


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyspnoe fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,74$  (RR) und  $p=0,79$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,62; 95% KI [0,27; 1,41] und OR=0,54; 95% KI [0,21; 1,41]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Dyspnoe.

**4.3.1.3.1.38 Vertigo – RCT**

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Endpunkt Vertigo

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Vertigo“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Ear and Labyrinth Disorders“, Preferred Term „Vertigo“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Vertigo“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Ear and Labyrinth Disorders“, Preferred Term „Vertigo“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Vertigo“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Ear and Labyrinth Disorders“, Preferred Term „Vertigo“.

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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vertigo in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	1,78 [0,46; 6,83]	1,96 [0,43; 8,99]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2124
Studie 018	189	3 (1,6)	175	2 (1,1)	1,07 [0,27; 4,15]	1,11 [0,25; 5,02]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7666
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	1 (0,4)	222	1 (0,5)	1,07 [0,14; 8,34]	1,04 [0,09; 12,69]	-0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Studie 018	180	2 (1,1)	175	2 (1,1)	0,94 [0,21; 4,11]	0,90 [0,16; 5,11]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9160
SETTLE	274	3 (1,1)	275	3 (1,1)	0,97 [0,20; 4,66]	0,97 [0,20; 4,76]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9955
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Der Anteil an Patienten mit Vertigo war in der Studie 016 nach 24 Wochen jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) sowie in der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen, statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Vertigo unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

*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.*

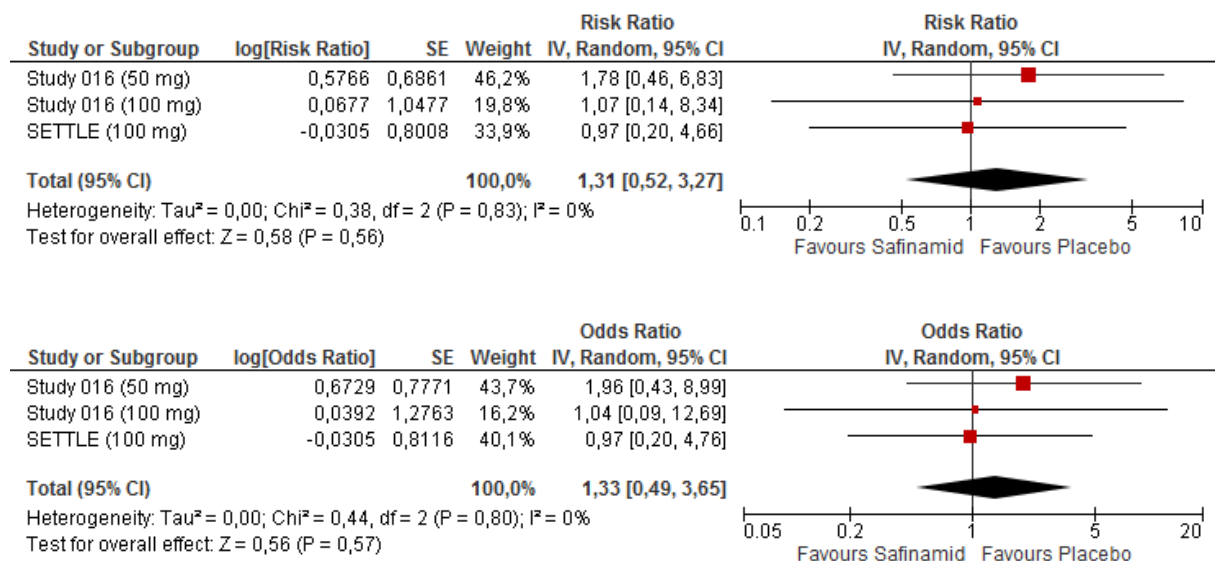


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Vertigo fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,83$  (RR) und  $p=0,80$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,31; 95% KI [0,52; 3,27] und OR=1,33; 95% KI [0,49; 3,65]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Vertigo.

#### 4.3.1.3.1.39 Grippeähnliche Erkrankung – RCT

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Grippeähnliche Erkrankung“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General disorders and administration site conditions“, Preferred Term „Influenza like illness“.
Studie 018	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „grippeähnliche Erkrankung“, seit Beginn der Behandlung in Studie 016 bis Woche 78 in Studie 018 (insgesamt Woche 102). Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General disorders and administration site conditions“, Preferred Term „Influenza like illness“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „grippeähnliche Erkrankung“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General disorders and administration site conditions“, Preferred Term „Influenza like illness“.

*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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Studie 018	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In allen drei Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>12</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								

Studie 016	223	1 (0,4)	222	1 (0,5)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,4795
Studie 018	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,3173
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	0 (0,0)	222	1 (0,5)	0,22 [0,02; 3,16]	0,07 [0,00; 5,49]	-0,00 [-0,14; 0,13]	0,1573
Studie 018	180	1 (0,6)	175	0 (0,0)	3,67 [0,17; 79,54]	4,20 [0,15; 117,92]	0,01 [0,01; 0,01]	0,2636
SETTLE	274	3 (1,1)	275	0 (0,0)	7,06 [0,37; 135,15]	7,26 [0,37; 142,29]	0,01 [0,01; 0,01]	0,0805
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE).  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio;  RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit grippeähnliche Erkrankung war in der Studie 016 nach 24 Wochen (für beide Dosierungen) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. In der Langzeitstudie 018 nach 102 Wochen in der Dosierung von Safinamid 100 mg/Tag dagegen statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit grippeähnliche Erkrankung unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

*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.*

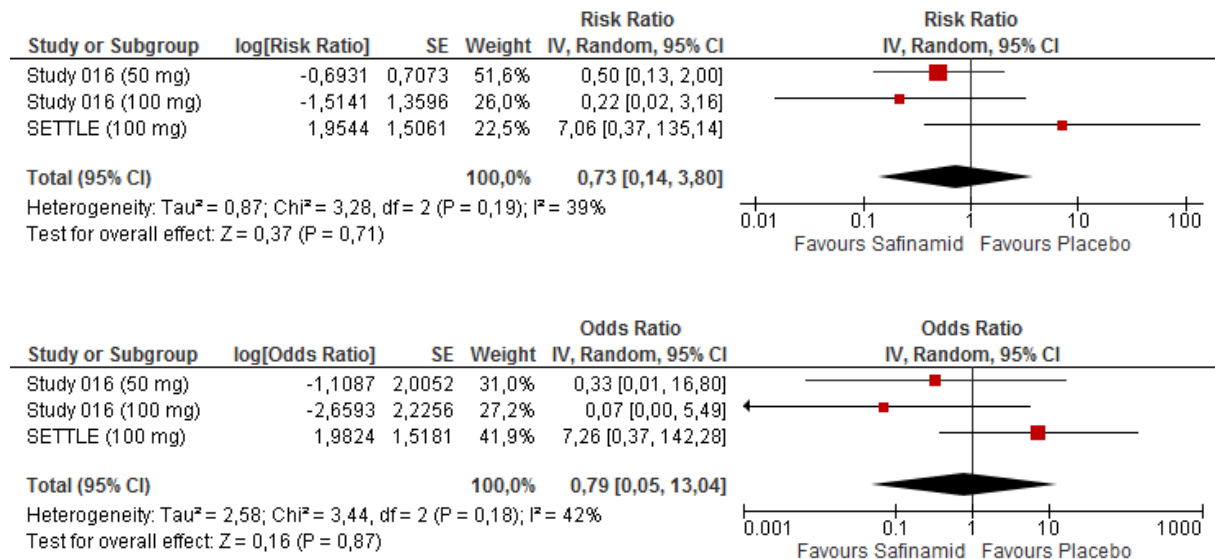


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen. Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,19$  (RR) und  $p=0,18$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag) zusammengefasst.



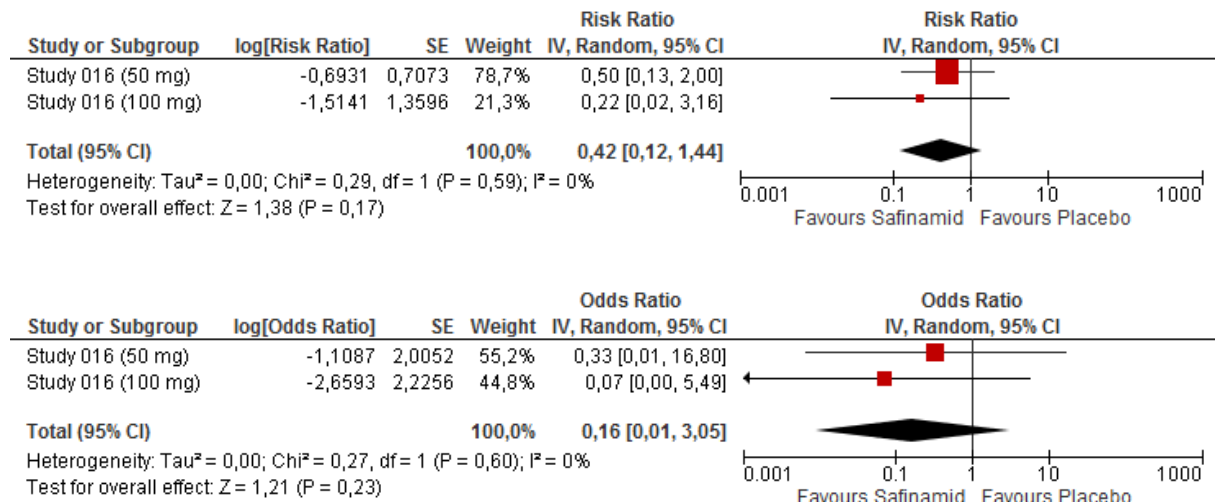


Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Diese Meta-Analyse für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,59$  (RR) und  $p=0,60$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo basierend auf der Studie 016 ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,42; 95% KI [0,12; 1,44] und OR=0,16; 95% KI [0,01; 3,05]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Grippeähnlicher Erkrankung.

#### 4.3.1.3.1.40 Abnormale Urinanalyse – RCT

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von Endpunkt Abnormale Urinanalyse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Nicht untersucht
Studie 018	Nicht untersucht
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „abnormale Urinanalyse“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1,

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

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

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abnormale Urinanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Nicht zutreffend					
Studie 018	Nicht zutreffend					
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE-Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt *abnormale Urinanalyse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	Nicht untersucht							
Studie 018	Nicht untersucht							
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	Nicht untersucht							
Studie 018	Nicht untersucht							
SETTLE	274	1 (0,4)	275	1 (0,4)	1,01 [0,06; 15,93]	1,01 [0,06; 16,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9948
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

In der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit *abnormale Urinanalyse* unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

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

Da für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.1.1.1.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für das vorliegende Dossier wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt.

In den Studien 016, 018 und SETTLE wurden keine prädefinierten Subgruppenanalysen aufgeführt und nur ad-hoc Subgruppenanalysen genannt.

Folgende Subgruppenanalysen wurden, gemäss Anforderungen des Dossiers, für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Geschlecht (männlich; weiblich): Trennpunkte gemäss den von der FDA für Sildenafil-Analysen aufgeführten Subgruppen [34]
- Alter (<65; ≥65): Trennpunkte gemäss den von der FDA für Sildenafil-Analysen aufgeführten Alterskategorien erstellt [34]
- Krankheitsschwere (Stadium nach Hoehn & Yahr ≤ 2; > 2):  
Obwohl keine Richtlinie eine spezifische Trennlinie für diesen Endpunkt festhält, wurde im Rahmen der Subgruppenanalyse die Grenze bei 2 festgelegt (≤2 und > 2).

Diese Festlegung erfolgte im Hinblick auf das Krankheitsbild, das in dieser Phase noch mild ist und Patienten in diesem Stadium eine ausreichende Haltungsstabilität aufweisen (d.h. Retropulsion, beim "Pull-Test" ohne hinzufallen) [35]. Darüber hinaus kann bei Patienten mit einem Hoehn & Yahr-Wert von  $\leq 2$  mit einer Erhöhung der Medikamentendosis das UPDRS Stadium stabilisiert werden, wohingegen bei einem Hoehn & Yahr  $> 2$  sich der UPDRS-Wert trotz Anpassung der Medikation verschlechtert [36] [37]

- Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere): Die Einteilung in die ethnischen Subgruppen erfolgte gemäss den von der FDA aufgeführten Vorgaben für Sildenafil-Analysen [34]

### Interaktionstests

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 016, 018 und SETTLE wurde jeweils ein Behandlung\*Subgruppen-Interaktionstest für kontinuierliche Endpunkte durchgeführt um zu überprüfen, ob ein Behandlungseffekt mit einer Subgruppe assoziiert ist oder beeinflusst wird.

Mögliche Effektmodifikatoren zwischen den Behandlungsgruppen in den verschiedenen Subgruppenkategorien wurden anhand eines Tests auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe identifiziert und der p-Wert dieses Tests präsentiert. Hierfür wurden die vorgeplanten statistischen Modelle verwendet, die zusätzlich eine Interaktion für Behandlung\*Subgruppe beinhalteten.

Für die nachfolgend aufgeführten kontinuierlichen Endpunkte basierte der p-Wert für den Interaktionsterm (Subgruppenvariable\*Behandlung) auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung\*Subgruppe und Ausgangswert als unabhängige Variable.

Tests auf Interaktion wurden für die Effektmaße OR und RR berechnet. Der p-Wert für den Interaktionstest von Behandlung und Subgruppe in den Subgruppenanalysen wurde für das RR mit der Anweisung PROC GENMOD mit einer Poisson-Verteilung und einem log-link, einschließlich der Kovariable Zentrum (bei SETTLE mit Kovariable Region) erstellt.

Der p-Wert für den Interaktionstest für das OR wurde mittels logistischer Regression (Anweisung PROC LOGISTIC) berechnet und nach Zentrum (bei SETTLE nach Region) stratifiziert.

**4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT****4.3.1.3.2.1.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	0 (0,0)	160	1 (0,6)	0,25 [0,01; 4,23]	0,14 [0,00; 5,95]	-0,01 [-0,16; 0,15]	0,9743	n.b.
	Weiblich	66	0 (0,0)	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Männlich	140	3 (2,1)	127	4 (3,1)	0,69 [0,21; 2,25]	0,65 [0,15; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,9498	0,9941
	Weiblich	49	0 (0,0)	48	2 (4,2)	0,29 [0,04; 2,21]	0,20 [0,02; 2,53]	-0,04 [-0,04; -0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	1 (0,6)	160	1 (0,6)	0,75 [0,10; 5,70]	0,71 [0,05; 9,24]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,8808	0,9958
	Weiblich	61	3 (4,9)	62	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	0,05 [0,05; 0,05]		
Studie 018	Männlich	133	5 (3,8)	127	4 (3,1)	1,07 [0,40; 2,85]	1,21 [0,31; 4,71]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8842	0,9950
	Weiblich	47	0 (0,0)	48	2 (4,2)	0,46 [0,06; 3,33]	0,33 [0,02; 4,65]	-0,04 [-0,04; -0,04]		
SETTLE	Männlich	171	1 (0,6)	163	1 (0,6)	0,89 [0,09; 8,42]	0,89 [0,09; 8,64]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9707	0,9952
	Weiblich	103	0 (0,0)	112	1 (0,9)	0,25 [0,01; 5,79]	0,23 [0,01; 6,11]	-0,01 [-0,01; -0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

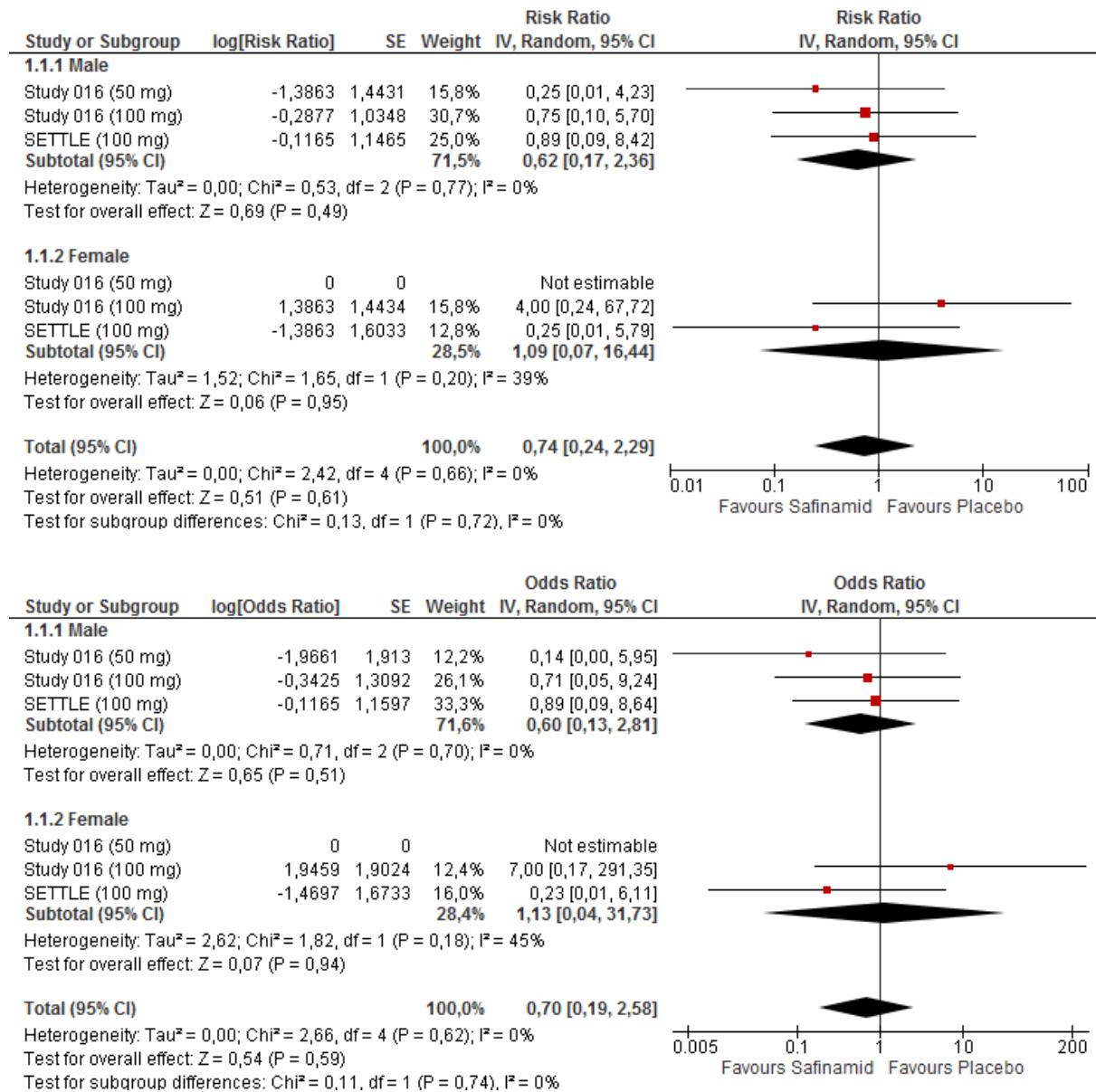


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.1.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	0 (0,0)	150	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9756	0,9995
	≥65 Jahre	78	0 (0,0)	72	1 (1,4)	0,67 [0,04; 10,05]	0,56 [0,01; 24,51]	-0,01 [-0,01; -0,01]		
Studie 018	<65 Jahre	125	0 (0,0)	108	2 (1,9)	0,22 [0,03; 1,65]	0,14 [0,01; 1,98]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9909	0,9948
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	4 (6,0)	0,85 [0,25; 2,85]	0,78 [0,16; 3,74]	-0,01 [-0,09; 0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	3 (2,0)	150	0 (0,0)	1,93 [0,38; 9,79]	2,44 [0,30; 20,11]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9467	0,9960
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	1 (1,4)	0,67 [0,04; 10,05]	0,56 [0,01; 24,51]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
Studie 018	<65 Jahre	116	2 (1,7)	108	2 (1,9)	0,87 [0,21; 3,59]	0,92 [0,15; 5,69]	n.b.	0,9021	0,4058
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	4 (6,0)	0,58 [0,20; 1,66]	0,43 [0,08; 2,42]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
SETTLE	<65 Jahre	160	0 (0,0)	157	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9715	0,9999
	≥65 Jahre	114	1 (0,9)	118	2 (1,7)	0,68 [0,11;4,23]	0,67 [0,10;4,36]	-0,01 [-0,04;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

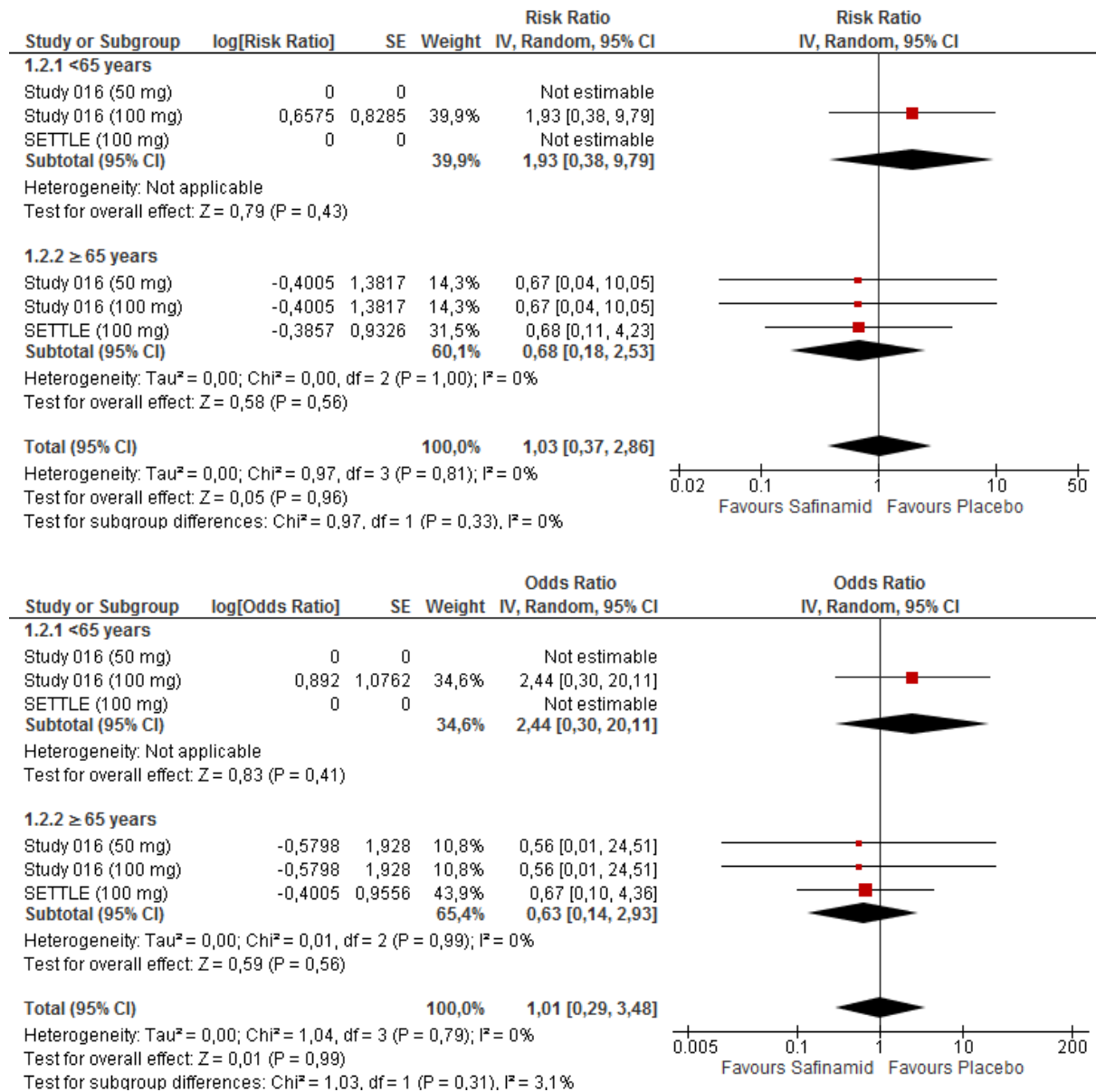


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9865	n.b.
	H&Y>2	183	0 (0,0)	177	1 (0,6)	0,33 [0,02; 6,37]	0,26 [0,01; 8,52]	-0,01 [-0,15; 0,14]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9442	0,9998
	H&Y>2	155	3 (1,9)	136	6 (4,4)	0,48 [0,16; 1,40]	0,41 [0,11; 1,51]	-0,02 [-0,07; 0,02]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	2,25 [0,13; 38,09]	3,00[0,08;115,34]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9873	0,9966
	H&Y>2	175	3 (1,7)	177	1 (0,6)	1,72 [0,41; 7,24]	1,97 [0,32; 11,95]	0,01 [-0,01; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9902	1,0000
	H&Y>2	141	5 (3,5)	136	6 (4,4)	0,87 [0,35; 2,19]	0,89 [0,26; 3,03]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
SETTLE	H&Y≤2	103	0 (0,0)	110	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9819	0,9999
	H&Y>2	171	1 (0,6)	165	2 (1,2)	0,69 [0,11;4,29]	0,68 [0,11;4,41]	-0,01 [-0,03;0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

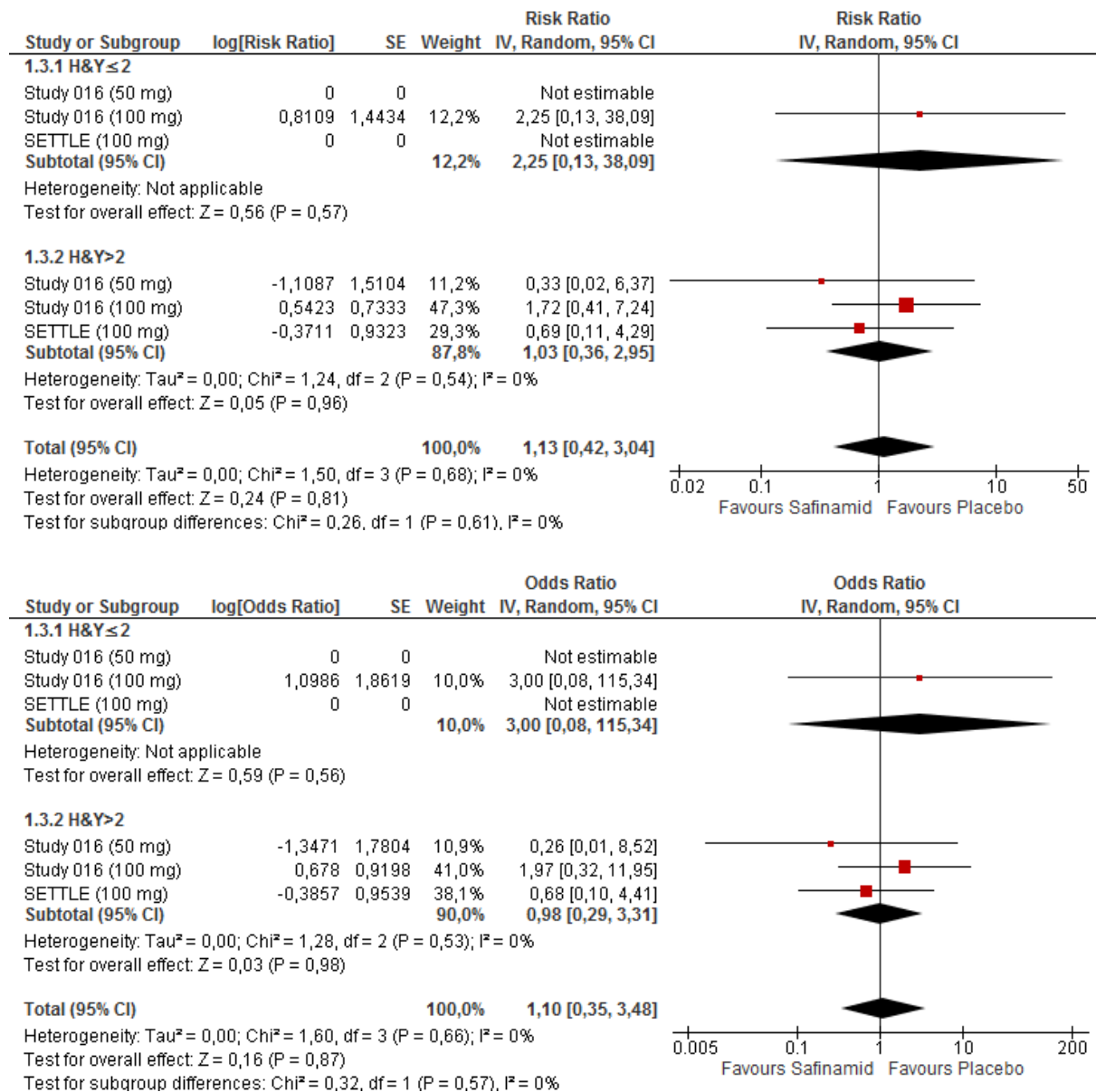


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	180	0 (0,0)	180	1 (0,6)	0,33 [0,02; 6,37]	0,26 [0,01; 8,52]	-0,01 [-0,14; 0,13]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9872	n.b.
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	154	3 (1,9)	138	6 (4,3)	0,51 [0,17; 1,52]	0,46 [0,13; 1,66]	-0,02 [-0,06; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9547	n.b.
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	179	4 (2,2)	180	1 (0,6)	1,81 [0,49; 6,69]	2,08 [0,43; 10,04]	0,02 [-0,01; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9644	n.b.
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	146	5 (3,4)	138	6 (4,3)	0,80 [0,31; 2,05]	0,78 [0,23; 2,62]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9853	n.b.
SETTLE	Kaukasisch	183	0 (0,0)	188	2 (1,1)	0,35 [0,04; 3,28]	0,34 [0,03; 3,31]	-0,01 [-0,16; 0,13]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	0 (0,0)	3,00 [0,12; 72,61]	3,04 [0,12; 75,59]	0,01 [0,01; 0,01]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9935	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*



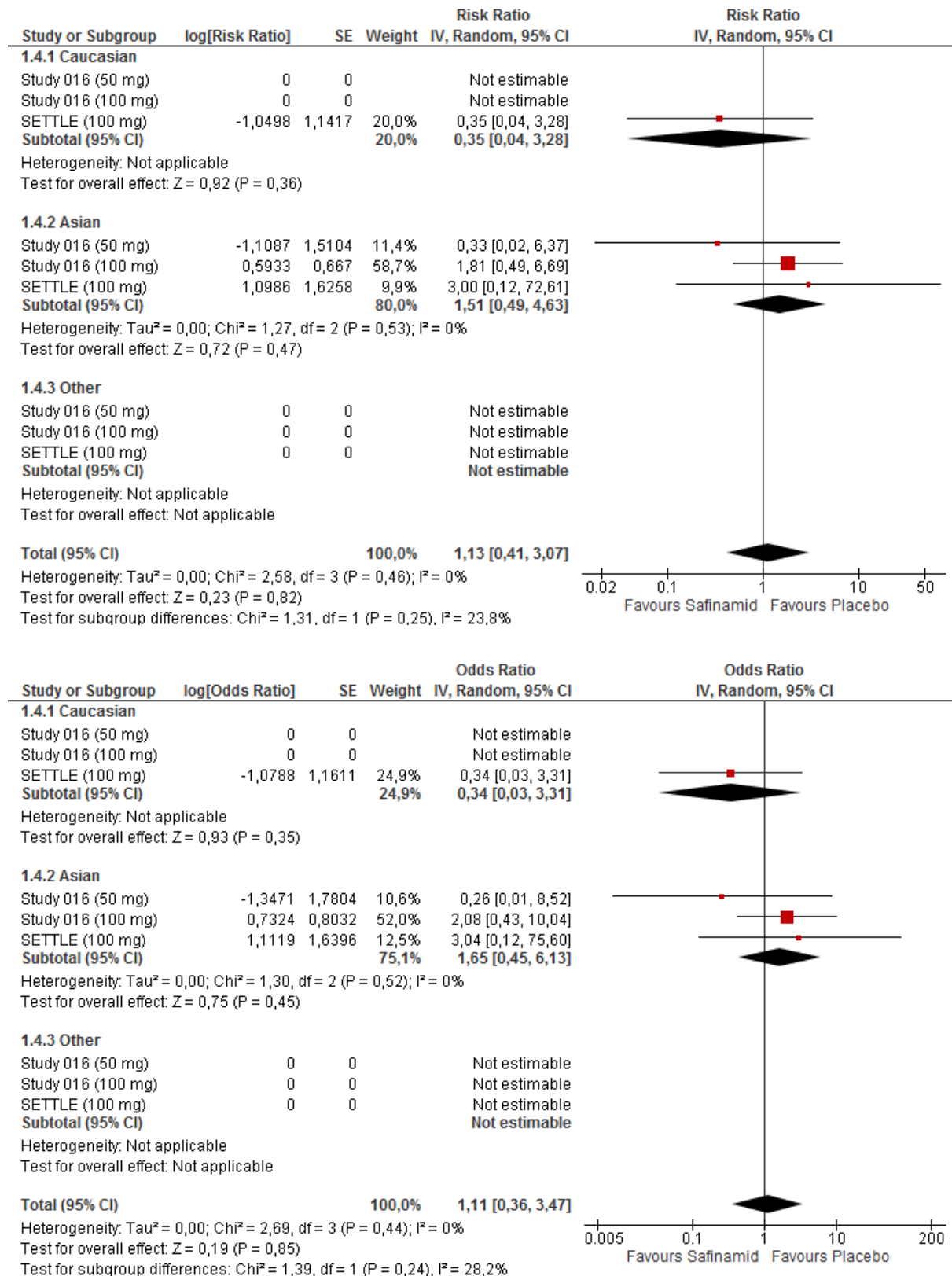


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtmortalität, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Gesamtmortalität - RCT**

Hinsichtlich Gesamtmortalität zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der untersuchten Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.2 Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) – RCT****4.3.1.3.2.2.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	147	9,49 (2,207)	10,71 (2,629)	1,20 (2,567)	160	151	9,31 (2,115)	10,19 (2,325)	0,56 (2,603)	0,64 [0,13; 1,15]	0,24 [0,02; 0,48]	0,01464*
	Weiblich	66	63	9,39 (2,046)	10,38 (2,889)	0,84 (3,098)	62	60	9,14 (2,322)	9,37 (3,366)	0,15 (3,002)	0,70 [-0,33; 1,72]	0,22 [-0,13; 0,58]	0,18025
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,96870												
Studie 018	Männlich	157	151	9,44 (2,264)	10,51 (2,835)	0,90 (2,656)	160	153	9,36 (2,100)	10,25 (2,404)	0,49 (2,672)	0,41 [-0,11; 0,93]	0,16 [-0,07; 0,38]	0,12287
	Weiblich	66	64	9,21 (2,251)	10,19 (2,848)	0,76 (2,956)	62	60	9,14 (2,303)	9,49 (2,577)	0,39 (2,858)	0,37 [-0,60; 1,34]	0,12 [-0,22; 0,48]	0,44660
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50801												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	157	9,54 (2,276)	10,86 (2,643)	1,28 (2,581)	160	151	9,31 (2,115)	10,19 (2,325)	0,56 (2,603)	0,72 [0,22; 1,22]	0,28 [0,05; 0,50]	0,00487*
	Weiblich	61	57	9,49 (2,759)	10,70 (3,303)	0,97 (2,959)	62	60	9,14 (2,322)	9,37 (3,366)	0,15 (3,002)	0,82 [-0,22; 1,86]	0,28 [-0,09; 0,64]	0,12054
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,96870												
Studie 018	Männlich	163	157	9,53 (2,273)	10,78 (2,760)	1,05 (2,659)	160	153	9,36 (2,100)	10,25 (2,404)	0,49 (2,672)	0,55 [0,04; 1,07]	0,20 [-0,02; 0,43]	0,03541*

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

	Weiblich	61	59	9,50 (2,819)	10,94 (3,321)	1,40 (2,803)	62	60	9,14 (2,303)	9,49 (2,577)	0,39 (2,858)	1,01 [0,03; 2,00]	0,36 [0,00; 0,72]	0,04323*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50801												
SETTLE	Männlich	171	171	9,24 (2,554)	10,49 (2,745)	1,34 (2,677)	163	163	9,32 (2,369)	9,86 (2,713)	0,67 (2,610)	0,67 [0,14; 1,19]	0,26 [0,04; 0,47]	0,01278*
	Weiblich	103	103	9,41 (2,153)	11,11 (2,717)	1,84 (2,444)	112	112	8,69 (2,638)	9,29 (2,839)	0,44 (2,527)	1,39 [0,75; 2,04]	0,56 [0,29; 0,83]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07025												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018). <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

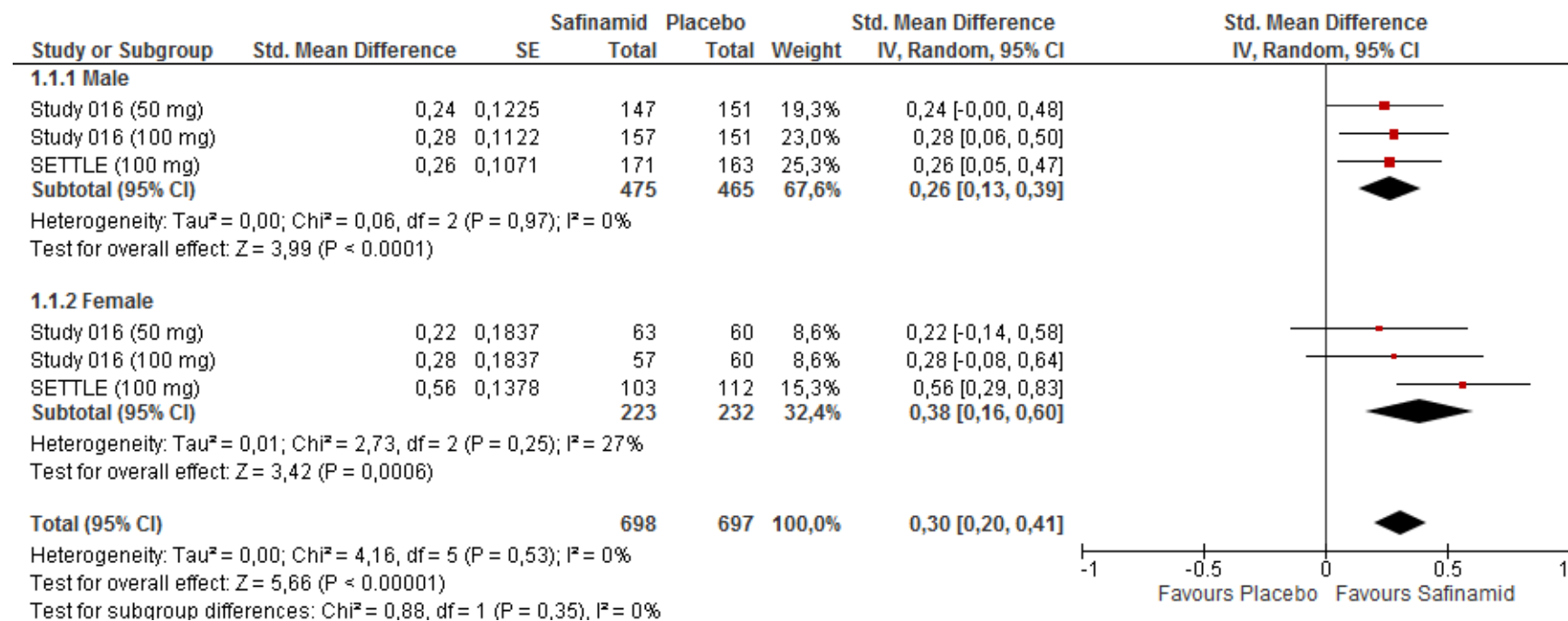


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	138	9,44 (2,128)	10,69 (2,665)	1,21 (2,737)	150	142	9,27 (2,283)	9,93 (2,804)	0,55 (2,691)	0,66 [0,09; 1,22]	0,24 [0,01; 0,48]	0,02271*
	≥65 Jahre	78	72	9,51 (2,221)	10,46 (2,799)	1,13 (2,667)	72	69	9,26 (1,938)	10,02 (2,434)	0,58 (2,649)	0,55 [-0,27; 1,37]	0,20 [-0,13; 0,54]	0,18932
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,76701												
Studie 018	<65 Jahre	142	139	9,23 (2,292)	10,43 (2,917)	1,01 (2,796)	139	133	9,26 (2,296)	9,98 (2,518)	0,64 (2,761)	0,37 [-0,21; 0,95]	0,14 [-0,10; 0,37]	0,20559
	≥65 Jahre	81	76	9,63 (2,188)	10,39 (2,701)	0,86 (2,618)	83	80	9,37 (1,909)	10,12 (2,408)	0,54 (2,602)	0,32 [-0,44; 1,08]	0,12 [-0,19; 0,44]	0,40165
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90661												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	142	9,68 (2,445)	10,85 (2,869)	1,24 (2,656)	150	142	9,27 (2,283)	9,93 (2,804)	0,55 (2,691)	0,69 [0,12; 1,26]	0,26 [0,02; 0,49]	0,01796*
	≥65 Jahre	75	72	9,21 (2,315)	10,74 (2,759)	1,36 (2,705)	72	69	9,26 (1,938)	10,02 (2,434)	0,58 (2,649)	0,78 [-0,04; 1,60]	0,30 [-0,04; 0,62]	0,06249
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,76701												
Studie 018	<65 Jahre	142	137	9,69 (2,523)	10,94 (2,972)	1,16 (2,698)	139	133	9,26 (2,296)	9,98 (2,518)	0,64 (2,761)	0,52 [-0,07; 1,11]	0,20 [-0,05; 0,43]	0,08619
	≥65 Jahre	82	79	9,23 (2,236)	10,62 (2,825)	1,16 (2,624)	83	80	9,37 (1,909)	10,12 (2,408)	0,54 (2,602)	0,62 [-0,12; 1,37]	0,24 [-0,07; 0,55]	0,10117

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90661												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	9,34 (2,492)	10,72 (2,760)	1,44 (2,610)	157	157	8,96 (2,635)	9,61 (2,686)	0,52 (2,695)	0,92 [0,39; 1,45]	0,34 [0,12; 0,57]	0,00076*
	≥65 Jahre	114	114	9,25 (2,297)	10,74 (2,739)	1,57 (2,597)	118	118	9,20 (2,304)	9,66 (2,897)	0,49 (2,570)	1,07 [0,44; 1,70]	0,42 [0,16; 0,68]	0,00095*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68229												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

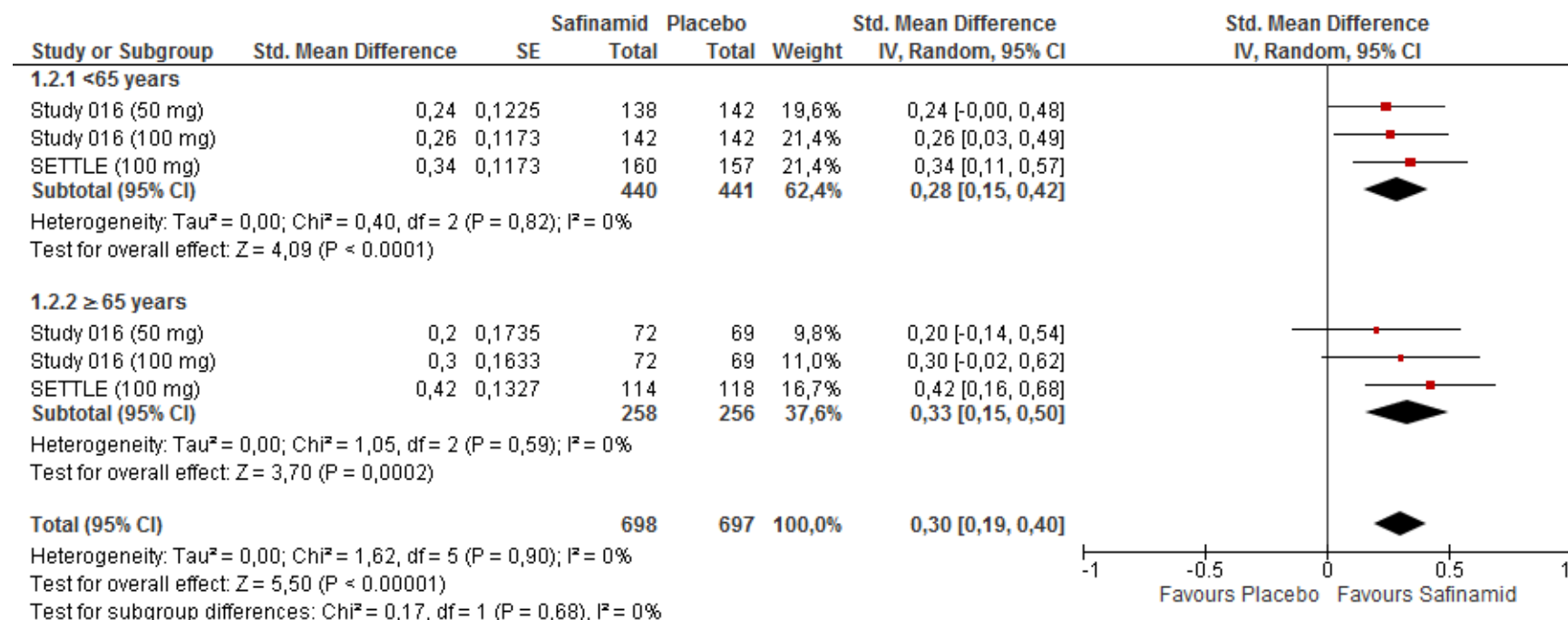


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.2.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	38	9,78 (1,960)	10,96 (2,272)	1,99 (1,965)	45	45	9,52 (1,902)	10,48 (2,122)	1,65 (2,286)	0,34 [-0,49; 1,17]	0,16 [-0,28; 0,59]	0,42333
	H&Y>2	183	172	9,39 (2,196)	10,53 (2,794)	0,88 (2,868)	177	166	9,19 (2,239)	9,82 (2,805)	0,17 (2,876)	0,71 [0,19; 1,23]	0,24 [0,03; 0,46]	0,00802*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55166												
Studie 018	H&Y≤2	80	75	9,27 (2,201)	10,26 (2,525)	0,33 (2,390)	79	70	9,44 (1,874)	10,19 (2,150)	0,59 (2,365)	-0,27 [-0,98; 0,44]	-0,12 [-0,44; 0,21]	0,45635
	H&Y>2	143	140	9,43 (2,295)	10,50 (2,995)	0,95 (2,849)	143	143	9,23 (2,297)	9,95 (2,621)	0,48 (2,810)	0,47 [-0,11; 1,05]	0,16 [-0,07; 0,40]	0,11187
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,52823												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	46	9,50 (2,430)	10,90 (2,444)	1,62 (2,123)	45	45	9,52 (1,902)	10,48 (2,122)	1,65 (2,286)	-0,03 [-0,82; 0,77]	-0,02 [-0,42; 0,40]	0,94433
	H&Y>2	175	168	9,53 (2,408)	10,79 (2,929)	1,01 (2,845)	177	166	9,19 (2,239)	9,82 (2,805)	0,17 (2,876)	0,84 [0,31; 1,37]	0,30 [0,08; 0,51]	0,00195*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55166												
Studie 018	H&Y≤2	93	85	9,58 (2,502)	10,79 (2,826)	1,11 (2,424)	79	70	9,44 (1,874)	10,19 (2,150)	0,59 (2,365)	0,52 [-0,18; 1,22]	0,22 [-0,10; 0,53]	0,14710
	H&Y>2	131	131	9,48 (2,382)	10,85 (2,985)	1,27 (2,784)	143	143	9,23 (2,297)	9,95 (2,621)	0,48 (2,810)	0,79 [0,20; 1,38]	0,28 [0,04; 0,52]	0,00909*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,52823												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	9,80 (2,237)	11,24 (2,800)	1,77 (2,961)	111	111	9,25 (2,380)	10,15 (2,387)	0,89 (2,716)	0,88 [0,23; 1,53]	0,32 [0,04; 0,58]	0,00801*
	H&Y>2	171	171	9,01 (2,464)	10,42 (2,674)	1,42 (2,522)	164	164	8,93 (2,572)	9,28 (2,963)	0,34 (2,562)	1,08 [0,56; 1,60]	0,42 [0,21; 0,64]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54929												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

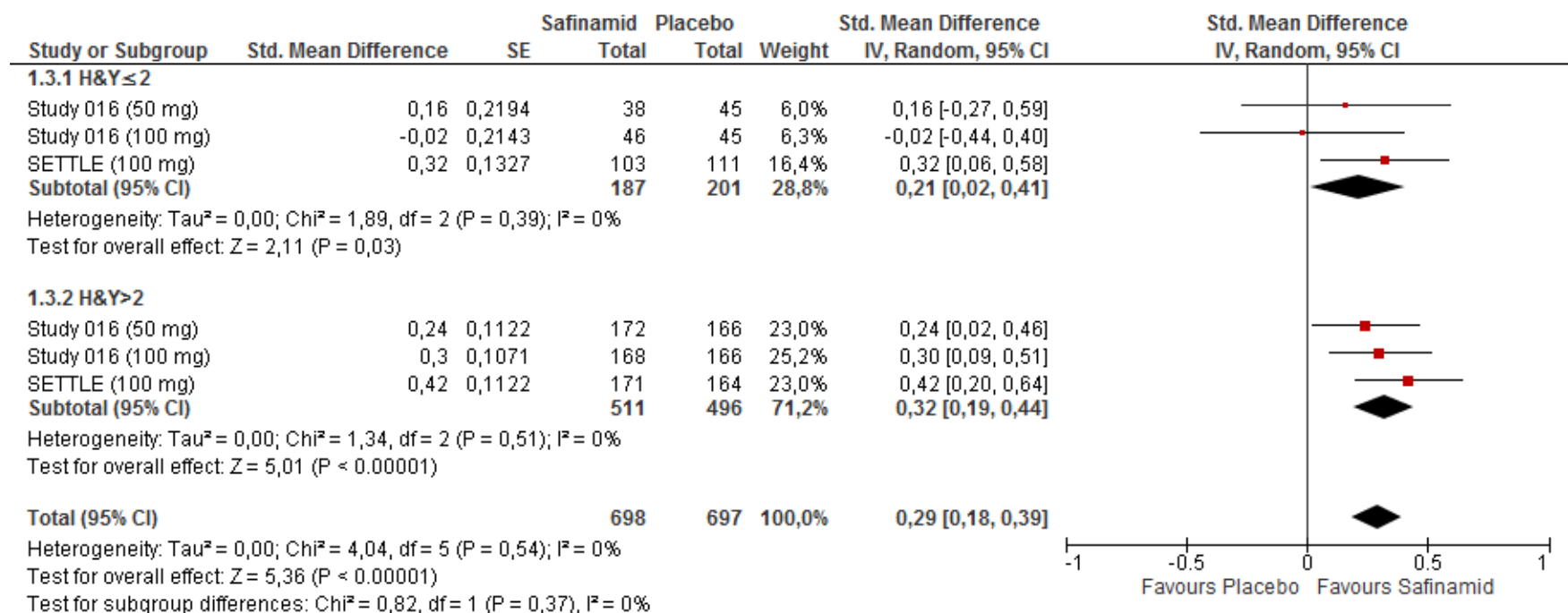


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.2.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	41	9,43 (2,638)	10,17 (3,130)	0,30 (3,160)	42	41	9,88 (2,215)	10,28 (2,965)	0,04 (3,181)	0,26 [-0,88; 1,41]	0,08 [-0,35; 0,52]	0,64681
	Asiatisch	180	169	9,47 (2,031)	10,72 (2,593)	1,27 (2,384)	180	170	9,12 (2,141)	9,88 (2,615)	0,59 (2,409)	0,69 [0,21; 1,17]	0,28 [0,07; 0,50]	0,00518*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,67063												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	9,28 (2,716)	9,97 (3,134)	-0,12 (3,300)	42	41	9,86 (2,190)	9,68 (2,987)	-0,57 (3,336)	0,46 [-0,75; 1,66]	0,14 [-0,30; 0,57]	0,45573
	Asiatisch	180	175	9,40 (2,142)	10,52 (2,763)	1,12 (2,348)	180	172	9,17 (2,132)	10,11 (2,336)	0,78 (2,367)	0,34 [-0,13; 0,81]	0,14 [-0,07; 0,36]	0,15244
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,81394												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	10,15 (3,017)	11,03 (3,382)	0,71 (3,084)	42	41	9,88 (2,215)	10,28 (2,965)	0,04 (3,181)	0,67 [-0,48; 1,81]	0,22 [-0,22; 0,64]	0,25145
	Asiatisch	179	171	9,37 (2,211)	10,76 (2,677)	1,36 (2,377)	180	170	9,12 (2,141)	9,88 (2,615)	0,59 (2,409)	0,77 [0,29; 1,25]	0,32 [0,11; 0,54]	0,00161*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,67063												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	42	10,01 (3,021)	10,83 (3,709)	0,36 (3,234)	42	41	9,86 (2,190)	9,68 (2,987)	-0,57 (3,336)	0,93 [-0,28; 2,14]	0,28 [-0,15; 0,72]	0,13115
	Asiatisch	179	174	9,40 (2,248)	10,82 (2,704)	1,40 (2,354)	180	172	9,17 (2,132)	10,11 (2,336)	0,78 (2,367)	0,62 [0,15; 1,09]	0,26 [0,05; 0,47]	0,00973*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,81394												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	9,18 (2,481)	10,71 (3,016)	1,58 (2,733)	188	188	9,11 (2,539)	9,61 (2,938)	0,53 (2,742)	1,05 [0,53; 1,57]	0,38 [0,18; 0,59]	<0,0001*
	Asiatisch	88	88	9,58 (2,268)	10,77 (2,129)	2,03 (6,027)	85	85	8,96 (2,444)	9,68 (2,423)	1,20 (6,233)	0,83 [0,19; 1,46]	0,14 [-0,16; 0,43]	0,01108*
	Andere	3	3	8,92 (1,665)	10,67 (2,097)	1,76 (0,501)	2	2	9,00 (0,000)	10,00 (0,707)	0,99 (0,501)	0,77 [-1,20; 2,74]	1,54 [-0,63; 3,71]	0,23390
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73376												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

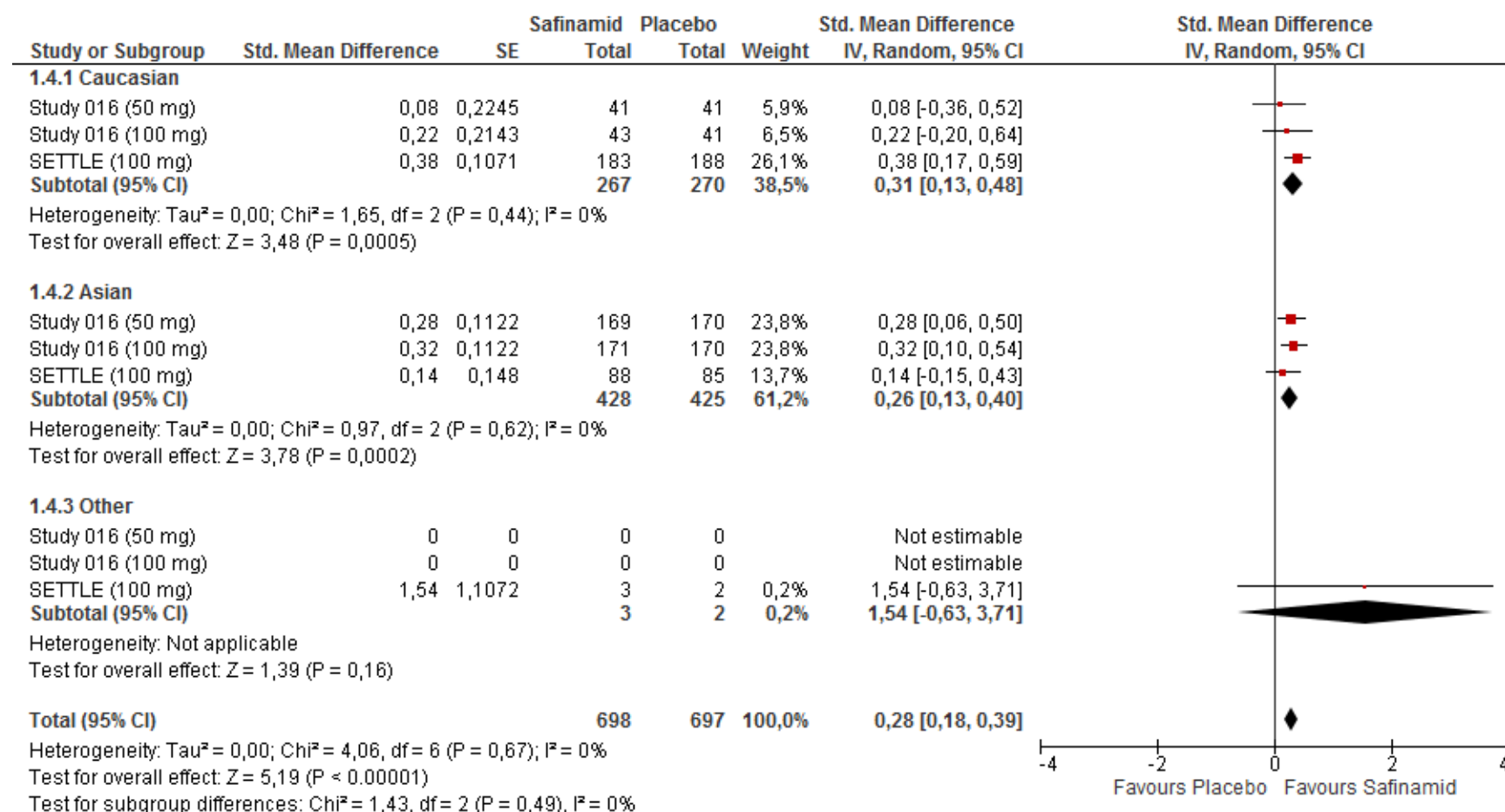


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Veränderung der „on“-Zeit**

Hinsichtlich Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,07025 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht. Da das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt „on“-Zeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das SMD verwendet. Für keine der untersuchten Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.3 Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – RCT****4.3.1.3.2.3.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	147	66,32 (12,496)	75,64 (15,569)	10,40 (14,771)	160	151	65,47 (13,750)	71,17 (15,595)	5,75 (14,934)	4,66 [1,71; 7,60]	0,32 [0,08; 0,54]	0,00203*
	Weiblich	66	63	68,55 (12,229)	75,78 (17,032)	7,49 (15,263)	62	60	66,82 (11,675)	70,33 (17,631)	2,92 (14,766)	4,57 [-0,47; 9,61]	0,30 [-0,05; 0,66]	0,07535
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,99403												
Studie 018	Männlich	157	151	66,12 (12,949)	74,60 (15,107)	9,05 (14,315)	160	153	65,48 (13,472)	71,86 (15,368)	6,18 (14,367)	2,87 [0,06; 5,68]	0,20 [-0,03; 0,43]	0,04536*
	Weiblich	66	64	67,70 (14,018)	75,28 (15,696)	7,02 (15,329)	62	60	67,01 (11,617)	70,06 (16,028)	3,59 (14,836)	3,42 [-1,61; 8,46]	0,22 [-0,13; 0,58]	0,18104
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93599												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	157	66,56 (12,541)	75,63 (15,564)	10,12 (14,833)	160	151	65,47 (13,750)	71,17 (15,595)	5,75 (14,934)	4,38 [1,50; 7,25]	0,30 [0,07; 0,52]	0,00295*
	Weiblich	61	57	66,37 (15,733)	75,01 (16,406)	7,14 (14,634)	62	60	66,82 (11,675)	70,33 (17,631)	2,92 (14,766)	4,21 [-0,91; 9,34]	0,28 [-0,08; 0,65]	0,10650
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,99403												
Studie 018	Männlich	163	157	66,36 (12,495)	76,48 (15,102)	10,56 (14,315)	160	153	65,48 (13,472)	71,86 (15,368)	6,18 (14,367)	4,38 [1,60; 7,15]	0,30 [0,08; 0,53]	0,00208*



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

	Weiblich	61	59	66,17 (16,305)	75,54 (17,571)	7,52 (14,594)	62	60	67,01 (11,617)	70,06 (16,028)	3,59 (14,836)	3,92 [-1,19;9,04]	0,26 [-0,09;0,63]	0,13160
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93599												
SETTLE	Männlich	171	171	51,34 (14,189)	58,29 (15,250)	7,43 (14,874)	163	163	51,77 (13,164)	54,79 (15,070)	3,72 (14,498)	3,71 [0,79;6,62]	0,26 [0,04;0,47]	0,01278*
	Weiblich	103	103	52,27 (11,961)	61,75 (15,095)	10,20 (13,576)	112	112	48,26 (14,654)	51,63 (15,771)	2,45 (14,038)	7,75 [4,16;11,34]	0,56 [0,29;0,83]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07025												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

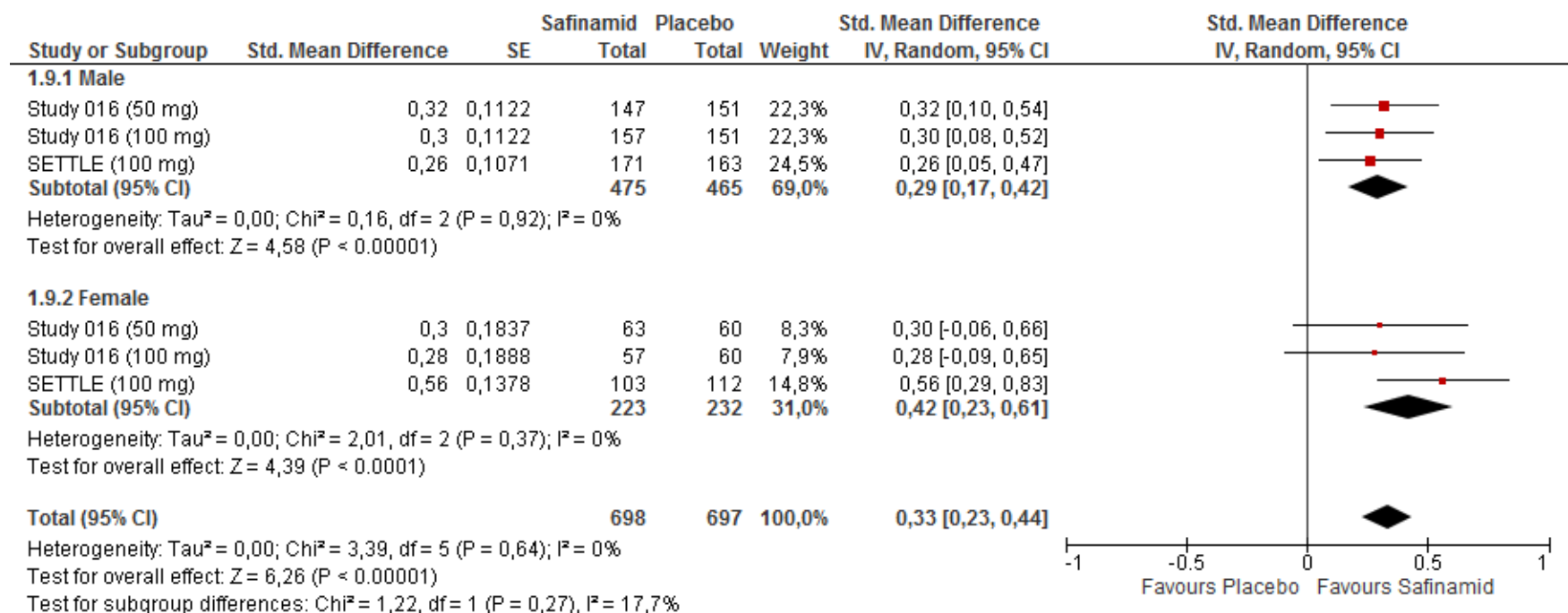


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.3.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	138	65,79 (12,460)	74,72 (15,572)	10,23 (14,092)	150	142	65,72 (13,749)	70,45 (15,707)	5,64 (13,839)	4,59 [1,68; 7,50]	0,32 [0,09; 0,56]	0,00205*
	≥65 Jahre	78	72	69,29 (12,126)	77,50 (16,695)	9,51 (16,157)	72	69	66,13 (12,016)	71,92 (17,163)	6,02 (15,893)	3,49 [-1,50; 8,48]	0,22 [-0,11; 0,55]	0,16904
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94422												
Studie 018	<65 Jahre	142	139	64,99 (13,746)	72,85 (15,175)	8,25 (14,198)	139	133	65,75 (13,870)	70,93 (15,012)	6,14 (14,012)	2,11 [-0,83; 5,06]	0,14 [-0,09; 0,39]	0,15906
	≥65 Jahre	81	76	69,40 (11,937)	78,37 (14,834)	9,40 (14,788)	83	80	66,16 (11,420)	72,04 (16,465)	6,13 (14,568)	3,27 [-1,05; 7,59]	0,22 [-0,09; 0,54]	0,13693
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,61485												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	142	67,58 (13,202)	76,33 (15,148)	10,02 (13,690)	150	142	65,72 (13,749)	70,45 (15,707)	5,64 (13,839)	4,38 [1,45; 7,31]	0,32 [0,08; 0,55]	0,00352*
	≥65 Jahre	75	72	64,40 (13,707)	73,77 (16,874)	8,95 (16,218)	72	69	66,13 (12,016)	71,92 (17,163)	6,02 (15,893)	2,93 [-2,00; 7,86]	0,18 [-0,15; 0,51]	0,24239
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94422												
Studie 018	<65 Jahre	142	137	67,19 (13,708)	76,99 (15,231)	10,01 (13,743)	139	133	65,75 (13,870)	70,93 (15,012)	6,14 (14,012)	3,88 [0,87; 6,89]	0,28 [0,04; 0,52]	0,01167*
	≥65 Jahre	82	79	64,78 (13,355)	74,90 (16,700)	9,70 (14,662)	83	80	66,16 (11,420)	72,04 (16,465)	6,13 (14,568)	3,57 [-0,61; 7,76]	0,24 [-0,07; 0,56]	0,09370

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,61485												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	51,88 (13,842)	59,54 (15,334)	7,99 (14,501)	157	157	49,77 (14,639)	53,38 (14,924)	2,90 (14,971)	5,10 [2,15; 8,05]	0,34 [0,12; 0,57]	0,00076*
	≥65 Jahre	114	114	51,42 (12,758)	59,66 (15,215)	8,70 (14,429)	118	118	51,10 (12,802)	53,67 (16,095)	2,74 (14,277)	5,96 [2,46; 9,47]	0,42 [0,16; 0,68]	0,00095*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68229												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

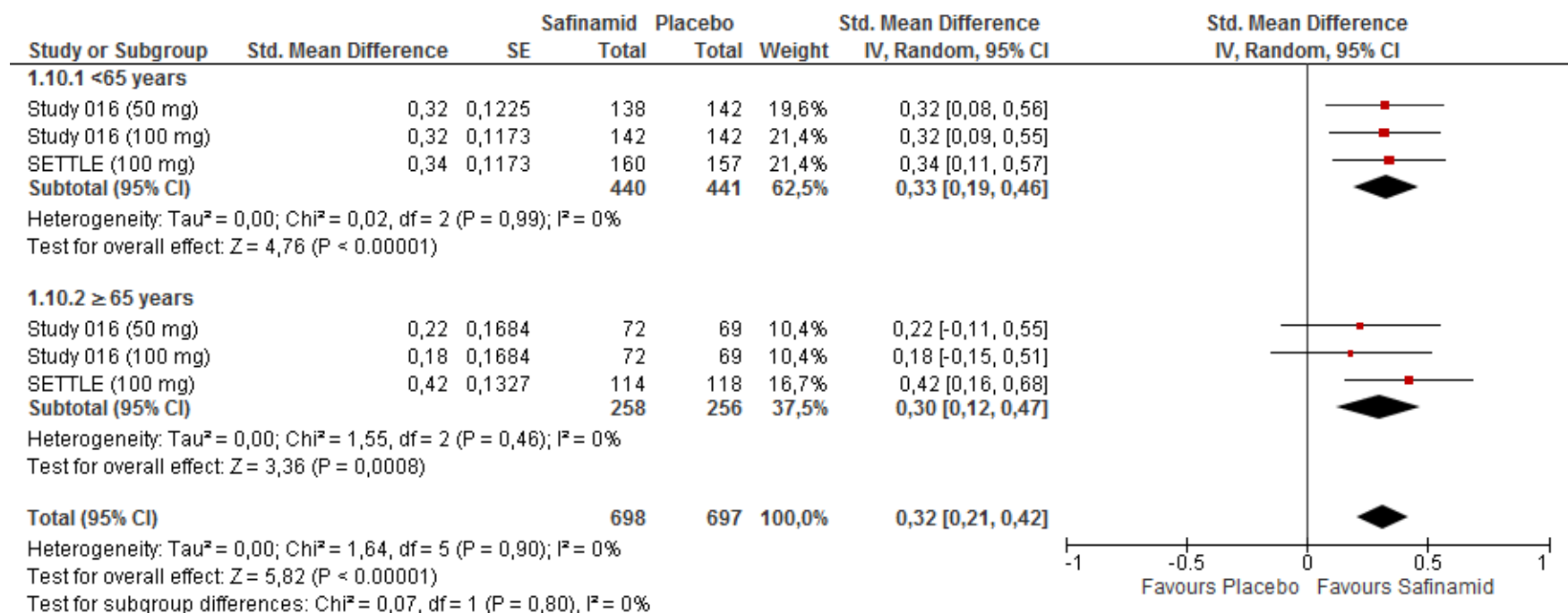


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.3.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	38	67,01 (11,588)	76,62 (12,275)	13,94 (11,315)	45	45	66,93 (12,905)	72,38 (13,602)	10,54 (13,150)	3,40 [-1,38; 8,18]	0,28 [-0,16; 0,71]	0,16119
	H&Y>2	183	172	66,99 (12,640)	75,47 (16,712)	8,03 (15,643)	177	166	65,56 (13,277)	70,53 (16,809)	3,52 (15,653)	4,51 [1,66; 7,35]	0,28 [0,07; 0,50]	0,00200*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,69780												
Studie 018	H&Y≤2	80	75	67,85 (13,464)	75,19 (14,048)	6,45 (13,310)	79	70	66,44 (11,829)	72,11 (14,911)	5,85 (13,229)	0,59 [-3,36; 4,55]	0,04 [-0,28; 0,37]	0,76747
	H&Y>2	143	140	65,88 (13,142)	74,59 (15,903)	8,91 (15,320)	143	143	65,61 (13,596)	70,97 (15,884)	5,36 (15,032)	3,55 [0,44; 6,66]	0,24 [0,00; 0,47]	0,02539*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,56225												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	46	65,97 (12,975)	74,51 (14,656)	10,96 (12,220)	45	45	66,93 (12,905)	72,38 (13,602)	10,54 (13,150)	0,42 [-4,16; 5,00]	0,04 [-0,38; 0,44]	0,85457
	H&Y>2	175	168	66,66 (13,581)	75,73 (16,076)	8,33 (15,489)	177	166	65,56 (13,277)	70,53 (16,809)	3,52 (15,653)	4,82 [1,94; 7,69]	0,30 [0,09; 0,53]	0,00109*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,69780												
Studie 018	H&Y≤2	93	85	66,48 (12,798)	75,37 (14,812)	8,14 (13,457)	79	70	66,44 (11,829)	72,11 (14,911)	5,85 (13,229)	2,29 [-1,63; 6,21]	0,18 [-0,15; 0,49]	0,25070
	H&Y>2	131	131	66,19 (14,189)	76,78 (16,406)	10,81 (14,900)	143	143	65,61 (13,596)	70,97 (15,884)	5,36 (15,032)	5,44 [2,28; 8,61]	0,36 [0,12; 0,60]	0,00080*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,56225												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	54,45 (12,427)	62,44 (15,553)	9,84 (16,449)	111	111	51,41 (13,221)	56,38 (13,263)	4,95 (15,091)	4,90 [1,29; 8,50]	0,32 [0,04; 0,58]	0,00801*
	H&Y>2	171	171	50,03 (13,691)	57,87 (14,858)	7,91 (14,010)	164	164	49,62 (14,291)	51,55 (16,461)	1,91 (14,231)	6,00 [3,10; 8,89]	0,42 [0,21; 0,64]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54929												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

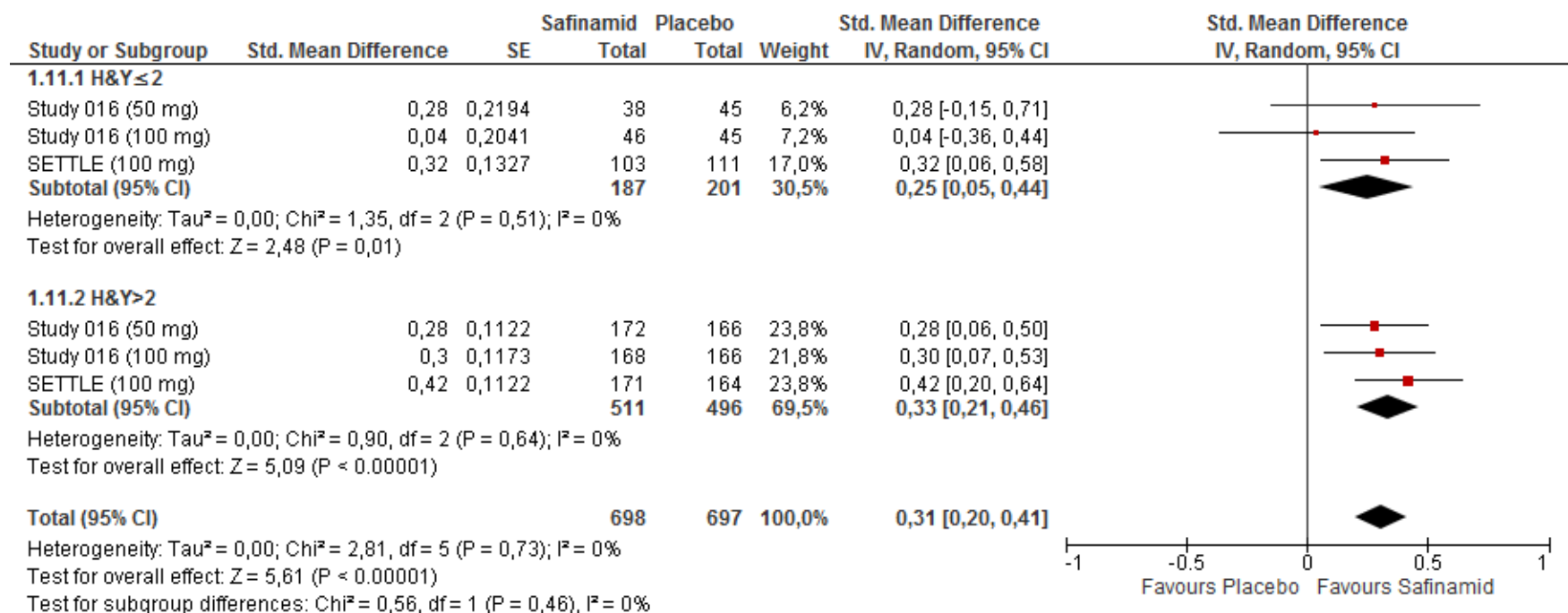


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.3.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	41	64,29 (15,208)	72,89 (17,414)	8,02 (16,985)	42	41	66,49 (12,060)	70,04 (16,983)	3,95 (17,174)	4,07 [-2,08; 10,22]	0,24 [-0,20; 0,67]	0,19187
	Asiatisch	180	169	67,65 (11,615)	76,35 (15,594)	9,75 (13,087)	180	170	65,70 (13,465)	71,14 (16,012)	5,33 (13,183)	4,42 [1,79; 7,05]	0,34 [0,12; 0,55]	0,00104*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94423												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	63,30 (15,648)	73,75 (14,331)	7,49 (16,132)	42	41	66,23 (12,039)	70,68 (16,094)	4,05 (16,370)	3,44 [-2,47; 9,34]	0,22 [-0,23; 0,65]	0,25092
	Asiatisch	180	175	67,37 (12,548)	75,04 (15,483)	8,57 (12,997)	180	172	65,83 (13,220)	71,50 (15,452)	5,65 (13,070)	2,92 [0,33; 5,51]	0,22 [0,01; 0,44]	0,02708*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97220												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	67,30 (15,276)	74,98 (18,422)	8,64 (16,646)	42	41	66,49 (12,060)	70,04 (16,983)	3,95 (17,174)	4,70 [-1,48; 10,87]	0,28 [-0,15; 0,71]	0,13457
	Asiatisch	179	171	66,31 (12,962)	75,59 (15,071)	9,46 (13,023)	180	170	65,70 (13,465)	71,14 (16,012)	5,33 (13,183)	4,12 [1,51; 6,73]	0,32 [0,10; 0,53]	0,00203*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94423												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	42	66,36 (15,555)	75,75 (18,930)	8,32 (15,868)	42	41	66,23 (12,039)	70,68 (16,094)	4,05 (16,370)	4,27 [-1,67; 10,20]	0,26 [-0,17; 0,70]	0,15710
	Asiatisch	179	174	66,30 (13,111)	76,34 (14,979)	10,25 (13,003)	180	172	65,83 (13,220)	71,50 (15,452)	5,65 (13,070)	4,60 [2,01; 7,18]	0,36 [0,14; 0,57]	0,00052*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97220												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	51,00 (13,785)	59,48 (16,755)	8,79 (15,183)	188	188	50,59 (14,104)	53,37 (16,321)	2,94 (15,232)	5,85 [2,97; 8,74]	0,38 [0,18; 0,59]	<0,0001*
	Asiatisch	88	88	53,20 (12,600)	59,83 (11,828)	11,28 (33,482)	85	85	49,79 (13,580)	53,76 (13,459)	6,69 (34,627)	4,59 [1,06; 8,11]	0,14 [-0,16; 0,43]	0,01108*
	Andere	3	3	49,54 (9,248)	59,26 (11,648)	9,77 (2,784)	2	2	50,00 (0,000)	55,56 (3,928)	5,48 (2,785)	4,29 [-6,65; 15,23]	1,54 [-0,63; 3,71]	0,23390
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73376												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

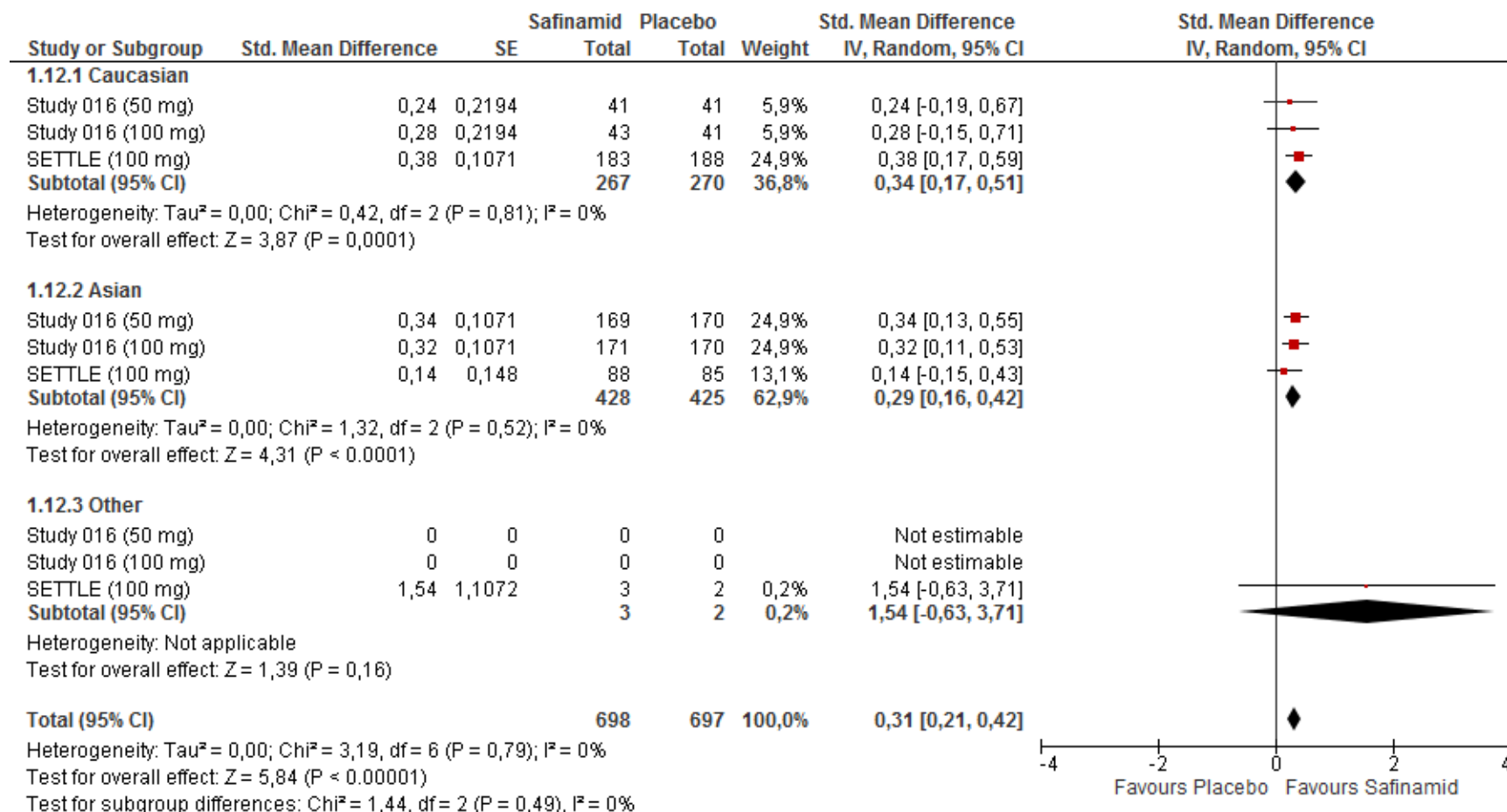


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.3.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Veränderung des Anteils der „on“-Zeit**

Hinsichtlich Veränderung der „on“-Zeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,07025 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht. Da das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt „on“-Zeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für keine der untersuchten Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.4 Veränderung der „off“-Zeit – RCT****4.3.1.3.2.4.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	147	5,21 (1,919)	3,81 (2,516)	-1,53 (2,341)	160	151	5,35 (2,118)	4,50 (2,516)	-0,84 (2,368)	-0,69 [-1,16; -0,23]	-0,30 [-0,52; -0,07]	0,00367*
	Weiblich	66	63	4,85 (1,944)	3,69 (2,508)	-1,18 (2,412)	62	60	5,20 (2,012)	4,71 (3,010)	-0,43 (2,336)	-0,75 [-1,55; 0,04]	-0,32 [-0,67; 0,04]	0,06365
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,92555												
Studie 018	Männlich	157	151	5,24 (2,021)	3,90 (2,344)	-1,40 (2,231)	160	153	5,35 (2,079)	4,37 (2,476)	-0,93 (2,240)	-0,46 [-0,90; -0,03]	-0,20 [-0,43; 0,02]	0,03788*
	Weiblich	66	64	4,98 (2,203)	3,79 (2,448)	-1,11 (2,415)	62	60	5,15 (2,008)	4,72 (2,707)	-0,54 (2,338)	-0,57 [-1,37; 0,22]	-0,24 [-0,60; 0,11]	0,15414
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87420												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	157	5,15 (2,005)	3,76 (2,433)	-1,54 (2,353)	160	151	5,35 (2,118)	4,50 (2,516)	-0,84 (2,368)	-0,70 [-1,16; -0,24]	-0,30 [-0,52; -0,07]	0,00268*
	Weiblich	61	57	5,20 (2,494)	3,89 (2,615)	-1,05 (2,311)	62	60	5,20 (2,012)	4,71 (3,010)	-0,43 (2,336)	-0,62 [-1,43; 0,19]	-0,26 [-0,63; 0,10]	0,12963
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,92555												
Studie 018	Männlich	163	157	5,18 (1,989)	3,60 (2,360)	-1,64 (2,233)	160	153	5,35 (2,079)	4,37 (2,476)	-0,93 (2,240)	-0,71 [-1,14; -0,27]	-0,32 [-0,54; -0,09]	0,00142*

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

	Weiblich	61	59	5,23 (2,592)	3,79 (2,724)	-1,15 (2,298)	62	60	5,15 (2,008)	4,72 (2,707)	-0,54 (2,338)	-0,61 [-1,41;0,20]	-0,26 [-0,62;0,10]	0,13655
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87420												
SETTLE	Männlich	171	171	5,36 (2,126)	4,03 (2,632)	-1,43 (2,397)	163	163	5,37 (1,992)	4,67 (2,469)	-0,79 (2,337)	-0,64 [-1,11;-0,17]	-0,26 [-0,49;-0,05]	0,00788*
	Weiblich	103	103	5,30 (1,700)	3,35 (2,399)	-2,01 (2,235)	112	112	5,40 (2,047)	5,08 (2,741)	-0,34 (2,314)	-1,67 [-2,26;-1,08]	-0,74 [-1,01;-0,46]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,00725												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018). <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

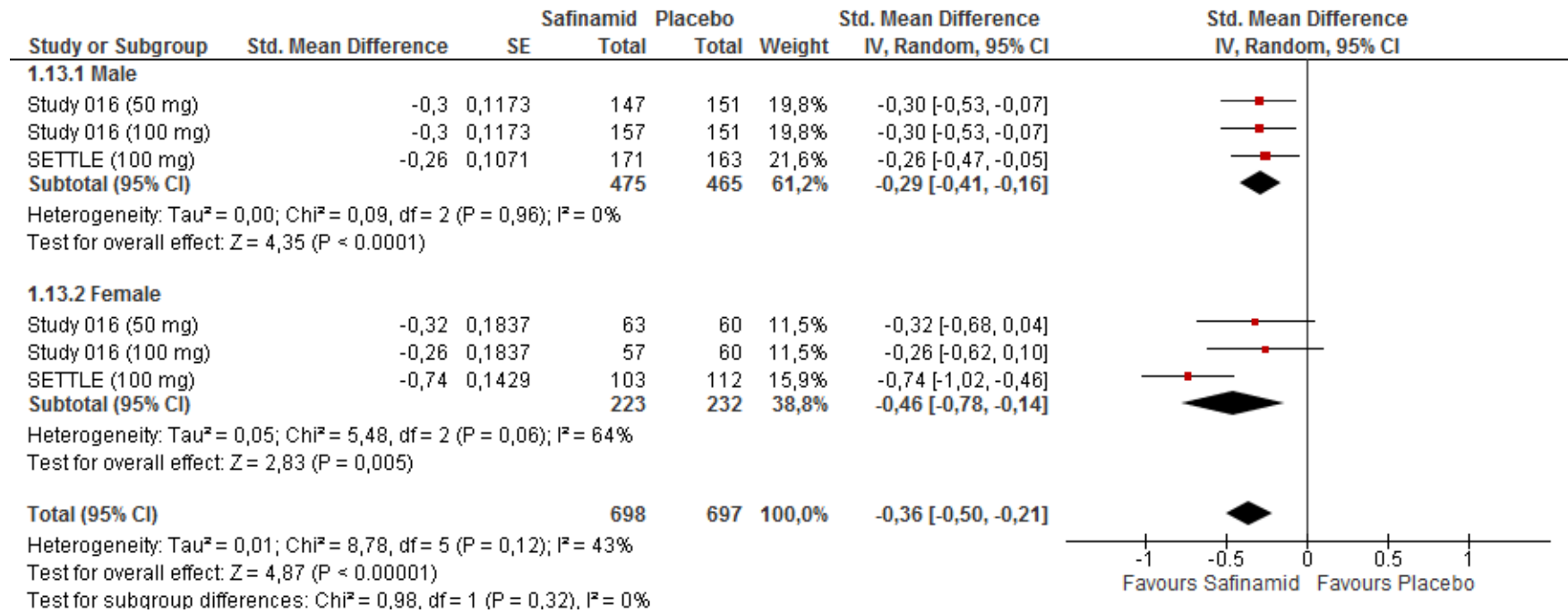


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	138	5,35 (1,919)	3,98 (2,469)	-1,55 (2,246)	150	142	5,38 (2,177)	4,67 (2,595)	-0,82 (2,205)	-0,73 [-1,20; -0,27]	-0,32 [-0,56; -0,09]	0,00207*
	≥65 Jahre	78	72	4,62 (1,869)	3,39 (2,555)	-1,42 (2,487)	72	69	5,17 (1,889)	4,33 (2,799)	-0,89 (2,456)	-0,53 [-1,30; 0,24]	-0,22 [-0,54; 0,12]	0,17809
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94811												
Studie 018	<65 Jahre	142	139	5,48 (2,132)	4,23 (2,388)	-1,29 (2,245)	139	133	5,38 (2,196)	4,56 (2,467)	-0,94 (2,216)	-0,35 [-0,81; 0,12]	-0,16 [-0,39; 0,08]	0,14183
	≥65 Jahre	81	76	4,62 (1,860)	3,21 (2,206)	-1,49 (2,225)	83	80	5,17 (1,809)	4,32 (2,674)	-0,91 (2,197)	-0,58 [-1,23; 0,07]	-0,26 [-0,58; 0,05]	0,08193
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48823												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	142	5,02 (2,056)	3,69 (2,401)	-1,54 (2,182)	150	142	5,38 (2,177)	4,67 (2,595)	-0,82 (2,205)	-0,72 [-1,19; -0,25]	-0,32 [-0,56; -0,09]	0,00265*
	≥65 Jahre	75	72	5,44 (2,286)	4,01 (2,626)	-1,38 (2,504)	72	69	5,17 (1,889)	4,33 (2,799)	-0,89 (2,456)	-0,48 [-1,24; 0,28]	-0,20 [-0,53; 0,14]	0,21303
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94811												
Studie 018	<65 Jahre	142	137	5,09 (2,130)	3,55 (2,398)	-1,58 (2,174)	139	133	5,38 (2,196)	4,56 (2,467)	-0,94 (2,216)	-0,64 [-1,12; -0,17]	-0,30 [-0,53; -0,05]	0,00808*
	≥65 Jahre	82	79	5,36 (2,224)	3,83 (2,569)	-1,51 (2,211)	83	80	5,17 (1,809)	4,32 (2,674)	-0,91 (2,197)	-0,60 [-1,23; 0,03]	-0,28 [-0,58; 0,04]	0,06359



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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48823												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	5,54 (1,986)	4,11 (2,696)	-1,47 (2,414)	157	157	5,49 (1,916)	5,07 (2,493)	-0,48 (2,490)	-0,98 [-1,47; -0,49]	-0,40 [-0,62; -0,18]	<0,0001*
	≥65 Jahre	114	114	5,05 (1,928)	3,30 (2,293)	-1,83 (2,274)	118	118	5,24 (2,132)	4,53 (2,685)	-0,68 (2,246)	-1,15 [-1,71; -0,60]	-0,52 [-0,77; -0,25]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68133												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

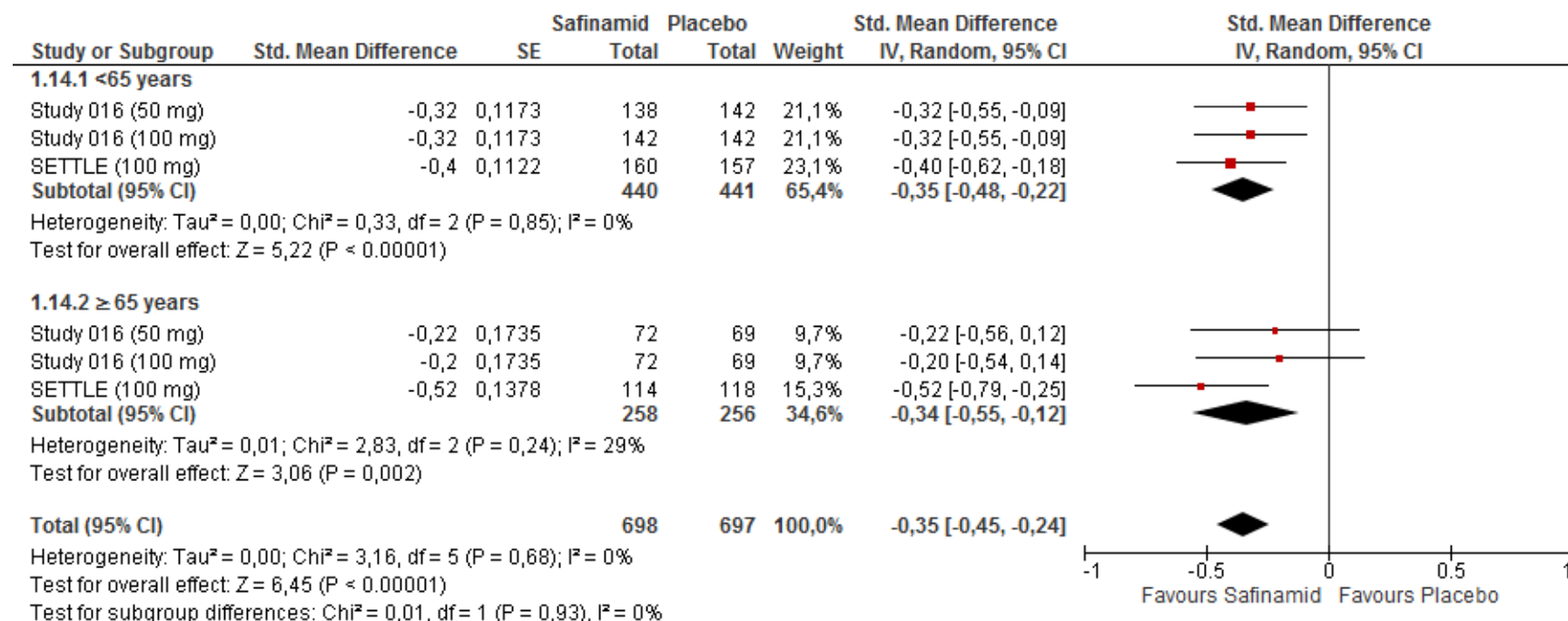


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo			
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>	
<b>Safinamid 50 mg</b>															
Studie 016	H&Y≤2	40	38	5,09 (1,892)	3,64 (1,919)	-2,11 (1,810)	45	45	5,14 (2,069)	4,31 (2,161)	-1,60 (2,105)	-0,51 [-1,27; 0,26]	-0,26 [-0,69; 0,18]	0,19153	
	H&Y>2	183	172	5,11 (1,943)	3,80 (2,625)	-1,20 (2,469)	177	166	5,36 (2,093)	4,63 (2,783)	-0,48 (2,469)	-0,72 [-1,17; -0,27]	-0,30 [-0,51; -0,08]	0,00167*	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,62747													
Studie 018	H&Y≤2	80	75	4,92 (2,130)	3,76 (2,184)	-1,01 (2,104)	79	70	5,21 (1,995)	4,37 (2,485)	-0,85 (2,091)	-0,16 [-0,79; 0,47]	-0,08 [-0,40; 0,25]	0,61330	
	H&Y>2	143	140	5,30 (2,037)	3,93 (2,470)	-1,37 (2,382)	143	143	5,35 (2,096)	4,52 (2,578)	-0,81 (2,339)	-0,56 [-1,04; -0,07]	-0,24 [-0,47; 0,00]	0,02421*	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63780													
<b>Safinamid 100 mg</b>															
Studie 016	H&Y≤2	49	46	5,24 (2,080)	3,98 (2,372)	-1,65 (1,954)	45	45	5,14 (2,069)	4,31 (2,161)	-1,60 (2,105)	-0,05 [-0,78; 0,68]	-0,02 [-0,44; 0,39]	0,89127	
	H&Y>2	175	168	5,14 (2,162)	3,74 (2,510)	-1,26 (2,444)	177	166	5,36 (2,093)	4,63 (2,783)	-0,48 (2,469)	-0,79 [-1,24; -0,33]	-0,32 [-0,54; -0,10]	0,00072*	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,62747													
Studie 018	H&Y≤2	93	85	5,16 (1,999)	3,78 (2,309)	-1,23 (2,127)	79	70	5,21 (1,995)	4,37 (2,485)	-0,85 (2,091)	-0,38 [-1,00; 0,24]	-0,18 [-0,50; 0,14]	0,22885	
	H&Y>2	131	131	5,22 (2,281)	3,57 (2,558)	-1,67 (2,319)	143	143	5,35 (2,096)	4,52 (2,578)	-0,81 (2,339)	-0,86 [-1,35; -0,37]	-0,36 [-0,61; -0,13]	0,00066*	

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63780												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	5,36 (2,158)	3,60 (2,797)	-1,99 (2,809)	111	111	5,59 (1,847)	4,74 (2,337)	-0,95 (2,590)	-1,05 [-1,66; -0,43]	-0,38 [-0,66; -0,12]	0,00096*
	H&Y>2	171	171	5,32 (1,860)	3,88 (2,414)	-1,47 (2,221)	164	164	5,24 (2,110)	4,91 (2,747)	-0,41 (2,259)	-1,06 [-1,52; -0,60]	-0,48 [-0,69; -0,26]	<0,0001*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94648												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

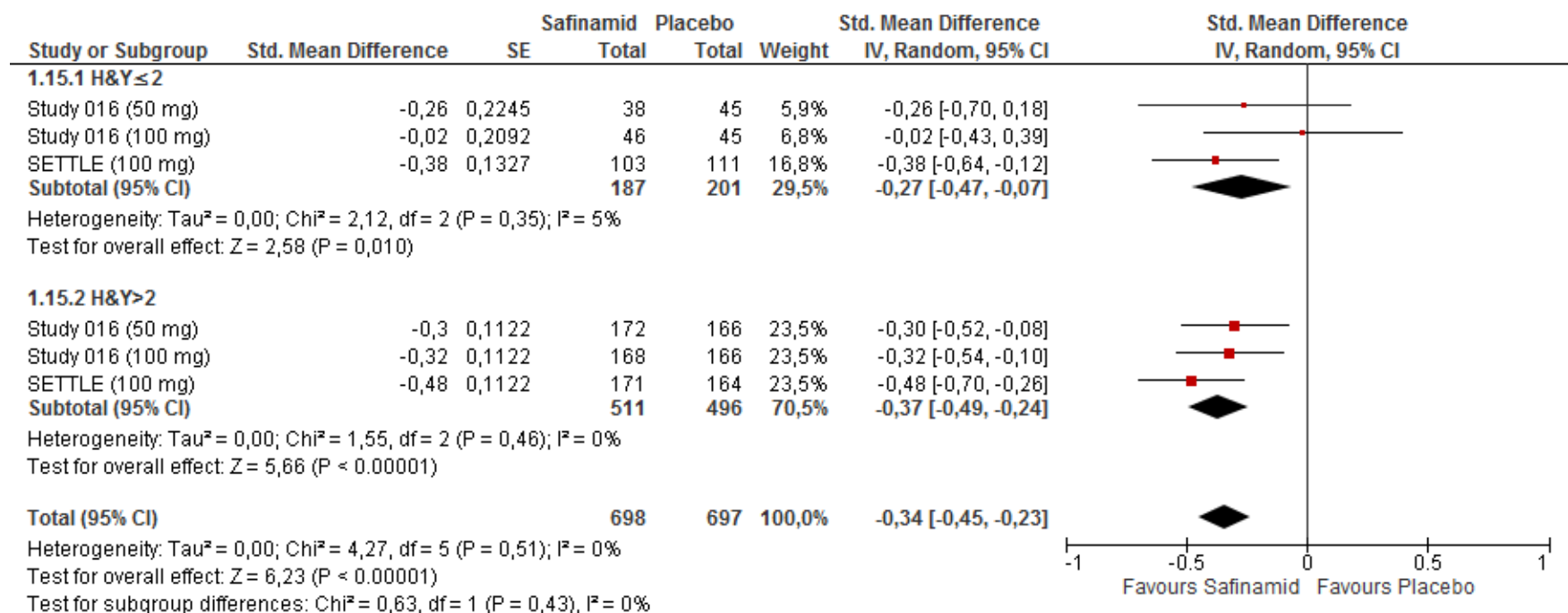


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	41	5,57 (2,205)	4,26 (2,700)	-1,20 (2,714)	42	41	5,35 (1,938)	4,82 (2,762)	-0,54 (2,744)	-0,67 [-1,65; 0,32]	-0,24 [-0,68; 0,19]	0,18114
	Asiatisch	180	169	4,99 (1,846)	3,66 (2,453)	-1,48 (2,060)	180	170	5,30 (2,124)	4,50 (2,641)	-0,78 (2,074)	-0,70 [-1,11; -0,29]	-0,34 [-0,55; -0,12]	0,00097*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97225												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	5,76 (2,347)	4,14 (2,326)	-1,14 (2,592)	42	41	5,40 (1,943)	4,71 (2,657)	-0,58 (2,630)	-0,56 [-1,51; 0,39]	-0,22 [-0,65; 0,22]	0,24398
	Asiatisch	180	175	5,02 (1,985)	3,81 (2,383)	-1,36 (2,015)	180	172	5,28 (2,088)	4,41 (2,520)	-0,86 (2,026)	-0,50 [-0,90; -0,10]	-0,24 [-0,46; -0,04]	0,01449*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94829												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	5,09 (2,372)	3,95 (2,896)	-1,26 (2,664)	42	41	5,35 (1,938)	4,82 (2,762)	-0,54 (2,744)	-0,72 [-1,71; 0,27]	-0,26 [-0,70; 0,16]	0,15010
	Asiatisch	179	171	5,18 (2,085)	3,76 (2,368)	-1,45 (2,049)	180	170	5,30 (2,124)	4,50 (2,641)	-0,78 (2,074)	-0,67 [-1,08; -0,26]	-0,32 [-0,54; -0,11]	0,00143*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97225												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	42	5,22 (2,402)	3,86 (2,991)	-1,22 (2,553)	42	41	5,40 (1,943)	4,71 (2,657)	-0,58 (2,630)	-0,64 [-1,59;0,32]	-0,24 [-0,68;0,19]	0,18881
	Asiatisch	179	174	5,18 (2,107)	3,60 (2,321)	-1,63 (2,016)	180	172	5,28 (2,088)	4,41 (2,520)	-0,86 (2,026)	-0,77 [-1,17;-0,36]	-0,38 [-0,59;-0,17]	0,00019*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94829												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	5,29 (1,996)	3,57 (2,693)	-1,78 (2,424)	188	188	5,23 (2,080)	4,67 (2,711)	-0,64 (2,434)	-1,14 [-1,60;-0,68]	-0,46 [-0,67;-0,26]	<0,0001*
	Asiatisch	88	88	5,45 (1,959)	4,22 (2,265)	-1,95 (5,885)	85	85	5,71 (1,837)	5,21 (2,290)	-1,14 (6,095)	-0,81 [-1,43;-0,20]	-0,14 [-0,43;0,16]	0,01008*
	Andere	3	3	4,58 (0,804)	2,92 (0,520)	-2,17 (0,653)	2	2	5,88 (1,237)	5,25 (0,354)	0,13 (0,688)	-2,30 [-5,25;0,66]	-3,46 [-6,74;-0,16]	0,07926
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,65034												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

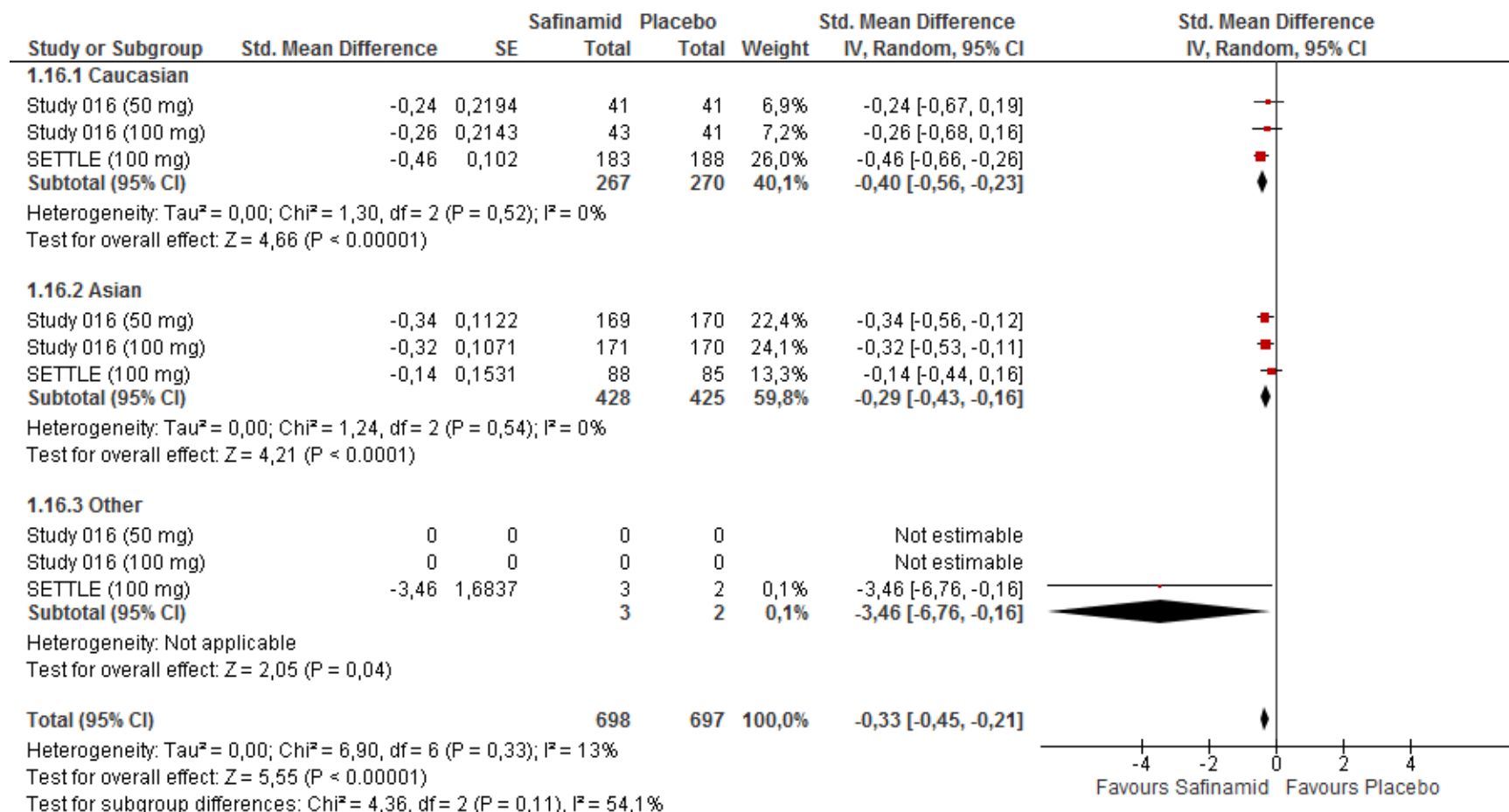


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.4.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Veränderung der „off“-Zeit**

Hinsichtlich Veränderung der „off“-Zeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,00725 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht. Da das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt „off“-Zeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für keine der untersuchten Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

### 4.3.1.3.2.5 Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis – RCT

#### 4.3.1.3.2.5.1 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	Weiblich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	Männlich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	Weiblich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	Weiblich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	Männlich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	Weiblich	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
SETTLE	Männlich	171	171	0,85	0,64	-0,24	163	163	0,85	0,70	-0,18	-0,06	-0,08	0,38019

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

				(0,607)	(0,594)	(0,653)			(0,685)	(0,669)	(0,637)	[-0,19;0,07]	[-0,30;0,13]	
Weiblich	103	103		0,80 (0,500)	0,45 (0,484)	-0,36 (0,590)	112	112	0,87 (0,609)	0,87 (0,757)	0,03 (0,611)	-0,39 [-0,54; -0,23]	-0,64 [-0,92; -0,37]	<0,0001*
p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,00118													
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Die „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wurde in Studie 016 nicht nur bis zur nächstfolgenden L-Dopa-Dosis, sondern bis zum Einschlafen aufsummiert, so dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung die Daten der Studie 016 nicht verwendet werden können.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

Da für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.5.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	≥65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	<65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	≥65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	≥65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	<65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	≥65 Jahre	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	0,81	0,57	-0,29	157	157	0,90	0,82	-0,08	-0,21	-0,30	0,00288*

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

				(0,574)	(0,554)	(0,684)			(0,692)	(0,761)	(0,703)	[-0,35; -0,07]	[-0,53; -0,08]	
≥65 Jahre	114	114	0,86 (0,561)	0,57 (0,576)	-0,26 (0,584)	118	118	0,80 (0,597)	0,70 (0,631)	-0,11 (0,578)	-0,15 [-0,30; -0,01]	-0,26 [-0,52; -0,01]	0,03365*	
p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57920													
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

Da für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.5.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	H&Y>2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	H&Y≤2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	H&Y>2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	H&Y>2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
Studie 018	H&Y≤2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	H&Y>2	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	nb.												
SETILE	H&Y≤2	103	103	0,89 (0,583)	0,59 (0,582)	-0,31 (0,637)	111	111	0,85 (0,636)	0,69 (0,581)	-0,19 (0,588)	-0,12 [-0,26;0,02]	-0,20 [-0,46;0,07]	0,09337
	H&Y>2	171	171	0,80	0,56	-0,27	164	164	0,87	0,82	-0,04	-0,24	-0,36	0,00080*

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

				(0,558)	(0,551)	(0,666)			(0,667)	(0,782)	(0,676)	[-0,37;-0,10]	[-0,57;-0,14]	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,24770												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Die „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wurde in Studie 016 nicht nur bis zur nächstfolgenden L-Dopa-Dosis, sondern bis zum Einschlafen aufsummiert, so dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung die Daten der Studie 016 nicht verwendet werden können.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

Da für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.5.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Asiatisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Andere	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
Studie 018	Kaukasisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Asiatisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Andere	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Asiatisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Andere	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
Studie 018	Kaukasisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Asiatisch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Andere	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.



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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	0,79 (0,558)	0,55 (0,571)	-0,26 (0,643)	188	188	0,82 (0,644)	0,72 (0,708)	-0,10 (0,645)	-0,16 [-0,28; -0,04]	-0,24 [-0,45; -0,04]	0,01049*
	Asiatisch	88	88	0,91 (0,589)	0,63 (0,546)	-0,40 (1,704)	85	85	0,94 (0,674)	0,87 (0,713)	-0,18 (1,763)	-0,22 [-0,40; -0,04]	-0,12 [-0,43; 0,17]	0,01438*
	Andere	3	3	0,92 (0,577)	0,17 (0,144)	-0,86 (0,214)	2	2	1,13 (0,530)	0,75 (0,354)	-0,21 (0,215)	-0,64 [-1,50; 0,21]	-3,00 [-6,00; -0,01]	0,08328
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,72107												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Die „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wurde in Studie 016 nicht nur bis zur nächstfolgenden L-Dopa-Dosis, sondern bis zum Einschlafen aufsummiert, so dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung die Daten der Studie 016 nicht verwendet werden können.                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

Da für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis nur Ergebnisse einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung stehen, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.2.5.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis**

Der Endpunkt „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis wurde nur für die SETTLE Studie erhoben. Hinsichtlich „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen. Der aufgeführte p-Wert von 0,00118 zeigt einen möglichen Beleg auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da das Ergebnis für Männer und Frauen in unterschiedliche Richtung weist.

Für den Endpunkt „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis waren die Subgruppenergebnisse für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie nur für die Studie SETTLE verfügbar. Demzufolge wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6 Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) – RCT****4.3.1.3.2.6.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	122	1,82 (1,525)	1,59 (1,453)	-0,20 (1,166)	160	123	1,94 (1,557)	1,59 (1,465)	-0,27 (1,194)	0,07 [-0,18;0,33]	0,06 [-0,19;0,31]	0,58292
	Weiblich	66	48	2,32 (1,438)	2,19 (1,633)	-0,20 (1,380)	62	43	2,19 (1,545)	2,02 (1,551)	-0,03 (1,291)	-0,18 [-0,71;0,36]	-0,14 [-0,54;0,28]	0,51757
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48458												
Studie 018	Männlich	157	134	1,82 (1,525)	1,78 (1,549)	-0,05 (1,448)	160	139	1,94 (1,557)	1,81 (1,536)	-0,13 (1,465)	0,08 [-0,22;0,37]	0,06 [-0,19;0,29]	0,61905
	Weiblich	66	53	2,32 (1,438)	2,09 (1,746)	-0,02 (1,450)	62	55	2,19 (1,545)	2,05 (1,592)	0,05 (1,359)	-0,07 [-0,58;0,45]	-0,04 [-0,43;0,33]	0,79033
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,69255												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	123	2,07 (1,656)	1,69 (1,472)	-0,28 (1,206)	160	123	1,94 (1,557)	1,59 (1,465)	-0,27 (1,194)	-0,01 [-0,26;0,24]	0,00 [-0,26;0,24]	0,93709
	Weiblich	61	44	1,95 (1,347)	1,73 (1,301)	-0,29 (1,339)	62	43	2,19 (1,545)	2,02 (1,551)	-0,03 (1,291)	-0,26 [-0,81;0,29]	-0,20 [-0,62;0,22]	0,35027
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48458												
Studie 018	Männlich	163	134	2,07 (1,656)	1,75 (1,701)	-0,16 (1,434)	160	139	1,94 (1,557)	1,81 (1,536)	-0,13 (1,465)	-0,03 [-0,33;0,27]	-0,02 [-0,26;0,22]	0,85468

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

	Weiblich	61	49	1,95 (1,347)	1,96 (1,457)	-0,19 (1,408)	62	55	2,19 (1,545)	2,05 (1,592)	0,05 (1,359)	-0,24 [-0,77;0,28]	-0,18 [-0,56;0,21]	0,35844
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,69255												
SETTLE	Männlich	171	0	n.b.	n.b.	n.b.	163	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Weiblich	103	0	n.b.	n.b.	n.b.	112	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

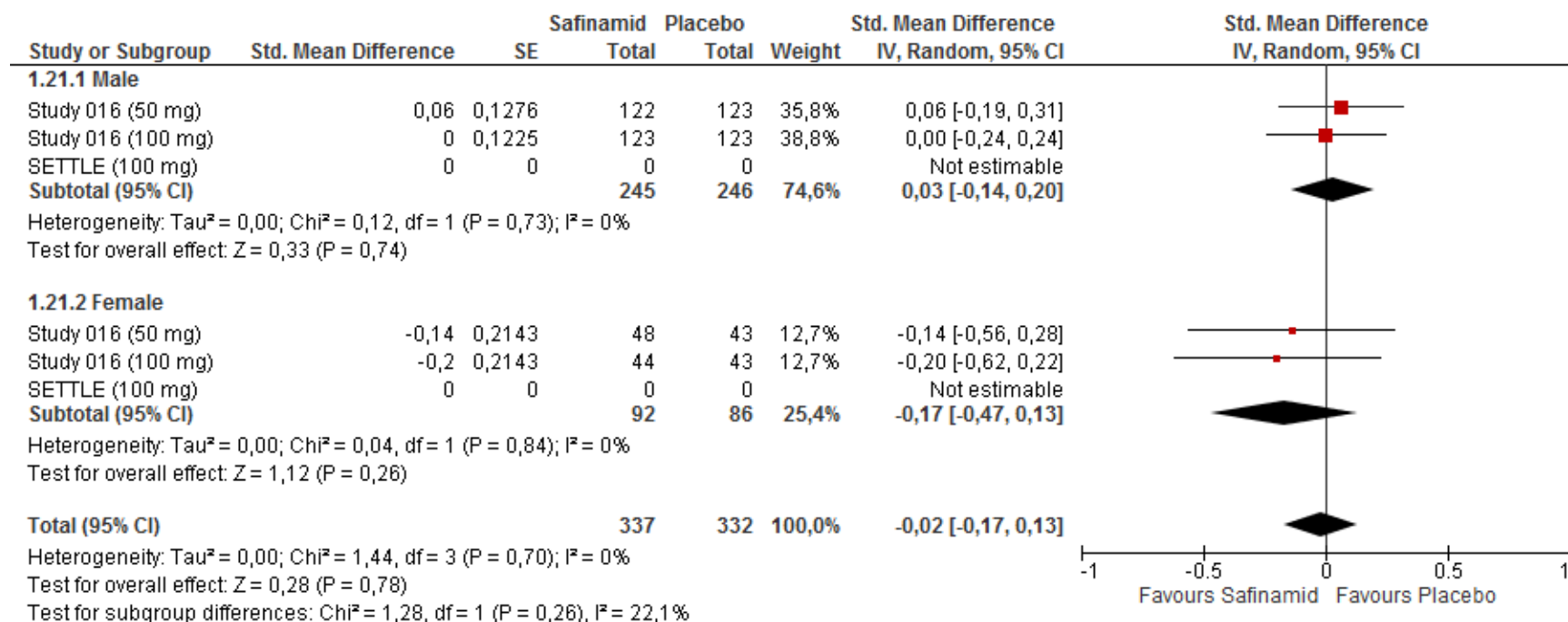


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.6.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo			
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>	
<b>Safinamid 50 mg</b>															
Studie 016	<65 Jahre	145	112	1,94 (1,459)	1,52 (1,322)	-0,26 (1,059)	150	109	1,86 (1,443)	1,56 (1,343)	-0,10 (1,087)	-0,16 [-0,40;0,08]	-0,14 [-0,41;0,11]	0,19295	
	≥65 Jahre	78	58	2,03 (1,619)	2,22 (1,777)	-0,15 (1,473)	72	57	2,32 (1,735)	1,96 (1,732)	-0,42 (1,433)	0,26 [-0,25;0,77]	0,18 [-0,19;0,55]	0,30788	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10596													
Studie 018	<65 Jahre	142	122	1,93 (1,467)	1,66 (1,492)	-0,19 (1,255)	139	119	1,80 (1,389)	1,74 (1,493)	0,04 (1,259)	-0,23 [-0,50;0,05]	-0,18 [-0,43;0,07]	0,10295	
	≥65 Jahre	81	65	2,04 (1,600)	2,25 (1,759)	0,07 (1,693)	83	75	2,36 (1,750)	2,09 (1,629)	-0,33 (1,700)	0,39 [-0,13;0,92]	0,24 [-0,10;0,56]	0,14182	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,02683													
<b>Safinamid 100 mg</b>															
Studie 016	<65 Jahre	149	116	1,74 (1,495)	1,49 (1,302)	-0,28 (1,057)	150	109	1,86 (1,443)	1,56 (1,343)	-0,10 (1,087)	-0,18 [-0,42;0,06]	-0,16 [-0,43;0,10]	0,14502	
	≥65 Jahre	75	51	2,63 (1,575)	2,18 (1,584)	-0,14 (1,513)	72	57	2,32 (1,735)	1,96 (1,732)	-0,42 (1,433)	0,27 [-0,26;0,81]	0,18 [-0,19;0,57]	0,31261	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10596													
Studie 018	<65 Jahre	142	118	1,68 (1,475)	1,47 (1,357)	-0,19 (1,193)	139	119	1,80 (1,389)	1,74 (1,493)	0,04 (1,259)	-0,23 [-0,51;0,05]	-0,18 [-0,44;0,07]	0,10471	
	≥65 Jahre	82	65	2,65 (1,566)	2,43 (1,912)	0,14 (1,719)	83	75	2,36 (1,750)	2,09 (1,629)	-0,33 (1,700)	0,47 [-0,07;1,01]	0,28 [-0,06;0,61]	0,08571	

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,02683												
SETTLE	<65 Jahre	160	0	n.b.	n.b.	n.b.	157	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	≥65 Jahre	114	0	n.b.	n.b.	n.b.	118	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>														

*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.*

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

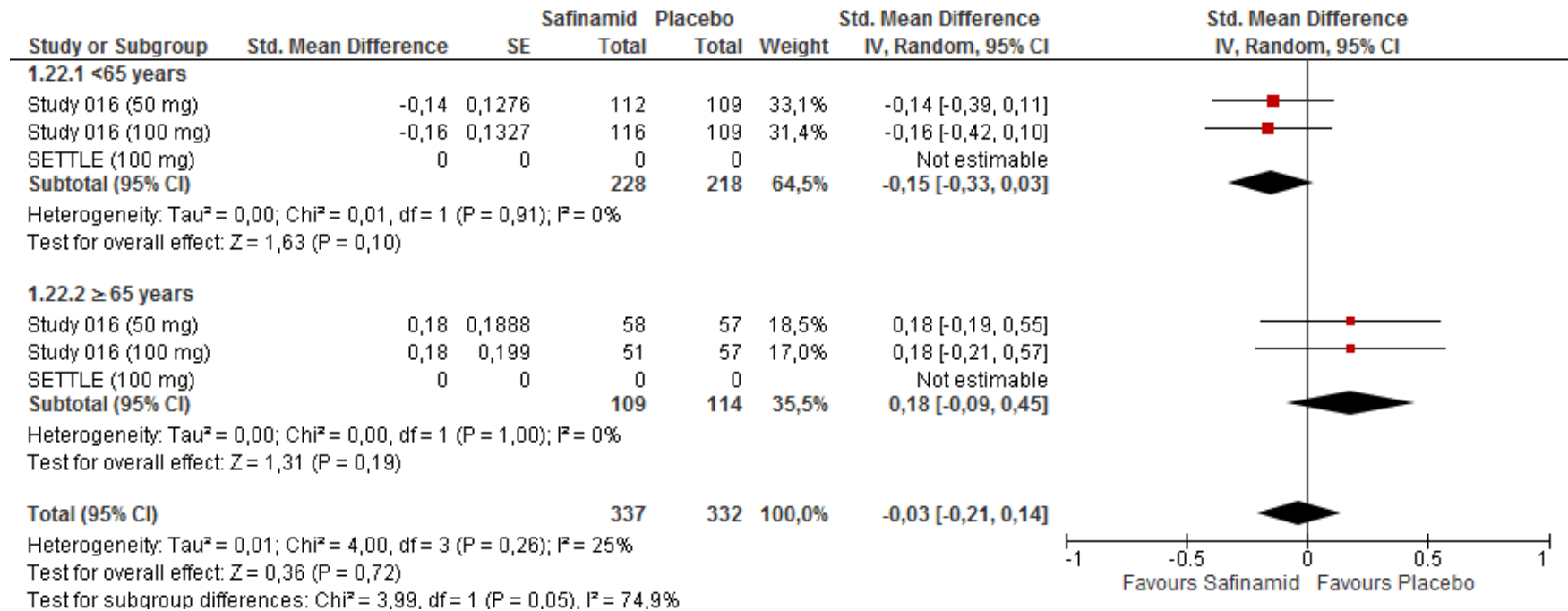


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.6.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo			
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>	
<b>Safinamid 50 mg</b>															
Studie 016	H&Y≤2	40	31	1,53 (1,320)	1,23 (1,203)	-0,23 (1,091)	45	37	1,76 (1,626)	1,62 (1,516)	-0,04 (1,220)	-0,19 [-0,70;0,32]	-0,16 [-0,64;0,31]	0,46279	
	H&Y>2	183	139	2,07 (1,539)	1,88 (1,567)	-0,19 (1,265)	177	129	2,07 (1,534)	1,72 (1,495)	-0,20 (1,204)	0,01 [-0,24;0,26]	0,00 [-0,23;0,25]	0,95403	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,16101													
Studie 018	H&Y≤2	80	56	1,74 (1,447)	1,43 (1,438)	0,05 (1,439)	79	58	2,00 (1,569)	1,52 (1,581)	0,15 (1,459)	-0,10 [-0,58;0,39]	-0,06 [-0,43;0,30]	0,69645	
	H&Y>2	143	131	2,10 (1,540)	2,05 (1,647)	-0,02 (1,365)	143	136	2,01 (1,552)	2,03 (1,520)	0,01 (1,361)	-0,02 [-0,31;0,26]	-0,02 [-0,26;0,22]	0,87637	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08489													
<b>Safinamid 100 mg</b>															
Studie 016	H&Y≤2	49	40	1,59 (1,306)	1,65 (1,388)	0,03 (1,152)	45	37	1,76 (1,626)	1,62 (1,516)	-0,04 (1,220)	0,08 [-0,40;0,55]	0,06 [-0,38;0,51]	0,74983	
	H&Y>2	175	127	2,16 (1,625)	1,72 (1,441)	-0,36 (1,261)	177	129	2,07 (1,534)	1,72 (1,495)	-0,20 (1,204)	-0,17 [-0,42;0,09]	-0,14 [-0,38;0,11]	0,20784	
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,16101													
Studie 018	H&Y≤2	93	65	1,82 (1,539)	1,65 (2,057)	0,20 (1,467)	79	58	2,00 (1,569)	1,52 (1,581)	0,15 (1,459)	0,05 [-0,44;0,54]	0,04 [-0,32;0,39]	0,83945	
	H&Y>2	131	118	2,19 (1,589)	1,90 (1,355)	-0,27 (1,319)	143	136	2,01 (1,552)	2,03 (1,520)	0,01 (1,361)	-0,27 [-0,57;0,02]	-0,20 [-0,45;0,04]	0,06955	

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08489												
SETTLE	H&Y<2	103	0	n.b.	n.b.	n.b.	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	H&Y>2	171	0	n.b.	n.b.	n.b.	164	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>														

*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.*

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

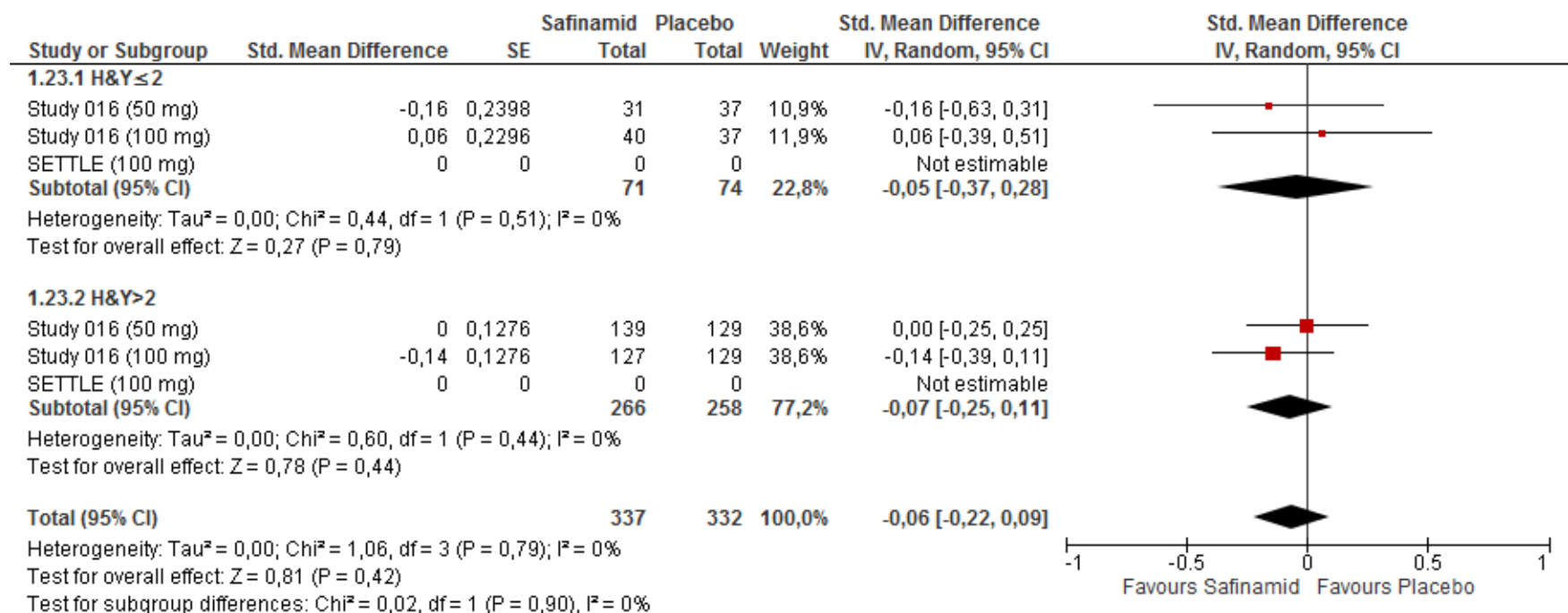


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.6.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	36	1,70 (1,372)	1,61 (1,626)	0,10 (1,417)	42	35	1,67 (1,509)	1,34 (1,083)	0,01 (1,381)	0,09 [-0,44;0,62]	0,06 [-0,40;0,53]	0,73890
	Asiatisch	180	134	2,03 (1,542)	1,80 (1,501)	-0,23 (1,118)	180	131	2,09 (1,558)	1,79 (1,577)	-0,23 (1,138)	0,00 [-0,24;0,25]	0,00 [-0,24;0,24]	0,99551
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,95686												
Studie 018	Kaukasisch	43	38	1,70 (1,372)	1,79 (2,002)	0,17 (1,561)	42	38	1,67 (1,509)	1,55 (1,370)	-0,10 (1,557)	0,27 [-0,30;0,84]	0,18 [-0,28;0,62]	0,35722
	Asiatisch	180	149	2,03 (1,542)	1,89 (1,500)	-0,08 (1,316)	180	156	2,09 (1,558)	1,96 (1,588)	-0,03 (1,325)	-0,06 [-0,33;0,22]	-0,04 [-0,27;0,18]	0,68922
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44913												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	35	1,38 (1,193)	1,14 (1,141)	-0,08 (1,315)	42	35	1,67 (1,509)	1,34 (1,083)	0,01 (1,381)	-0,08 [-0,63;0,46]	-0,06 [-0,53;0,41]	0,75831
	Asiatisch	179	132	2,20 (1,619)	1,85 (1,459)	-0,31 (1,154)	180	131	2,09 (1,558)	1,79 (1,577)	-0,23 (1,138)	-0,07 [-0,32;0,17]	-0,06 [-0,31;0,18]	0,55193
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,95686												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	38	1,38 (1,193)	1,42 (1,464)	0,16 (1,484)	42	38	1,67 (1,509)	1,55 (1,370)	-0,10 (1,557)	0,26 [-0,33;0,84]	0,16 [-0,28;0,62]	0,38224
	Asiatisch	179	145	2,20 (1,619)	1,91 (1,670)	-0,15 (1,311)	180	156	2,09 (1,558)	1,96 (1,588)	-0,03 (1,325)	-0,12 [-0,39;0,16]	-0,10 [-0,32;0,14]	0,39367
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44913												
SETTLE	Kaukasisch	183	0	n.b.	n.b.	n.b.	188	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	Asiatisch	88	0	n.b.	n.b.	n.b.	85	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	Andere	3	0	n.b.	n.b.	n.b.	2	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

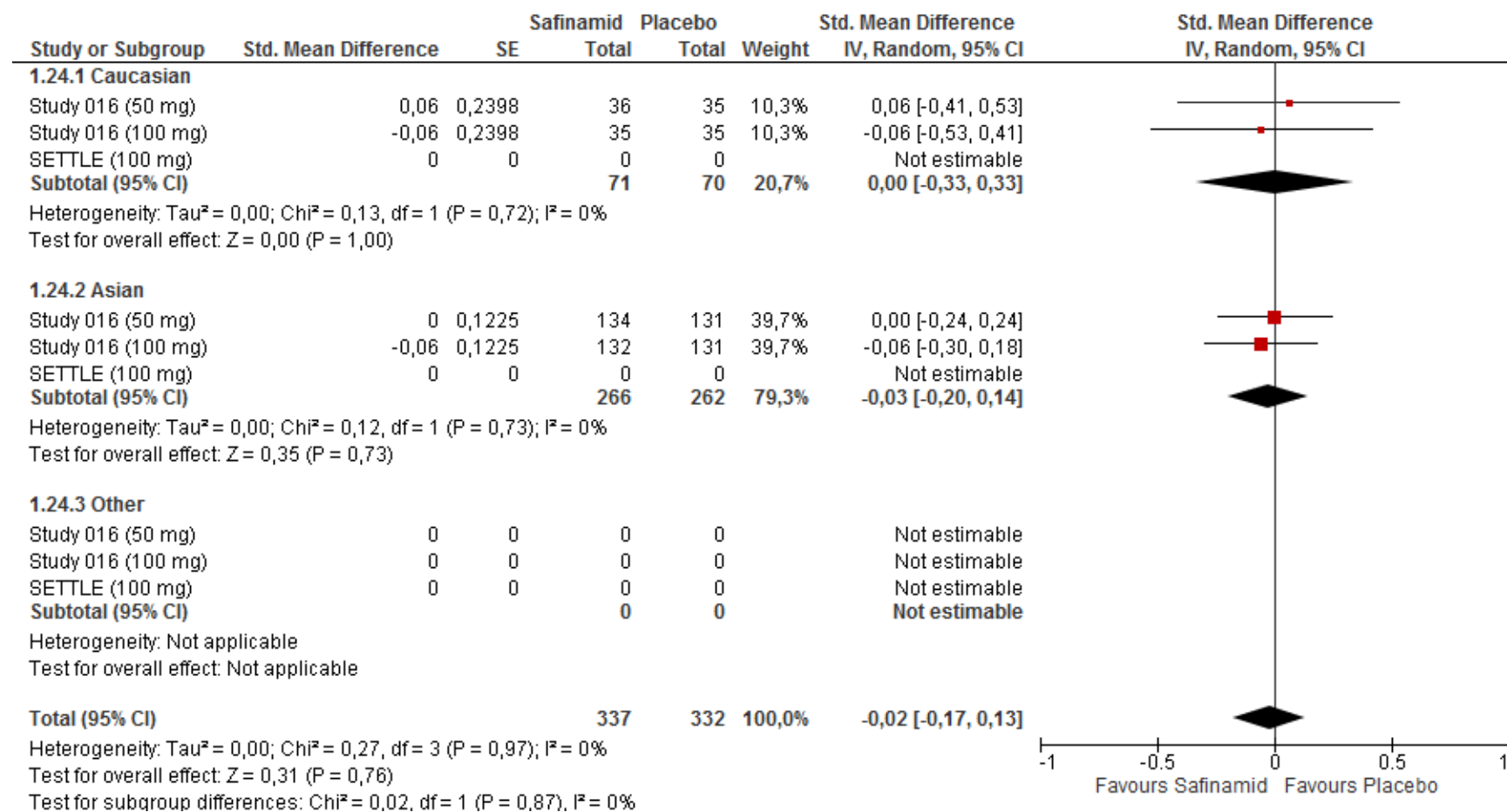


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.6.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)**

Hinsichtlich Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Die in den Subgruppen Alter und Krankheitsschwere aufgeführten p-Werte zeigen einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter bzw. Krankheitsschwere. Da das Ergebnis der unter bzw. über 65jährigen und der Krankheitsschweregrade  $H\&Y \leq 2$  bzw.  $H\&Y > 2$  in die gleiche Richtung weisen, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Die Werte der SETTLE-Studie waren nicht berechenbar.

Für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass die SMD verwendet. Für die Subgruppe Alter zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \geq 0,5$  als Beleg auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ )

**4.3.1.3.2.7 Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – RCT****4.3.1.3.2.7.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	11,52 (5,706)	9,04 (5,951)	-1,91 (4,285)	160	145	12,24 (5,807)	10,34 (5,981)	-1,16 (4,351)	-0,75 [-1,63; 0,12]	-0,18 [-0,41; 0,06]	0,09114
	Weiblich	66	61	12,36 (5,552)	10,59 (5,895)	-1,49 (4,612)	62	59	12,32 (6,238)	10,93 (6,721)	-1,63 (4,434)	0,14 [-1,41; 1,69]	0,04 [-0,33; 0,39]	0,85562
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55643												
Studie 018	Männlich	157	150	11,52 (5,706)	9,85 (6,199)	-1,27 (4,941)	160	152	12,24 (5,807)	11,19 (6,822)	-0,19 (4,994)	-1,08 [-2,05; -0,10]	-0,22 [-0,44; 0,01]	0,03032*
	Weiblich	66	62	12,36 (5,552)	11,08 (6,990)	-0,38 (5,020)	62	61	12,32 (6,238)	11,62 (6,753)	-0,49 (4,901)	0,11 [-1,55; 1,78]	0,02 [-0,33; 0,38]	0,89532
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45238												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	151	11,82 (5,657)	9,28 (6,313)	-2,29 (4,323)	160	145	12,24 (5,807)	10,34 (5,981)	-1,16 (4,351)	-1,13 [-1,99; -0,27]	-0,26 [-0,49; -0,03]	0,00992*
	Weiblich	61	57	12,87 (6,225)	10,42 (6,732)	-1,86 (4,437)	62	59	12,32 (6,238)	10,93 (6,721)	-1,63 (4,434)	-0,24 [-1,80; 1,33]	-0,06 [-0,42; 0,31]	0,76607
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55643												
Studie 018	Männlich	163	157	11,82 (5,657)	9,62 (6,532)	-1,66 (4,942)	160	152	12,24 (5,807)	11,19 (6,822)	-0,19 (4,994)	-1,47 [-2,43; -0,51]	-0,30 [-0,52; -0,07]	0,00283*



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

	Weiblich	61	58	12,87 (6,225)	11,79 (6,585)	-1,05 (4,894)	62	61	12,32 (6,238)	11,62 (6,753)	-0,49 (4,901)	-0,55 [-2,23; 1,12]	-0,12 [-0,47; 0,25]	0,51461
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45238												
SETTLE	Männlich	171	171	10,07 (5,803)	9,13 (5,605)	-1,10 (4,012)	163	163	10,52 (6,224)	9,97 (5,846)	-0,54 (3,918)	-0,56 [-1,35; 0,23]	-0,14 [-0,36; 0,07]	0,16330
	Weiblich	103	103	9,80 (5,081)	8,52 (5,148)	-1,38 (3,315)	112	112	10,31 (6,404)	9,27 (6,075)	-1,05 (3,448)	-0,33 [-1,20; 0,55]	-0,10 [-0,36; 0,17]	0,46110
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,74417												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

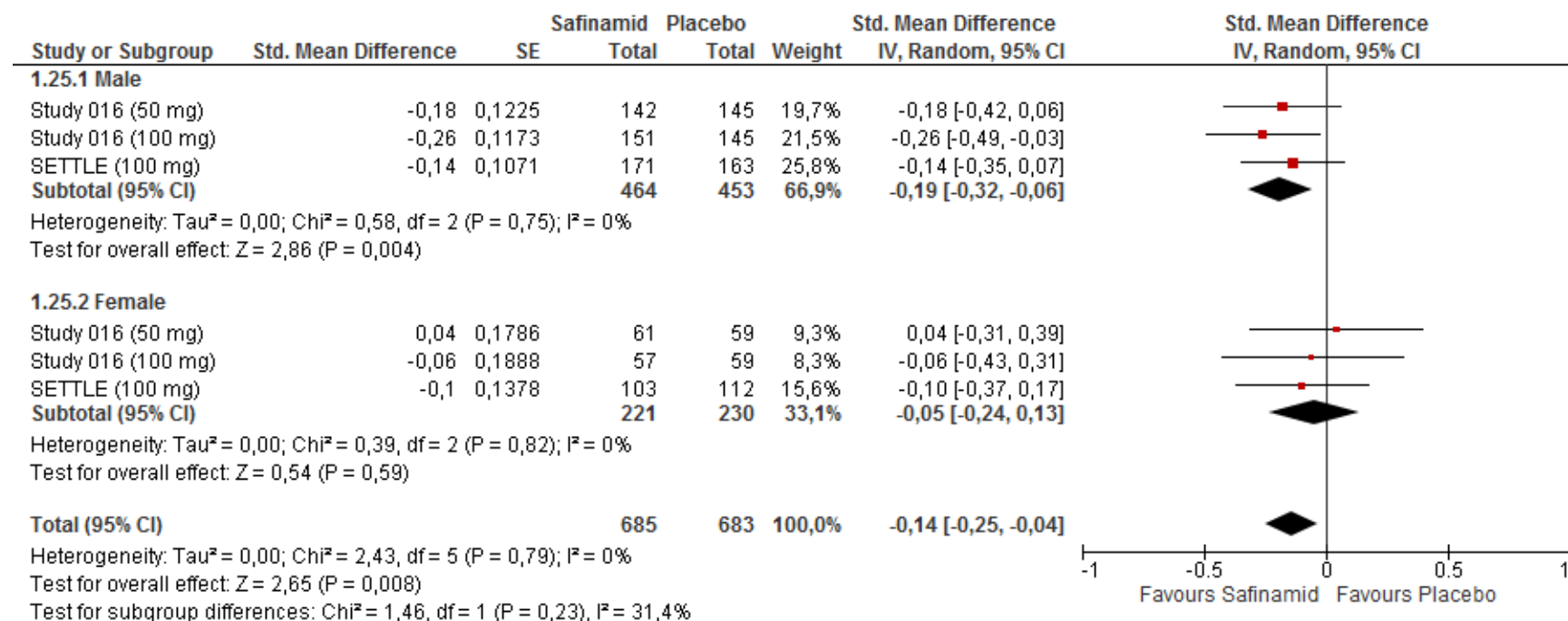


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.7.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	11,36 (5,714)	8,53 (5,668)	-2,18 (4,038)	150	136	12,24 (6,019)	10,12 (6,154)	-1,54 (3,987)	-0,64 [-1,50;0,22]	-0,16 [-0,40;0,08]	0,14690
	≥65 Jahre	78	72	12,54 (5,517)	11,26 (6,119)	-1,70 (4,611)	72	68	12,31 (5,738)	11,31 (6,240)	-0,75 (4,554)	-0,95 [-2,38;0,48]	-0,20 [-0,54;0,12]	0,19093
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58708												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	11,36 (5,743)	9,15 (6,282)	-1,52 (4,854)	139	133	12,32 (6,195)	10,83 (6,862)	-0,50 (4,836)	-1,01 [-2,02;0,00]	-0,20 [-0,45;0,03]	0,05007
	≥65 Jahre	81	76	12,49 (5,475)	12,11 (6,345)	-1,06 (5,015)	83	80	12,16 (5,452)	12,11 (6,631)	-0,08 (4,975)	-0,98 [-2,44;0,47]	-0,20 [-0,51;0,12]	0,18526
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,92789												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	139	11,56 (5,711)	8,50 (5,871)	-2,80 (3,943)	150	136	12,24 (6,019)	10,12 (6,154)	-1,54 (3,987)	-1,26 [-2,12;-0,40]	-0,32 [-0,56;-0,08]	0,00429*
	≥65 Jahre	75	69	13,17 (5,931)	11,80 (6,980)	-1,46 (4,712)	72	68	12,31 (5,738)	11,31 (6,240)	-0,75 (4,554)	-0,71 [-2,16;0,74]	-0,16 [-0,49;0,18]	0,33291
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58708												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	11,46 (5,568)	9,29 (6,407)	-1,74 (4,654)	139	133	12,32 (6,195)	10,83 (6,862)	-0,50 (4,836)	-1,23 [-2,26;-0,21]	-0,26 [-0,50;-0,02]	0,01874*
	≥65 Jahre	82	79	13,22 (6,112)	11,78 (6,673)	-1,47 (5,053)	83	80	12,16 (5,452)	12,11 (6,631)	-0,08 (4,975)	-1,39 [-2,82;0,05]	-0,28 [-0,59;0,04]	0,05804

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,92789												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	9,34 (5,902)	8,42 (5,530)	-0,89 (3,745)	157	157	9,49 (6,015)	8,97 (5,654)	-0,45 (3,877)	-0,45 [-1,20;0,31]	-0,12 [-0,34;0,10]	0,24805
	≥65 Jahre	114	114	10,85 (4,863)	9,58 (5,251)	-1,59 (3,905)	118	118	11,68 (6,448)	10,63 (6,195)	-1,14 (3,855)	-0,45 [-1,39;0,50]	-0,12 [-0,37;0,14]	0,35561
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97560												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

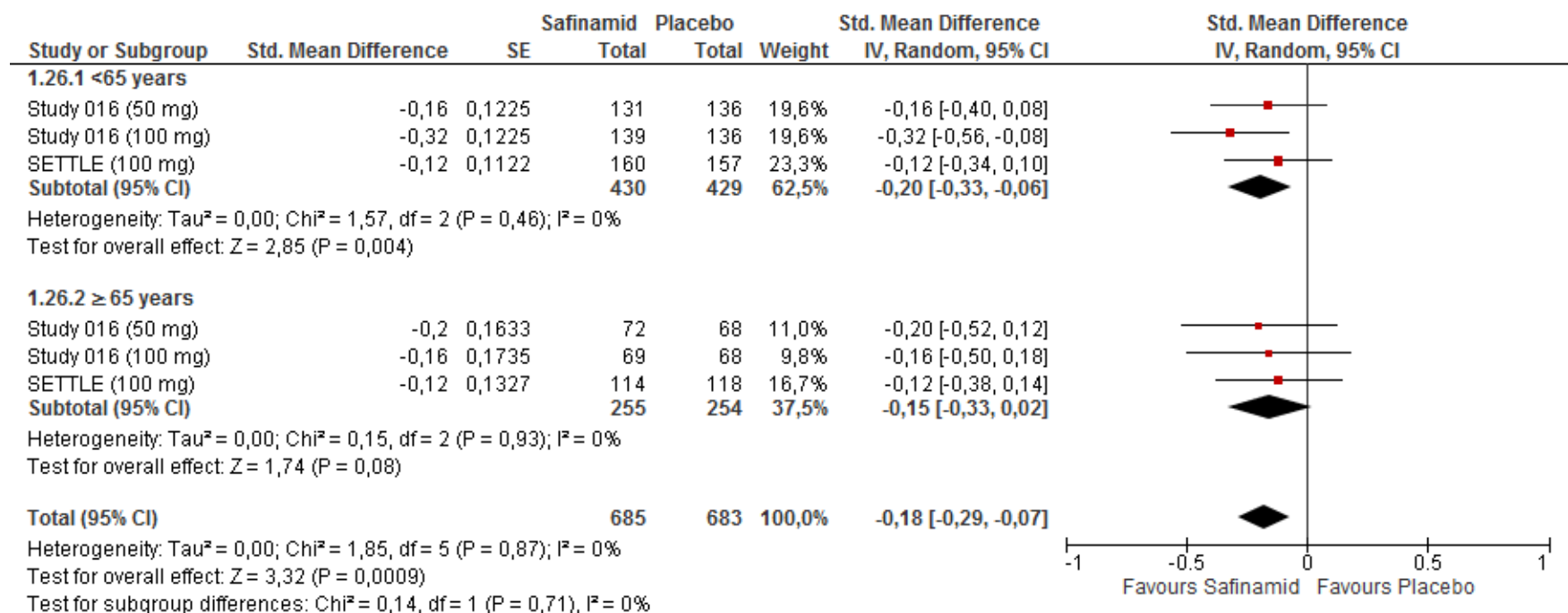


Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.7.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	7,93 (4,537)	6,49 (4,046)	-1,74 (3,270)	45	41	9,27 (5,416)	8,63 (5,029)	-0,32 (3,719)	-1,42 [-2,85; 0,01]	-0,40 [-0,85; 0,05]	0,05204
	H&Y>2	183	166	12,61 (5,543)	10,17 (6,120)	-1,91 (4,576)	177	163	13,02 (5,808)	10,99 (6,379)	-1,30 (4,589)	-0,61 [-1,45; 0,24]	-0,14 [-0,35; 0,08]	0,15984
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87941												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	10,30 (5,359)	8,56 (6,455)	-0,73 (4,107)	79	72	10,87 (5,886)	9,50 (6,815)	-0,73 (4,110)	0,00 [-1,22; 1,22]	0,00 [-0,33; 0,33]	0,99915
	H&Y>2	143	139	12,59 (5,677)	11,07 (6,297)	-1,47 (5,362)	143	141	13,03 (5,812)	12,24 (6,609)	-0,17 (5,319)	-1,30 [-2,38; -0,22]	-0,24 [-0,48; -0,01]	0,01849*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,23689												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	9,14 (4,752)	7,84 (4,034)	-1,17 (3,488)	45	41	9,27 (5,416)	8,63 (5,029)	-0,32 (3,719)	-0,85 [-2,21; 0,50]	-0,24 [-0,66; 0,19]	0,21499
	H&Y>2	175	163	12,93 (5,835)	10,08 (6,884)	-2,41 (4,527)	177	163	13,02 (5,808)	10,99 (6,379)	-1,30 (4,589)	-1,11 [-1,96; -0,26]	-0,24 [-0,46; -0,03]	0,01092*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87941												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	11,05 (5,854)	8,47 (6,698)	-2,30 (4,228)	79	72	10,87 (5,886)	9,50 (6,815)	-0,73 (4,110)	-1,57 [-2,76; -0,38]	-0,38 [-0,69; -0,06]	0,00994*
	H&Y>2	131	129	12,85 (5,705)	11,36 (6,300)	-1,42 (5,192)	143	141	13,03 (5,812)	12,24 (6,609)	-0,17 (5,319)	-1,26 [-2,36; -0,15]	-0,24 [-0,48; 0,00]	0,02649*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,23689												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	8,49 (5,558)	6,83 (4,637)	-1,39 (3,666)	111	111	8,12 (4,680)	7,64 (4,455)	-0,38 (3,378)	-1,00 [-1,80; -0,20]	-0,28 [-0,55; -0,02]	0,01452*
	H&Y>2	171	171	10,86 (5,341)	10,15 (5,515)	-0,91 (3,896)	164	164	12,00 (6,751)	11,06 (6,413)	-0,89 (3,972)	-0,01 [-0,82; 0,80]	0,00 [-0,22; 0,21]	0,97485
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07979												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

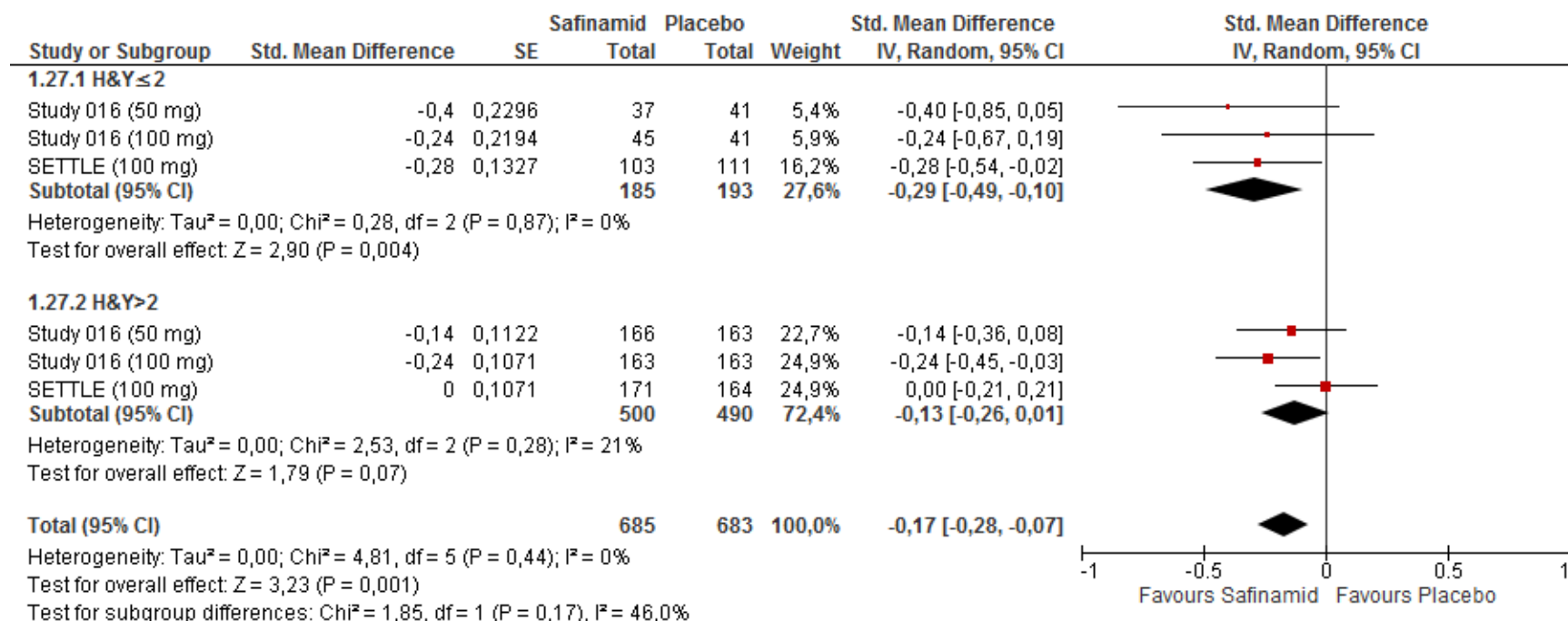


Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.7.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	13,19 (5,758)	11,40 (5,874)	-1,75 (4,440)	42	41	12,45 (4,743)	11,95 (5,486)	-0,63 (4,499)	-1,12 [-2,74; 0,51]	-0,24 [-0,69; 0,19]	0,17600
	Asiatisch	180	163	11,43 (5,601)	9,04 (5,909)	-2,05 (3,967)	180	163	12,22 (6,168)	10,15 (6,322)	-1,52 (4,010)	-0,53 [-1,34; 0,28]	-0,14 [-0,35; 0,08]	0,20095
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,83601												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	13,19 (5,758)	12,98 (6,431)	-0,73 (6,049)	42	41	12,45 (4,743)	14,73 (6,281)	1,36 (6,133)	-2,09 [-4,30; 0,13]	-0,34 [-0,78; 0,10]	0,06465
	Asiatisch	180	172	11,43 (5,601)	9,56 (6,298)	-1,38 (4,337)	180	172	12,22 (6,168)	10,50 (6,667)	-0,82 (4,391)	-0,56 [-1,43; 0,31]	-0,12 [-0,34; 0,08]	0,20617
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,25208												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	12,76 (6,016)	10,63 (6,835)	-2,03 (4,364)	42	41	12,45 (4,743)	11,95 (5,486)	-0,63 (4,499)	-1,40 [-3,02; 0,22]	-0,32 [-0,75; 0,11]	0,08916
	Asiatisch	179	165	11,94 (5,778)	9,33 (6,320)	-2,45 (3,973)	180	163	12,22 (6,168)	10,15 (6,322)	-1,52 (4,010)	-0,92 [-1,73; -0,12]	-0,24 [-0,45; -0,01]	0,02495*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,83601												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	12,76 (6,016)	12,42 (6,594)	-1,16 (5,955)	42	41	12,45 (4,743)	14,73 (6,281)	1,36 (6,133)	-2,51 [-4,72; -0,30]	-0,42 [-0,85; 0,02]	0,02638*
	Asiatisch	179	172	11,94 (5,778)	9,65 (6,506)	-1,80 (4,343)	180	172	12,22 (6,168)	10,50 (6,667)	-0,82 (4,391)	-0,98 [-1,85; -0,12]	-0,22 [-0,44; -0,01]	0,02590*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,25208												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	10,88 (5,558)	9,67 (5,398)	-1,44 (3,867)	188	188	11,38 (6,481)	10,53 (6,169)	-0,95 (3,887)	-0,48 [-1,22; 0,25]	-0,12 [-0,33; 0,08]	0,19689
	Asiatisch	88	88	8,00 (5,051)	7,13 (5,134)	-0,52 (9,579)	85	85	8,25 (5,217)	7,69 (4,901)	-0,09 (9,916)	-0,43 [-1,43; 0,57]	-0,04 [-0,34; 0,25]	0,40093
	Andere	3	3	12,00 (2,646)	13,67 (3,215)	1,13 (2,502)	2	2	14,50 (9,192)	14,50 (3,536)	0,81 (2,520)	0,32 [-9,72; 10,36]	0,12 [-1,66; 1,92]	0,90306
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,88635												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

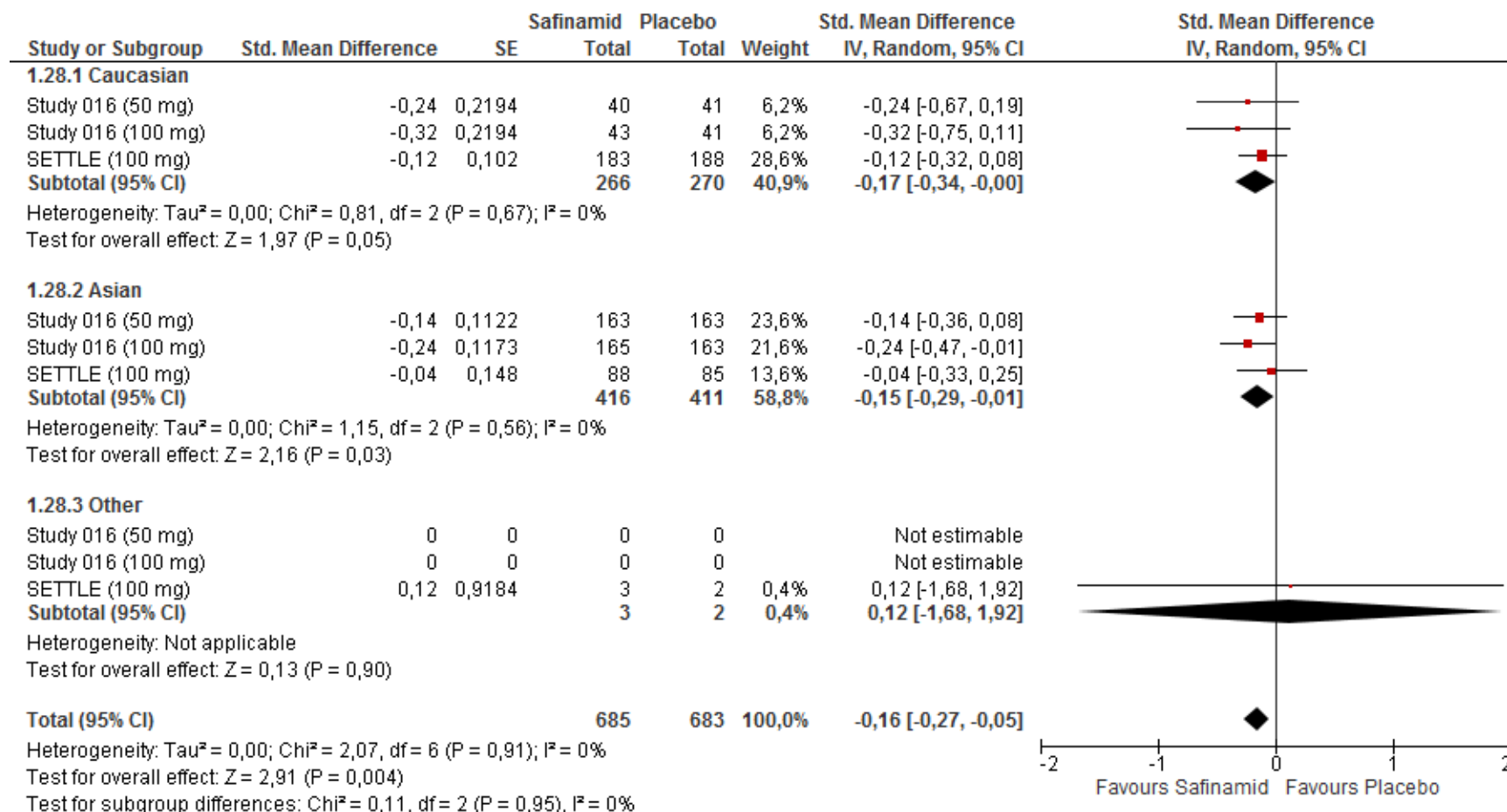


Abbildung 4-73: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.7.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit**

Hinsichtlich Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen als auch für die Krankheitsschwere bei den Studien 016 und 018.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,07979 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Der Subgruppeneffekt von  $H&Y \leq 2$  ist mit 0,01452 statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Subgruppenanalysen zu Aktivitäten des täglichen Lebens wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ )

**4.3.1.3.2.8 Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit – RCT****4.3.1.3.2.8.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	26,49 (12,711)	19,57 (11,902)	-6,72 (9,019)	160	145	28,58 (12,211)	23,08 (12,006)	-4,65 (9,128)	-2,07 [-3,91; 0,23]	-0,22 [-0,46; 0,00]	0,02779*
	Weiblich	66	61	29,14 (12,453)	23,26 (11,286)	-5,20 (9,397)	62	59	29,16 (11,585)	24,56 (11,996)	-4,68 (9,046)	-0,52 [-3,68; 2,64]	-0,06 [-0,41; 0,30]	0,74476
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,64555												
Studie 018	Männlich	157	150	26,49 (12,711)	21,09 (12,583)	-4,55 (9,591)	160	152	28,58 (12,211)	24,03 (13,086)	-2,66 (9,669)	-1,89 [-3,78; 0,00]	-0,20 [-0,42; 0,03]	0,04967*
	Weiblich	66	62	29,14 (12,453)	24,77 (12,422)	-2,79 (9,988)	62	61	29,16 (11,585)	24,03 (11,640)	-4,39 (9,759)	1,60 [-1,71; 4,91]	0,16 [-0,19; 0,52]	0,34122
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,18843												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	151	27,79 (12,734)	20,80 (12,244)	-7,29 (9,074)	160	145	28,58 (12,211)	23,08 (12,006)	-4,65 (9,128)	-2,65 [-4,45; -0,84]	-0,30 [-0,52; -0,06]	0,00415*
	Weiblich	61	57	29,72 (14,724)	22,74 (12,962)	-6,24 (8,977)	62	59	29,16 (11,585)	24,56 (11,996)	-4,68 (9,046)	-1,56 [-4,72; 1,61]	-0,18 [-0,54; 0,19]	0,33344
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,64555												
Studie 018	Männlich	163	157	27,79 (12,734)	21,52 (12,710)	-5,42 (9,568)	160	152	28,58 (12,211)	24,03 (13,086)	-2,66 (9,669)	-2,76 [-4,62; -0,89]	-0,28 [-0,51; -0,06]	0,00382*

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

	Weiblich	61	58	29,72 (14,724)	24,28 (12,803)	-5,17 (9,651)	62	61	29,16 (11,585)	24,03 (11,640)	-4,39 (9,759)	-0,78 [-4,10;2,54]	-0,08 [-0,44;0,28]	0,64317
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,18843												
SETTLE	Männlich	171	171	21,83 (11,272)	19,18 (10,876)	-2,78 (8,189)	163	163	23,48 (12,805)	21,44 (11,730)	-1,63 (8,037)	-1,15 [-2,75;0,46]	-0,14 [-0,36;0,07]	0,16186
	Weiblich	103	103	22,97 (12,294)	18,25 (10,894)	-4,67 (6,682)	112	112	22,43 (12,464)	20,89 (11,894)	-1,53 (6,925)	-3,15 [-4,90;-1,39]	-0,46 [-0,73;-0,19]	0,00050*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10859												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

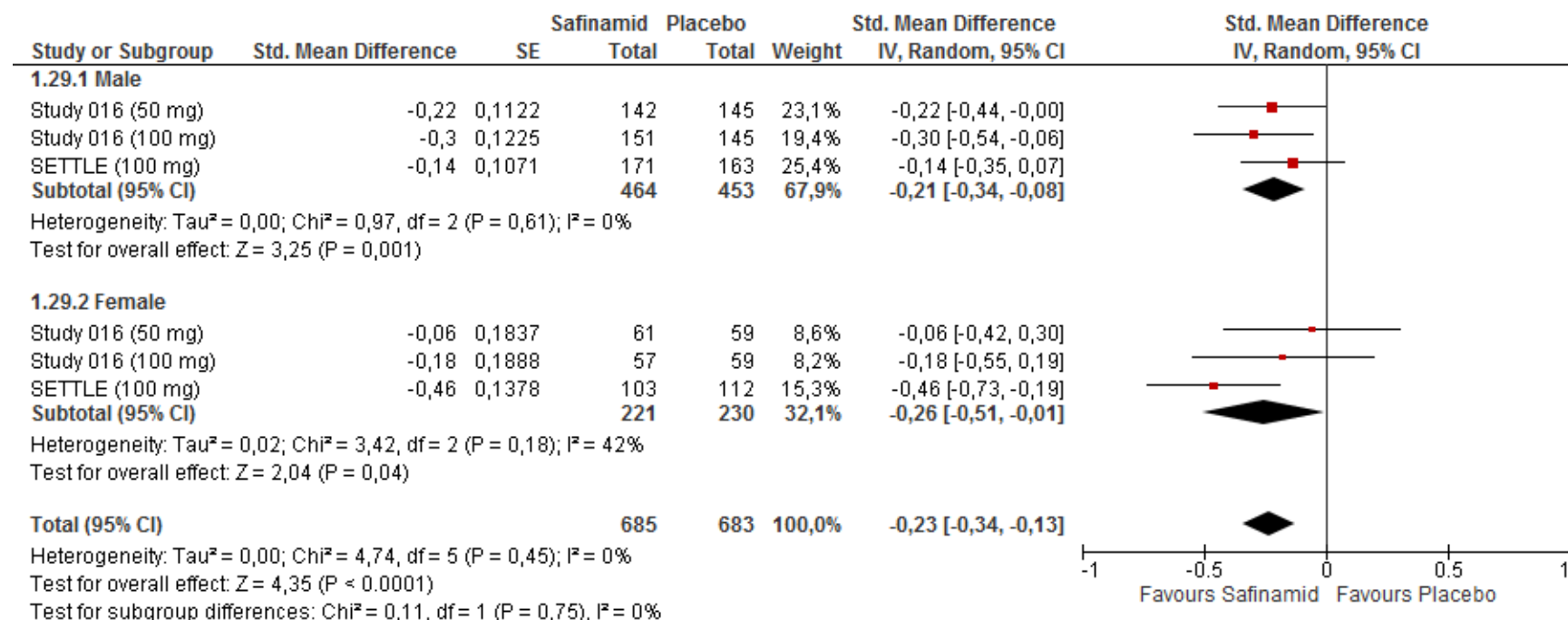


Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.8.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	26,72 (12,277)	19,11 (11,298)	-6,52 (8,252)	150	136	28,43 (12,131)	22,96 (11,318)	-4,44 (8,097)	-2,07 [-3,83; -0,31]	-0,26 [-0,49; -0,01]	0,02121*
	≥65 Jahre	78	72	28,31 (13,376)	23,53 (12,276)	-6,65 (10,085)	72	68	29,39 (11,832)	24,59 (13,262)	-5,06 (9,975)	-1,59 [-4,73; 1,54]	-0,16 [-0,49; 0,17]	0,31597
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,49964												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,87 (12,317)	19,92 (11,588)	-4,73 (8,814)	139	133	28,47 (12,324)	23,59 (12,887)	-1,98 (8,728)	-2,76 [-4,59; -0,92]	-0,32 [-0,55; -0,07]	0,00336*
	≥65 Jahre	81	76	27,99 (13,301)	26,18 (13,446)	-3,80 (10,158)	83	80	29,18 (11,543)	24,76 (12,324)	-4,89 (10,102)	1,09 [-1,87; 4,04]	0,10 [-0,21; 0,42]	0,46905
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,05804												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	139	26,77 (13,503)	19,29 (11,911)	-7,78 (8,041)	150	136	28,43 (12,131)	22,96 (11,318)	-4,44 (8,097)	-3,34 [-5,10; -1,58]	-0,42 [-0,65; -0,17]	0,00023*
	≥65 Jahre	75	69	31,40 (12,404)	25,43 (12,565)	-6,68 (10,328)	72	68	29,39 (11,832)	24,59 (13,262)	-5,06 (9,975)	-1,62 [-4,80; 1,56]	-0,16 [-0,50; 0,18]	0,31538
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,49964												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,48 (13,378)	20,42 (12,785)	-5,26 (8,439)	139	133	28,47 (12,324)	23,59 (12,887)	-1,98 (8,728)	-3,29 [-5,15; -1,42]	-0,38 [-0,62; -0,14]	0,00060*
	≥65 Jahre	82	79	31,50 (12,619)	25,43 (12,166)	-6,03 (10,236)	83	80	29,18 (11,543)	24,76 (12,324)	-4,89 (10,102)	-1,14 [-4,05; 1,77]	-0,12 [-0,42; 0,20]	0,44027



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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,05804												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	20,73 (12,185)	17,01 (10,783)	-3,16 (7,813)	157	157	20,71 (12,182)	19,33 (11,348)	-0,74 (8,079)	-2,43 [-4,00; -0,86]	-0,30 [-0,53; -0,08]	0,00259*
	≥65 Jahre	114	114	24,41 (10,555)	21,39 (10,519)	-3,68 (7,621)	118	118	26,16 (12,652)	23,73 (11,918)	-2,64 (7,562)	-1,04 [-2,89; 0,82]	-0,14 [-0,39; 0,12]	0,27294
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,28131												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

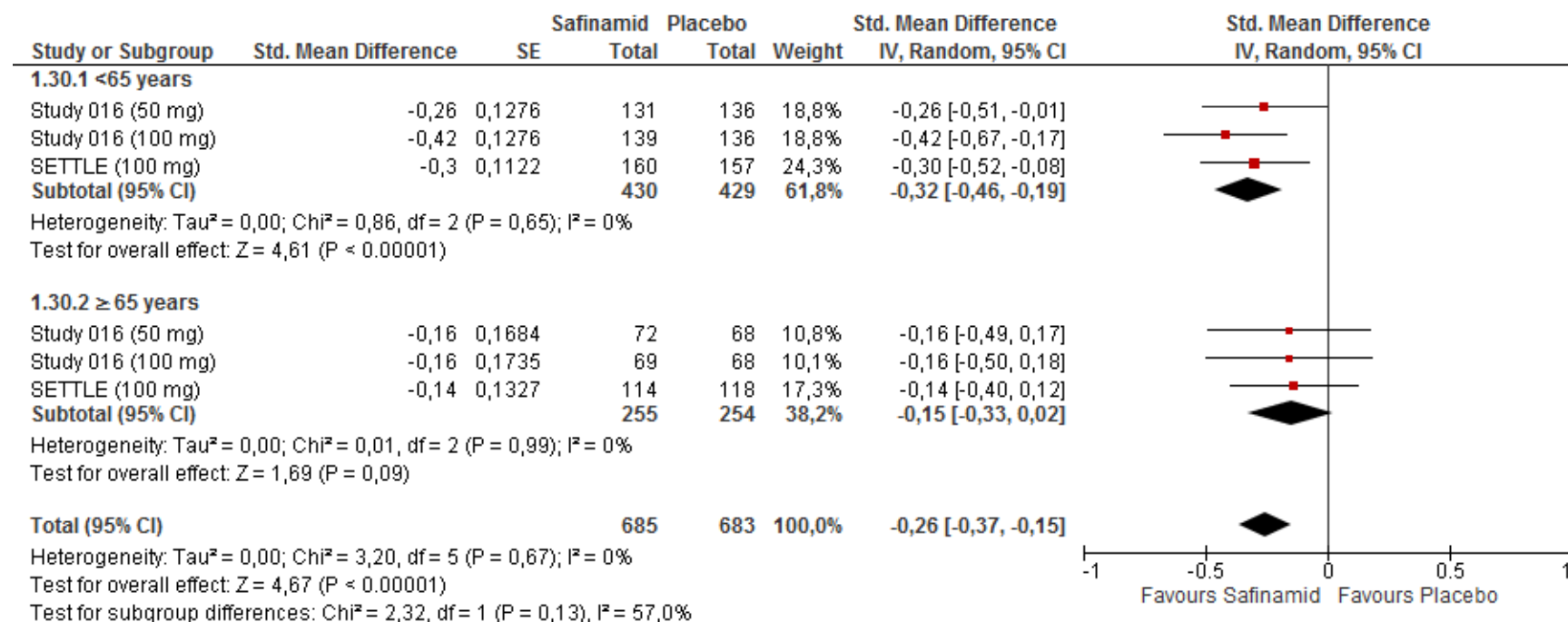


Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.8.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	20,03 (10,697)	14,54 (9,060)	-6,91 (6,455)	45	41	22,62 (10,815)	19,44 (9,706)	-5,18 (7,461)	-1,73 [-4,59; 1,12]	-0,24 [-0,69; 0,20]	0,23102
	H&Y>2	183	166	28,86 (12,532)	22,05 (11,944)	-6,85 (9,528)	177	163	30,29 (11,835)	24,53 (12,318)	-4,85 (9,540)	-2,00 [-3,77; -0,24]	-0,22 [-0,43; 0,01]	0,02606*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60750												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	24,10 (12,577)	18,16 (11,461)	-3,48 (8,181)	79	72	24,85 (11,449)	19,75 (10,812)	-3,44 (8,162)	-0,04 [-2,47; 2,39]	0,00 [-0,33; 0,32]	0,97318
	H&Y>2	143	139	29,05 (12,406)	24,27 (12,729)	-4,63 (10,294)	143	141	30,89 (11,817)	26,21 (13,010)	-2,97 (10,218)	-1,65 [-3,74; 0,43]	-0,16 [-0,40; 0,07]	0,11982
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53619												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	21,94 (10,887)	17,76 (9,352)	-4,94 (7,008)	45	41	22,62 (10,815)	19,44 (9,706)	-5,18 (7,461)	0,24 [-2,47; 2,95]	0,04 [-0,39; 0,46]	0,86069
	H&Y>2	175	163	30,10 (13,391)	22,32 (13,022)	-7,68 (9,424)	177	163	30,29 (11,835)	24,53 (12,318)	-4,85 (9,540)	-2,83 [-4,61; -1,05]	-0,30 [-0,52; -0,08]	0,00190*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60750												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	25,52 (13,850)	18,56 (13,445)	-6,24 (8,439)	79	72	24,85 (11,449)	19,75 (10,812)	-3,44 (8,162)	-2,80 [-5,17; -0,43]	-0,34 [-0,65; -0,02]	0,02101*
	H&Y>2	131	129	30,31 (12,572)	24,73 (11,705)	-5,08 (9,963)	143	141	30,89 (11,817)	26,21 (13,010)	-2,97 (10,218)	-2,11 [-4,25; 0,03]	-0,20 [-0,45; 0,03]	0,05316

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53619												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	17,66 (8,290)	14,73 (8,450)	-2,92 (7,989)	111	111	18,16 (9,692)	17,32 (9,696)	-0,65 (7,386)	-2,27 [-4,01; -0,53]	-0,30 [-0,57; -0,03]	0,01085*
	H&Y>2	171	171	25,03 (12,510)	21,30 (11,431)	-3,91 (7,894)	164	164	26,36 (13,358)	23,85 (12,347)	-2,33 (8,066)	-1,58 [-3,22; 0,05]	-0,20 [-0,41; 0,02]	0,05733
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57367												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

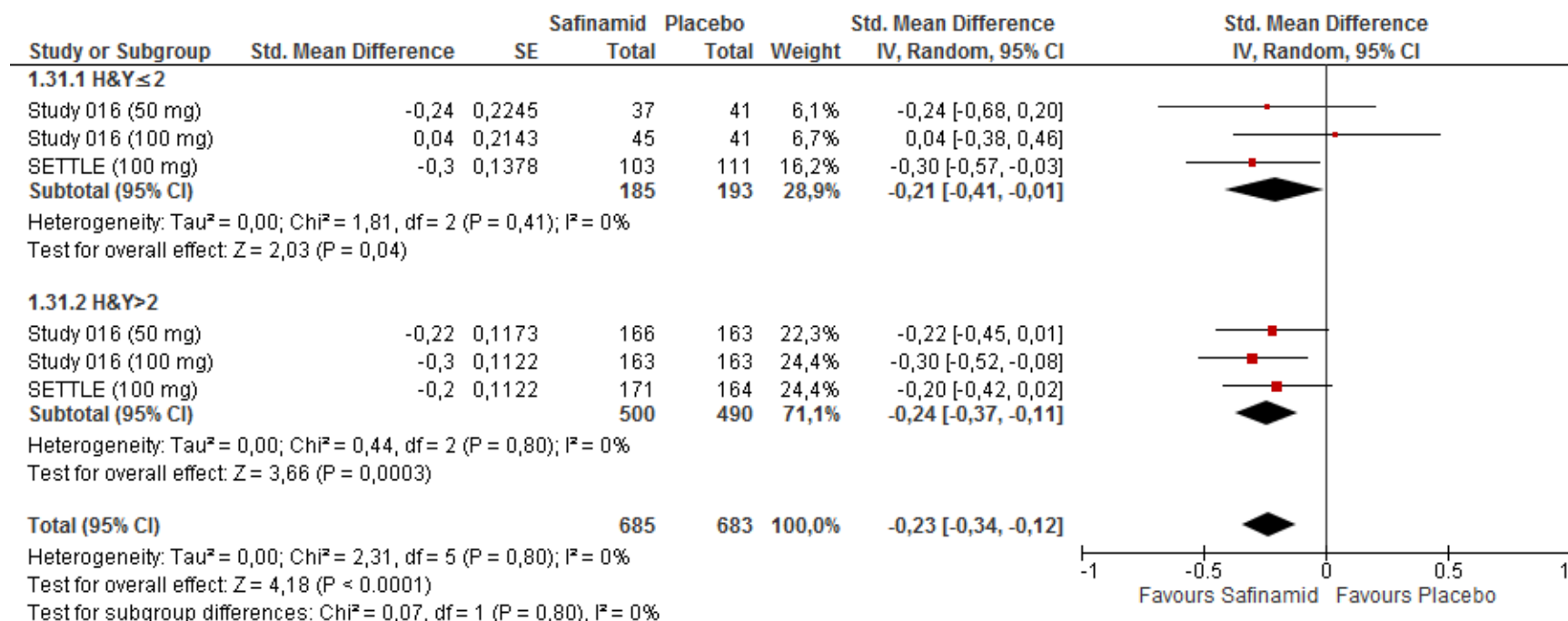


Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.8.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	26,47 (11,417)	19,63 (9,553)	-8,33 (8,345)	42	41	27,07 (10,946)	24,61 (11,129)	-3,84 (8,470)	-4,49 [-7,53; -1,45]	-0,54 [-0,98; -0,09]	0,00417*
	Asiatisch	180	163	27,47 (12,967)	20,94 (12,319)	-6,16 (8,414)	180	163	29,13 (12,248)	23,23 (12,217)	-5,07 (8,497)	-1,10 [-2,82; 0,63]	-0,12 [-0,35; 0,09]	0,21265
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19092												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	26,47 (11,417)	23,58 (10,827)	-3,63 (9,695)	42	41	27,07 (10,946)	28,27 (13,470)	0,19 (9,830)	-3,82 [-7,34; -0,29]	-0,40 [-0,83; 0,05]	0,03419*
	Asiatisch	180	172	27,47 (12,967)	21,84 (13,007)	-4,82 (8,736)	180	172	29,13 (12,248)	23,02 (12,287)	-4,30 (8,841)	-0,51 [-2,26; 1,23]	-0,06 [-0,27; 0,15]	0,56358
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21558												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	28,44 (13,699)	22,65 (12,039)	-6,89 (8,172)	42	41	27,07 (10,946)	24,61 (11,129)	-3,84 (8,470)	-3,05 [-6,09; -0,01]	-0,36 [-0,80; 0,06]	0,04945*
	Asiatisch	179	165	28,28 (13,236)	20,99 (12,560)	-7,28 (8,408)	180	163	29,13 (12,248)	23,23 (12,217)	-5,07 (8,497)	-2,21 [-3,92; -0,50]	-0,26 [-0,48; -0,04]	0,01156*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19092												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	28,44 (13,699)	25,60 (11,140)	-4,19 (9,484)	42	41	27,07 (10,946)	28,27 (13,470)	0,19 (9,830)	-4,38 [-7,91; -0,85]	-0,46 [-0,89; -0,02]	0,01547*
	Asiatisch	179	172	28,28 (13,236)	21,42 (13,035)	-5,92 (8,724)	180	172	29,13 (12,248)	23,02 (12,287)	-4,30 (8,841)	-1,62 [-3,36; 0,12]	-0,18 [-0,40; 0,03]	0,06863
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21558												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	23,22 (12,563)	20,54 (11,409)	-3,03 (7,835)	188	188	24,13 (13,199)	22,63 (11,980)	-1,59 (7,897)	-1,44 [-2,93; 0,05]	-0,18 [-0,39; 0,02]	0,05761
	Asiatisch	88	88	20,35 (9,489)	15,15 (8,819)	-5,38 (19,706)	85	85	20,32 (10,694)	17,82 (10,638)	-2,72 (20,401)	-2,65 [-4,71; -0,59]	-0,14 [-0,43; 0,17]	0,01186*
	Andere	3	3	19,33 (3,512)	22,67 (4,509)	-1,58 (6,068)	2	2	38,00 (19,799)	32,50 (7,778)	1,87 (6,488)	-3,46 [-31,95; 25,04]	-0,56 [-2,40; 1,29]	0,65376
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45638												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

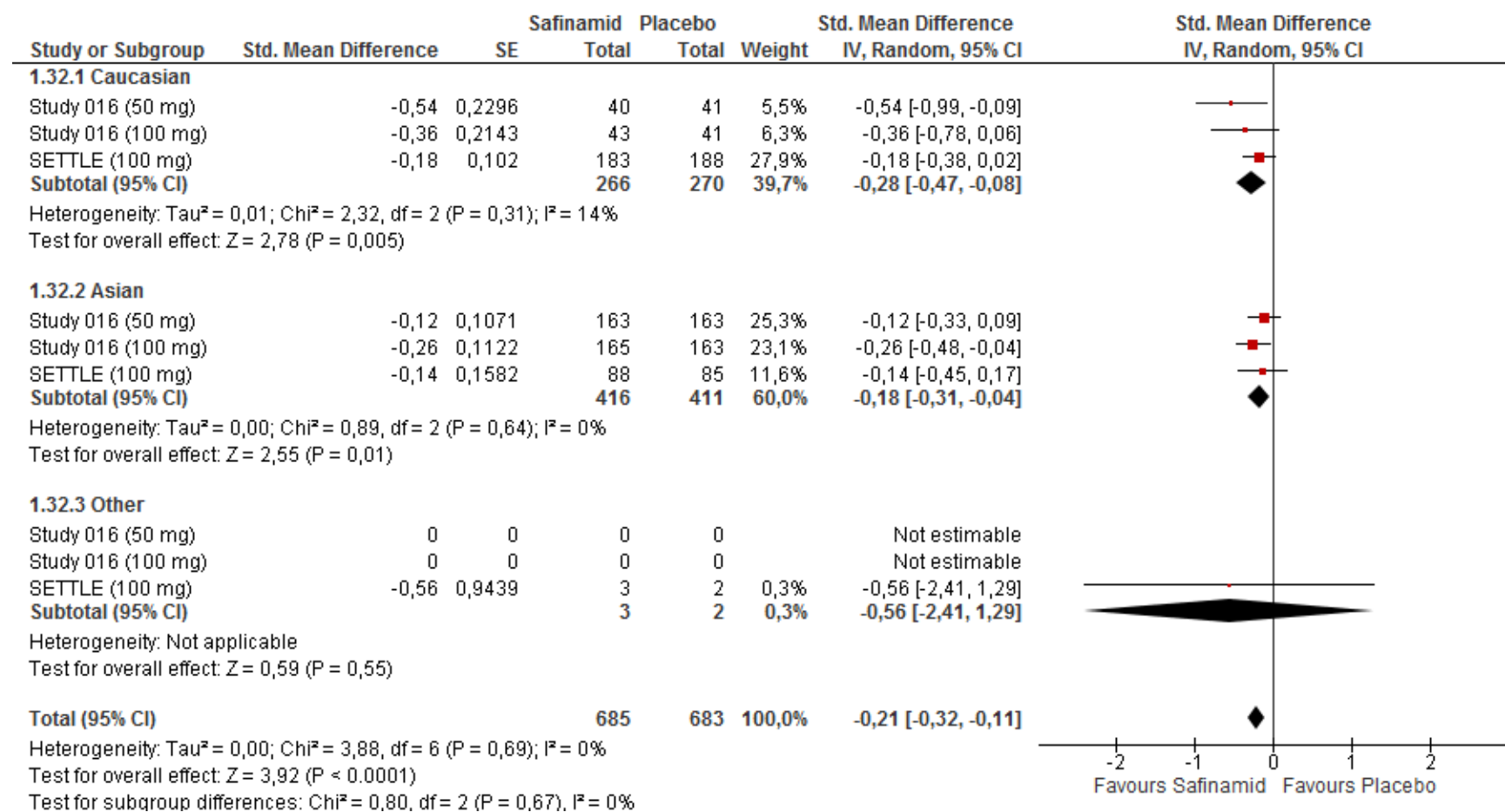


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.8.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit**

Hinsichtlich Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Krankheitsschwere für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für die Subgruppe Geschlecht zeigt der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,18843 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Männern mit 0,04967 bzw. 0,00382 signifikant ist. Der p-Wert von 0,10859 für die SETTLE Studie zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Frauen mit 0,00050 signifikant ist.

Für die Subgruppe Alter zeigt der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,05804 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da der p-Wert bei <65 Jahren mit 0,00336 bzw. 0,0060 signifikant ist.

Für die Subgruppe Ethnie zeigt der bei der Studie 016 aufgeführte p-Wert von 0,19092 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie, da der p-Wert bei Kaukasisch 0,00417 bzw. 0,04945 signifikant ist.

Für die übrigen Subgruppenanalysen liegt keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und den Subgruppen vor.

Für den Endpunkt Subgruppenanalysen zu Motorik wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass die SMD verwendet. Für die Subgruppe Alter zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ )

**4.3.1.3.2.9 Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) – RCT****4.3.1.3.2.9.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	5,34 (2,261)	4,54 (2,531)	-0,50 (2,096)	160	145	5,40 (2,786)	4,86 (2,768)	-0,23 (2,124)	-0,28 [-0,70;0,15]	-0,14 [-0,36;0,10]	0,20307
	Weiblich	66	61	6,23 (2,642)	5,43 (2,526)	-0,42 (2,350)	62	59	6,26 (2,716)	5,97 (2,983)	-0,44 (2,262)	0,02 [-0,77;0,81]	0,00 [-0,35;0,37]	0,95835
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93946												
Studie 018	Männlich	157	150	5,34 (2,261)	4,74 (2,456)	-0,42 (2,039)	160	152	5,40 (2,786)	4,93 (2,754)	-0,21 (2,056)	-0,22 [-0,62;0,18]	-0,10 [-0,33;0,12]	0,28902
	Weiblich	66	62	6,23 (2,642)	5,92 (3,015)	0,45 (2,463)	62	61	6,26 (2,716)	5,93 (3,103)	-0,45 (2,408)	0,90 [0,08;1,72]	0,36 [0,01;0,73]	0,03164*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19182												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	151	5,48 (2,621)	4,42 (2,622)	-0,84 (2,117)	160	145	5,40 (2,786)	4,86 (2,768)	-0,23 (2,124)	-0,61 [-1,03;-0,20]	-0,30 [-0,52;-0,06]	0,00417*
	Weiblich	61	57	5,82 (2,843)	4,96 (2,796)	-0,76 (2,245)	62	59	6,26 (2,716)	5,97 (2,983)	-0,44 (2,262)	-0,31 [-1,11;0,48]	-0,14 [-0,50;0,22]	0,43316
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93946												
Studie 018	Männlich	163	157	5,48 (2,621)	4,45 (2,533)	-0,78 (2,041)	160	152	5,40 (2,786)	4,93 (2,754)	-0,21 (2,056)	-0,57 [-0,97;-0,18]	-0,28 [-0,50;-0,06]	0,00469*

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

	Weiblich	61	58	5,82 (2,843)	5,36 (3,259)	-0,54 (2,378)	62	61	6,26 (2,716)	5,93 (3,103)	-0,45 (2,408)	-0,09 [-0,91;0,73]	-0,04 [-0,40;0,32]	0,82836
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19182												
SETTLE	Männlich	171	171	2,13 (2,144)	2,13 (2,113)	-0,04 (1,612)	163	163	1,97 (1,980)	1,86 (1,859)	-0,20 (1,567)	0,15 [-0,16;0,47]	0,10 [-0,12;0,31]	0,33616
	Weiblich	103	103	2,27 (2,095)	2,50 (2,257)	0,07 (1,628)	112	112	2,64 (2,258)	2,31 (2,058)	-0,42 (1,691)	0,49 [0,06;0,92]	0,30 [0,02;0,56]	0,02614*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,23041												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

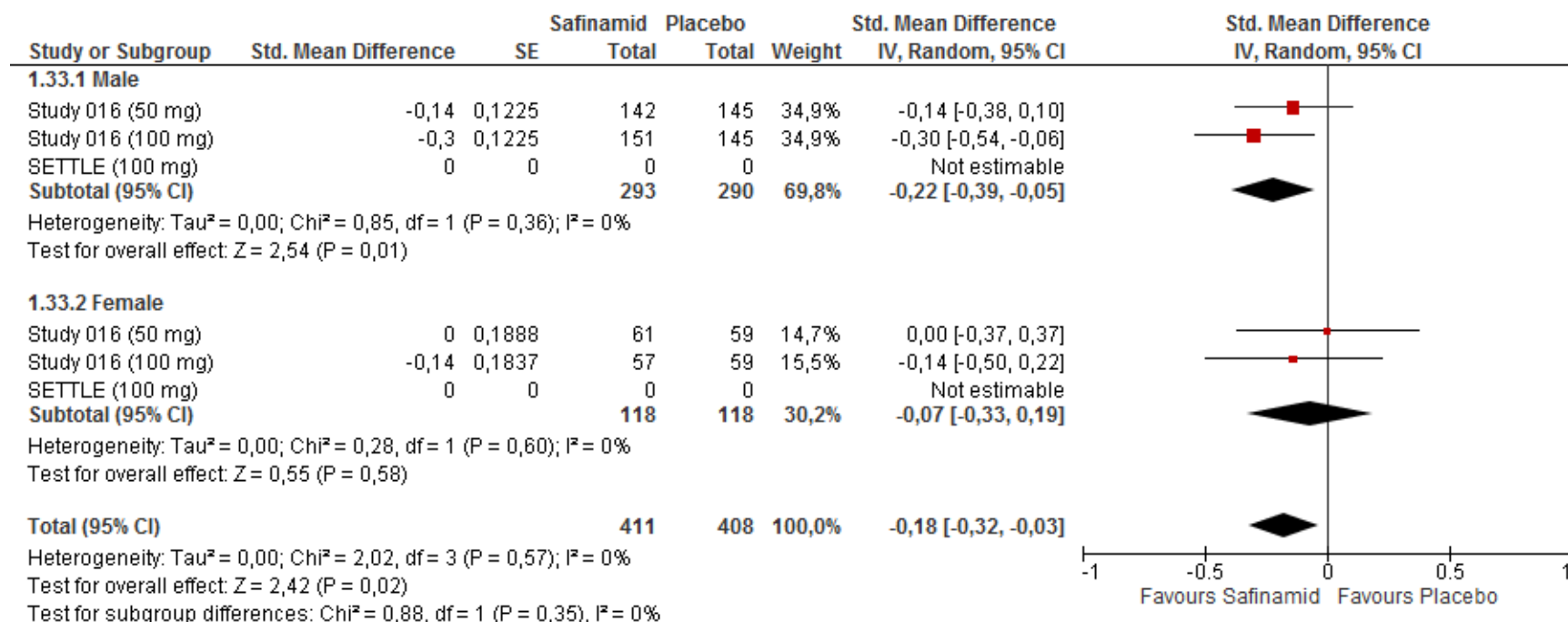


Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.9.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	5,63 (2,472)	4,66 (2,413)	-0,68 (2,119)	150	136	5,79 (2,763)	5,39 (2,894)	-0,22 (2,080)	-0,46 [-0,91; -0,01]	-0,22 [-0,46; 0,02]	0,04698*
	≥65 Jahre	78	72	5,55 (2,300)	5,06 (2,798)	-0,41 (2,216)	72	68	5,33 (2,833)	4,76 (2,792)	-0,51 (2,191)	0,10 [-0,59; 0,79]	0,04 [-0,29; 0,38]	0,77467
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,28697												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	5,64 (2,462)	4,99 (2,544)	-0,42 (2,338)	139	133	5,78 (2,766)	5,49 (3,064)	-0,02 (2,313)	-0,40 [-0,88; 0,09]	-0,18 [-0,41; 0,07]	0,10841
	≥65 Jahre	81	76	5,54 (2,324)	5,26 (2,914)	-0,19 (2,208)	83	80	5,40 (2,824)	4,78 (2,521)	-0,58 (2,195)	0,40 [-0,25; 1,04]	0,18 [-0,14; 0,49]	0,22570
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,12528												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	139	5,72 (2,800)	4,55 (2,751)	-0,96 (2,067)	150	136	5,79 (2,763)	5,39 (2,894)	-0,22 (2,080)	-0,74 [-1,19; -0,29]	-0,36 [-0,60; -0,12]	0,00137*
	≥65 Jahre	75	69	5,29 (2,420)	4,62 (2,533)	-0,70 (2,265)	72	68	5,33 (2,833)	4,76 (2,792)	-0,51 (2,191)	-0,19 [-0,89; 0,51]	-0,08 [-0,42; 0,25]	0,59202
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,28697												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	5,74 (2,830)	4,79 (2,752)	-0,75 (2,238)	139	133	5,78 (2,766)	5,49 (3,064)	-0,02 (2,313)	-0,73 [-1,22; -0,24]	-0,32 [-0,56; -0,08]	0,00383*
	≥65 Jahre	82	79	5,29 (2,391)	4,52 (2,810)	-0,73 (2,215)	83	80	5,40 (2,824)	4,78 (2,521)	-0,58 (2,195)	-0,15 [-0,78; 0,48]	-0,06 [-0,38; 0,24]	0,64869

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,12528												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	2,42 (2,329)	2,41 (2,230)	-0,08 (1,708)	157	157	2,34 (2,252)	2,16 (2,062)	-0,31 (1,760)	0,22 [-0,12;0,57]	0,12 [-0,09;0,35]	0,20831
	≥65 Jahre	114	114	1,85 (1,749)	2,06 (2,079)	0,17 (1,508)	118	118	2,11 (1,928)	1,89 (1,792)	-0,16 (1,497)	0,33 [-0,03;0,70]	0,22 [-0,04;0,48]	0,07427
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68044												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

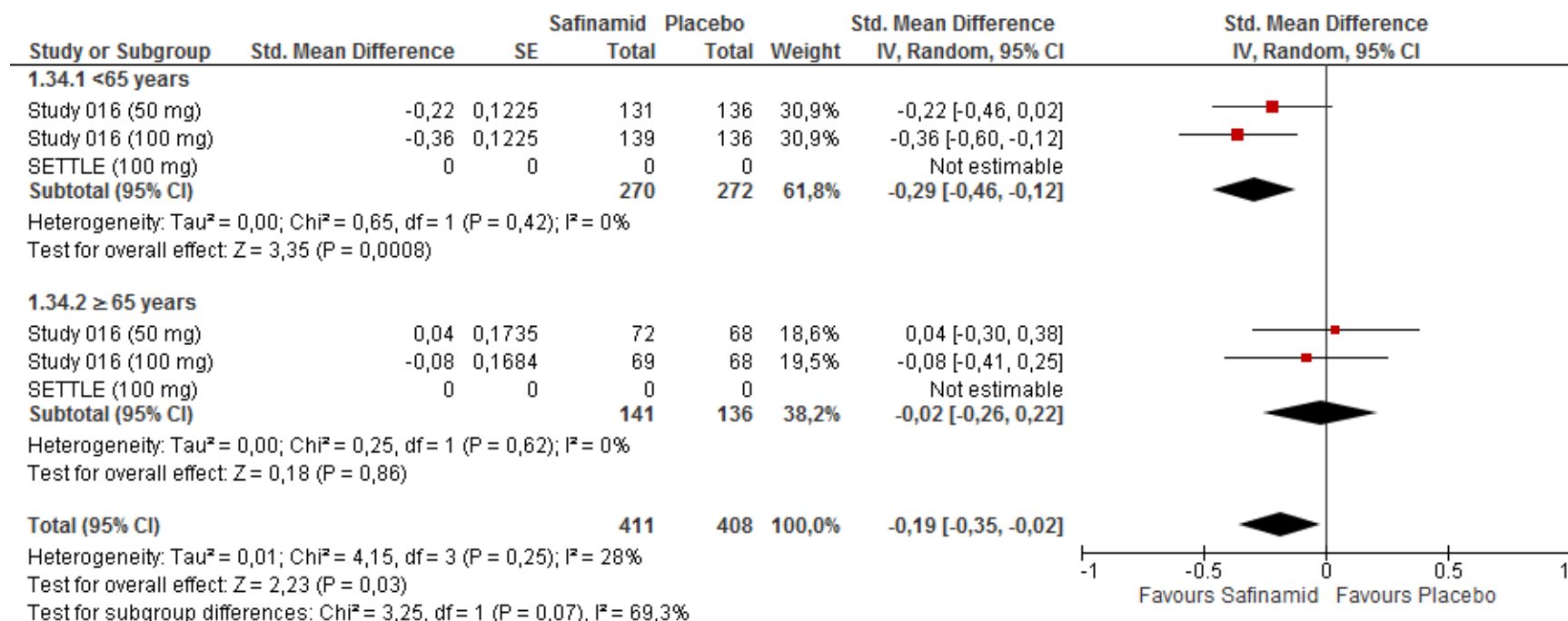


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.9.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	4,65 (2,082)	4,14 (2,070)	-0,72 (1,840)	45	41	5,02 (2,607)	4,59 (2,549)	-0,28 (2,132)	-0,43 [-1,25;0,38]	-0,22 [-0,66;0,23]	0,29085
	H&Y>2	183	166	5,81 (2,429)	4,95 (2,635)	-0,48 (2,184)	177	163	5,80 (2,817)	5,33 (2,931)	-0,17 (2,188)	-0,31 [-0,71;0,10]	-0,14 [-0,36;0,08]	0,13359
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,71689												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	5,50 (2,429)	4,68 (2,356)	-0,16 (2,147)	79	72	5,32 (2,831)	4,85 (2,876)	-0,21 (2,136)	0,05 [-0,58;0,69]	0,02 [-0,30;0,35]	0,86542
	H&Y>2	143	139	5,66 (2,403)	5,29 (2,819)	-0,28 (2,376)	143	141	5,82 (2,757)	5,41 (2,884)	-0,25 (2,353)	-0,02 [-0,50;0,45]	-0,02 [-0,24;0,22]	0,91832
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,86318												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	4,53 (2,292)	3,78 (2,334)	-0,76 (1,983)	45	41	5,02 (2,607)	4,59 (2,549)	-0,28 (2,132)	-0,47 [-1,25;0,30]	-0,24 [-0,66;0,19]	0,22787
	H&Y>2	175	163	5,87 (2,714)	4,79 (2,727)	-0,82 (2,165)	177	163	5,80 (2,817)	5,33 (2,931)	-0,17 (2,188)	-0,65 [-1,06;-0,24]	-0,30 [-0,52;-0,08]	0,00191*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,71689												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	5,23 (2,671)	4,27 (2,746)	-0,75 (2,166)	79	72	5,32 (2,831)	4,85 (2,876)	-0,21 (2,136)	-0,53 [-1,15;0,08]	-0,24 [-0,56;0,07]	0,08999
	H&Y>2	131	129	5,82 (2,670)	4,98 (2,760)	-0,65 (2,310)	143	141	5,82 (2,757)	5,41 (2,884)	-0,25 (2,353)	-0,40 [-0,89;0,09]	-0,18 [-0,41;0,07]	0,10933



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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,86318												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	1,84 (1,806)	1,81 (2,010)	0,00 (1,780)	111	111	1,72 (1,755)	1,78 (1,757)	0,04 (1,645)	-0,04 [-0,43;0,35]	-0,02 [-0,29;0,24]	0,82175
	H&Y>2	171	171	2,39 (2,273)	2,54 (2,223)	0,03 (1,623)	164	164	2,59 (2,272)	2,23 (2,058)	-0,45 (1,654)	0,47 [0,14;0,81]	0,28 [0,07;0,51]	0,00575*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04041												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

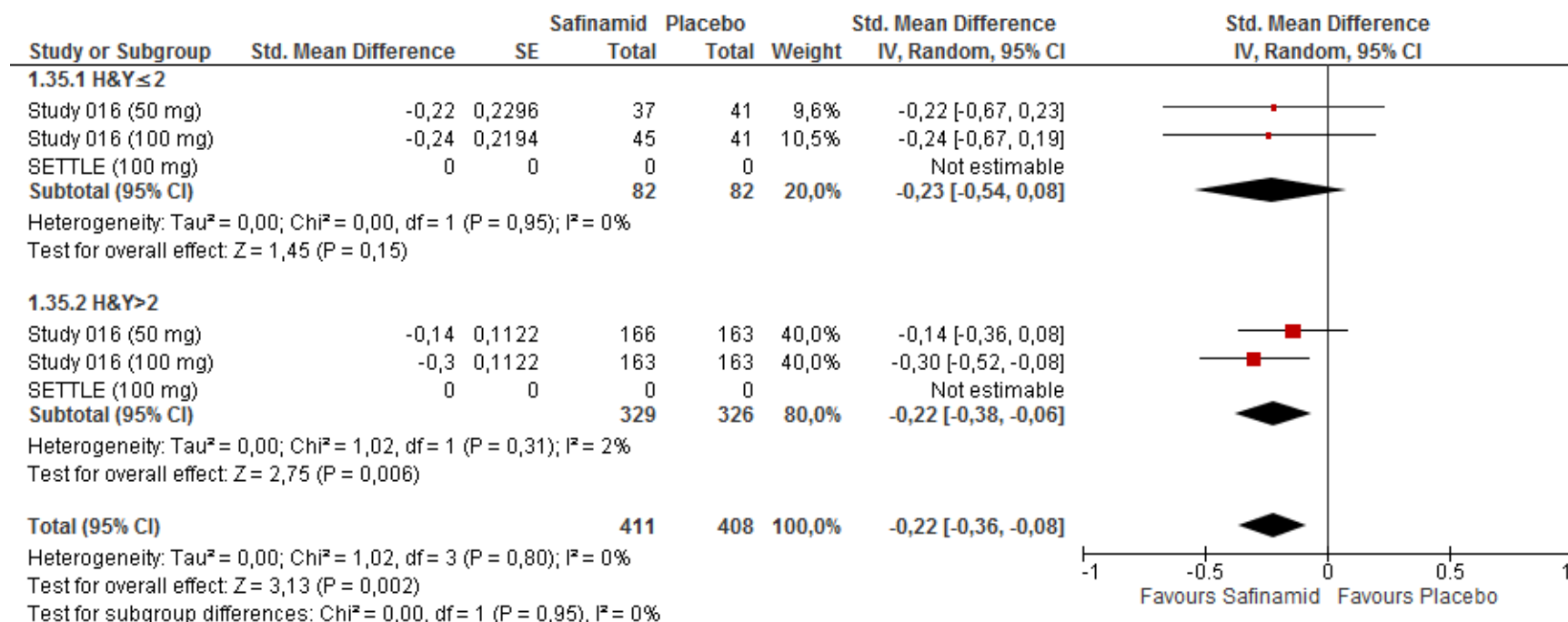


Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.9.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	6,35 (2,359)	5,30 (2,729)	-0,56 (1,914)	42	41	6,26 (2,697)	6,15 (3,021)	0,13 (1,945)	-0,69 [-1,39;0,00]	-0,36 [-0,80;0,08]	0,05154
	Asiatisch	180	163	5,43 (2,392)	4,68 (2,506)	-0,61 (2,015)	180	163	5,49 (2,796)	4,94 (2,786)	-0,44 (2,029)	-0,18 [-0,59;0,24]	-0,08 [-0,30;0,13]	0,40393
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,46367												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	6,35 (2,359)	5,73 (2,660)	-0,20 (2,061)	42	41	6,26 (2,697)	6,46 (2,570)	0,28 (2,098)	-0,48 [-1,24;0,27]	-0,24 [-0,67;0,21]	0,20675
	Asiatisch	180	172	5,43 (2,392)	4,94 (2,669)	-0,36 (2,132)	180	172	5,49 (2,796)	4,92 (2,886)	-0,35 (2,149)	-0,01 [-0,43;0,42]	0,00 [-0,21;0,21]	0,97388
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42480												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	5,44 (2,528)	4,63 (2,351)	-0,70 (1,878)	42	41	6,26 (2,697)	6,15 (3,021)	0,13 (1,945)	-0,84 [-1,54;-0,13]	-0,44 [-0,87;0,00]	0,02002*
	Asiatisch	179	165	5,61 (2,724)	4,56 (2,759)	-0,93 (2,015)	180	163	5,49 (2,796)	4,94 (2,786)	-0,44 (2,029)	-0,50 [-0,91;-0,08]	-0,24 [-0,46;-0,03]	0,01811*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,46367												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	5,44 (2,528)	4,84 (2,645)	-0,72 (2,026)	42	41	6,26 (2,697)	6,46 (2,570)	0,28 (2,098)	-1,00 [-1,76; -0,25]	-0,48 [-0,92; -0,05]	0,00989*
	Asiatisch	179	172	5,61 (2,724)	4,66 (2,806)	-0,77 (2,131)	180	172	5,49 (2,796)	4,92 (2,886)	-0,35 (2,149)	-0,42 [-0,84; 0,01]	-0,20 [-0,41; 0,02]	0,05409
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42480												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	2,35 (2,108)	2,35 (2,206)	-0,13 (1,640)	188	188	2,43 (2,156)	2,16 (1,966)	-0,37 (1,647)	0,24 [-0,07; 0,55]	0,14 [-0,06; 0,35]	0,12902
	Asiatisch	88	88	1,86 (2,145)	2,13 (2,122)	1,14 (4,304)	85	85	1,87 (1,999)	1,81 (1,918)	0,87 (4,456)	0,27 [-0,18; 0,72]	0,06 [-0,24; 0,36]	0,23978
	Andere	3	3	1,33 (1,528)	1,33 (1,528)	0,10 (1,471)	2	2	0,50 (0,707)	1,00 (1,414)	0,35 (1,493)	-0,26 [-6,29; 5,78]	-0,18 [-1,97; 1,62]	0,87097
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93876												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

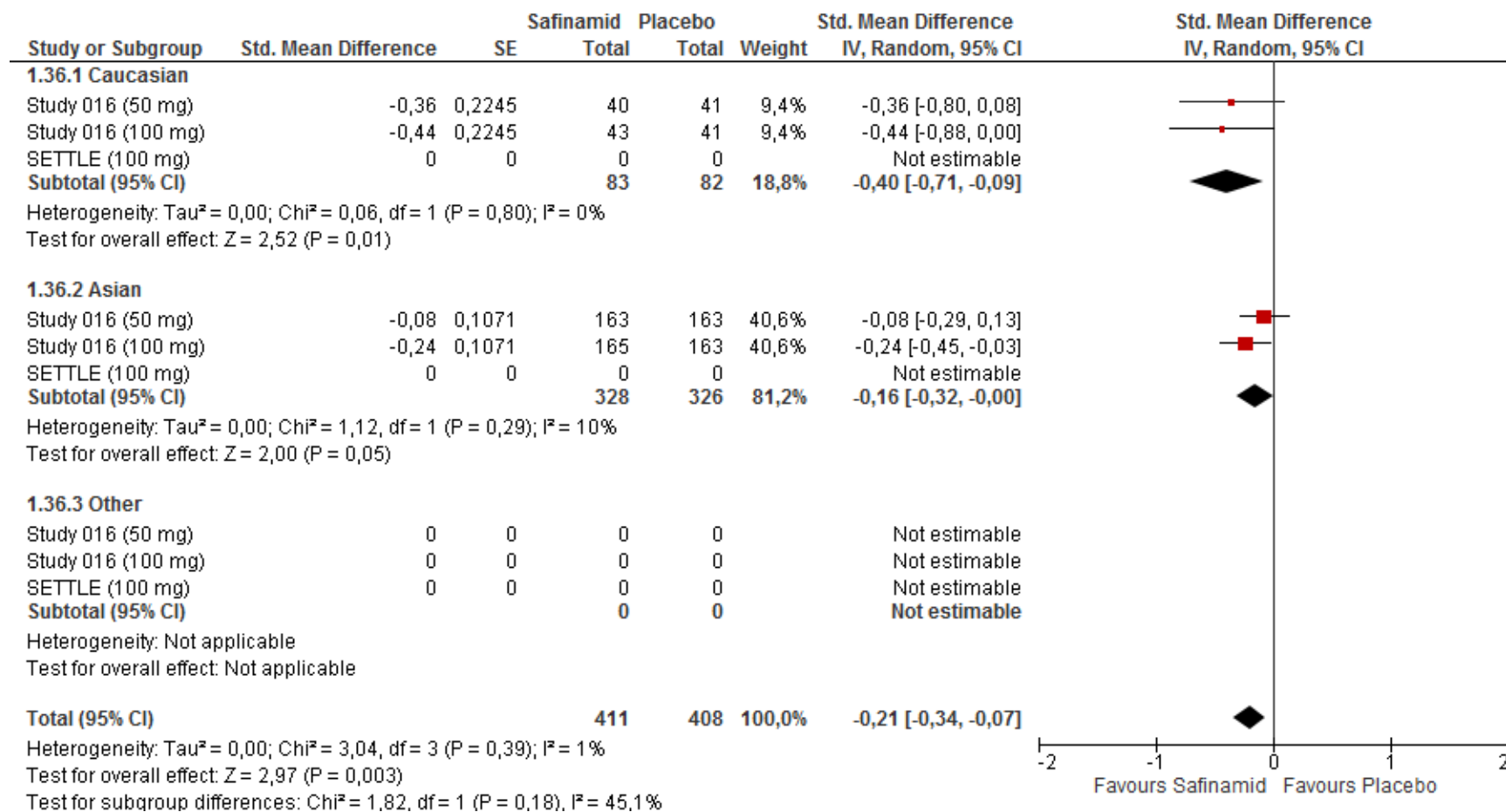


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.9.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)**

Hinsichtlich Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) während der „on“-Zeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für die Subgruppe Geschlecht zeigt der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,19182 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Frauen mit Safinamid 50 mg/Tag mit 0,03164 bzw. Safinamid 100 mg/Tag 0,00469 statistisch signifikant ist.

Für die Subgruppe Alter zeigt der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,12528 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei Gabe von Safinamid 100 mg/Tag bei den <65 Jahren der p-Wert mit 0,00383 statistisch signifikant ist.

Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigt der bei der SETTLE Studie aufgeführte p-Wert von 0,04041 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie, da bei H&Y>2 der p-Wert 0,00575 statistisch signifikant ist.

Für die übrigen Subgruppenanalysen liegt keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und den Subgruppen vor.

Für den Endpunkt Subgruppenanalysen zu Komplikationen der Behandlung wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppen Alter und Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.10 UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV) – RCT****4.3.1.3.2.10.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	45,03 (19,229)	34,51 (18,925)	-9,55 (13,436)	160	145	48,15 (18,260)	39,63 (18,757)	-6,74 (13,618)	-2,81 [-5,56; 0,07]	-0,20 [-0,44; 0,02]	0,04467*
	Weiblich	66	61	50,05 (18,414)	41,00 (17,123)	-7,87 (14,312)	62	59	49,94 (17,596)	42,93 (19,126)	-7,50 (13,775)	-0,37 [-5,18; 4,45]	-0,02 [-0,38; 0,33]	0,88061
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63108												
Studie 018	Männlich	157	150	45,03 (19,229)	37,26 (19,775)	-6,42 (14,464)	160	152	48,15 (18,260)	41,80 (21,006)	-3,46 (14,600)	-2,97 [-5,82; 0,11]	-0,20 [-0,43; 0,02]	0,04157*
	Weiblich	66	62	50,05 (18,414)	43,56 (20,717)	-2,96 (15,535)	62	61	49,94 (17,596)	43,44 (19,724)	-5,54 (15,177)	2,58 [-2,57; 7,74]	0,16 [-0,19; 0,52]	0,32348
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21647												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	151	47,16 (18,965)	35,89 (19,181)	-11,22 (13,542)	160	145	48,15 (18,260)	39,63 (18,757)	-6,74 (13,618)	-4,49 [-7,18; -1,80]	-0,34 [-0,56; -0,10]	0,00113*
	Weiblich	61	57	50,36 (21,233)	39,46 (20,688)	-9,74 (13,688)	62	59	49,94 (17,596)	42,93 (19,126)	-7,50 (13,775)	-2,24 [-7,07; 2,59]	-0,16 [-0,53; 0,20]	0,36060
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63108												
Studie 018	Männlich	163	157	47,16 (18,965)	37,08 (20,354)	-8,47 (14,451)	160	152	48,15 (18,260)	41,80 (21,006)	-3,46 (14,600)	-5,01 [-7,83; -2,20]	-0,34 [-0,57; -0,12]	0,00051*

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

	Weiblich	61	58	50,36 (21,233)	43,09 (20,391)	-7,29 (15,034)	62	61	49,94 (17,596)	43,44 (19,724)	-5,54 (15,177)	-1,75 [-6,92; 3,42]	-0,12 [-0,48; 0,24]	0,50435
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21647												
SETTLE	Männlich	171	0	n.b.	n.b.	n.b.	163	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Weiblich	103	0	n.b.	n.b.	n.b.	112	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



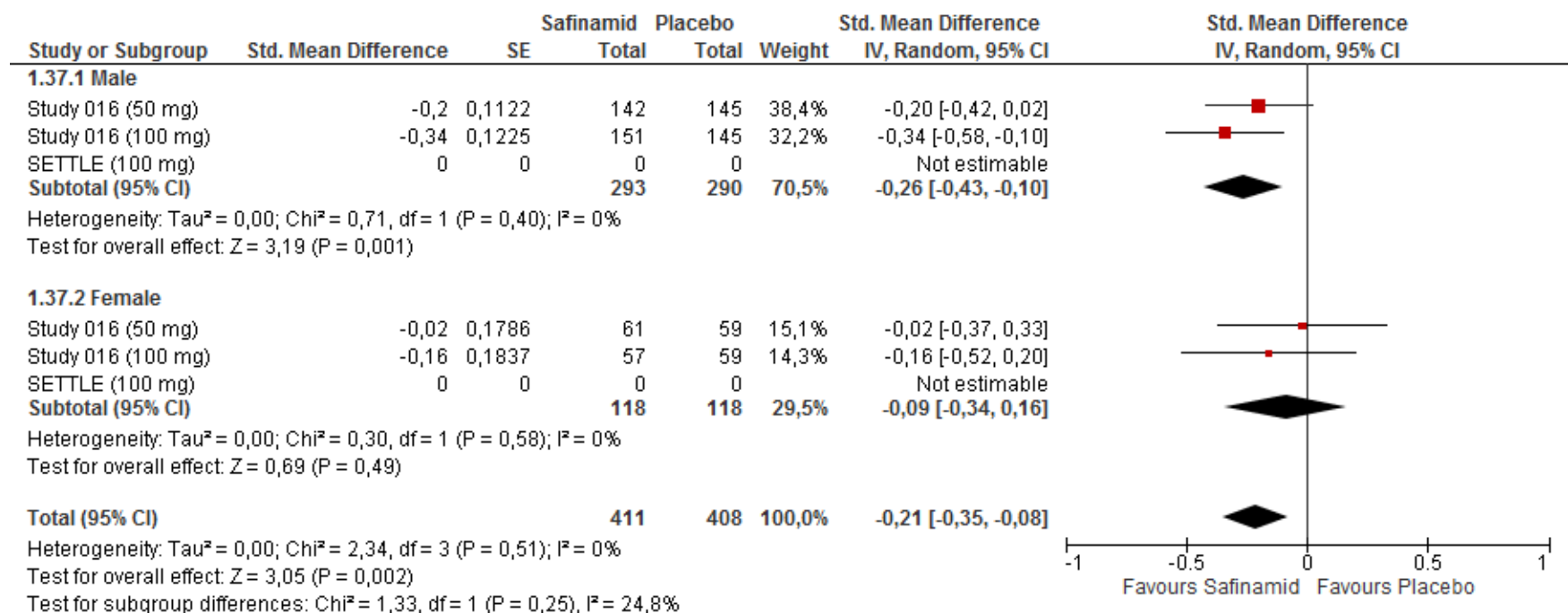


Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.10.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	45,65 (18,760)	33,61 (17,809)	-10,05 (12,381)	150	136	48,31 (18,215)	39,72 (17,806)	-6,95 (12,195)	-3,11 [-5,75; -0,46]	-0,26 [-0,49; -0,01]	0,02147*
	≥65 Jahre	78	72	48,12 (19,707)	41,64 (19,014)	-9,06 (15,244)	72	68	49,35 (17,825)	42,31 (20,888)	-7,19 (15,081)	-1,87 [-6,60; 2,86]	-0,12 [-0,45; 0,21]	0,43702
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58157												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	45,80 (18,824)	35,54 (18,963)	-7,11 (13,657)	139	133	48,38 (18,526)	41,47 (20,993)	-2,91 (13,567)	-4,19 [-7,04; -1,35]	-0,30 [-0,55; -0,07]	0,00400*
	≥65 Jahre	81	76	47,77 (19,599)	45,47 (20,925)	-5,09 (15,760)	83	80	49,10 (17,340)	43,61 (20,026)	-6,09 (15,671)	1,01 [-3,57; 5,59]	0,06 [-0,25; 0,38]	0,66441
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10052												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	139	45,79 (19,802)	33,59 (18,442)	-12,11 (12,069)	150	136	48,31 (18,215)	39,72 (17,806)	-6,95 (12,195)	-5,17 [-7,81; -2,52]	-0,42 [-0,66; -0,19]	0,00014*
	≥65 Jahre	75	69	52,49 (18,561)	43,46 (20,383)	-10,00 (15,642)	72	68	49,35 (17,825)	42,31 (20,888)	-7,19 (15,081)	-2,81 [-7,63; 2,00]	-0,18 [-0,52; 0,15]	0,25000
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58157												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	45,36 (19,523)	35,77 (20,159)	-8,16 (13,078)	139	133	48,38 (18,526)	41,47 (20,993)	-2,91 (13,567)	-5,25 [-8,14; -2,36]	-0,40 [-0,64; -0,15]	0,00041*
	≥65 Jahre	82	79	52,66 (19,006)	43,73 (20,202)	-8,97 (15,920)	83	80	49,10 (17,340)	43,61 (20,026)	-6,09 (15,671)	-2,87 [-7,40; 1,65]	-0,18 [-0,49; 0,13]	0,21197

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10052												
SETTLE	<65 Jahre	160	0	n.b.	n.b.	n.b.	157	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	≥65 Jahre	114	0	n.b.	n.b.	n.b.	118	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

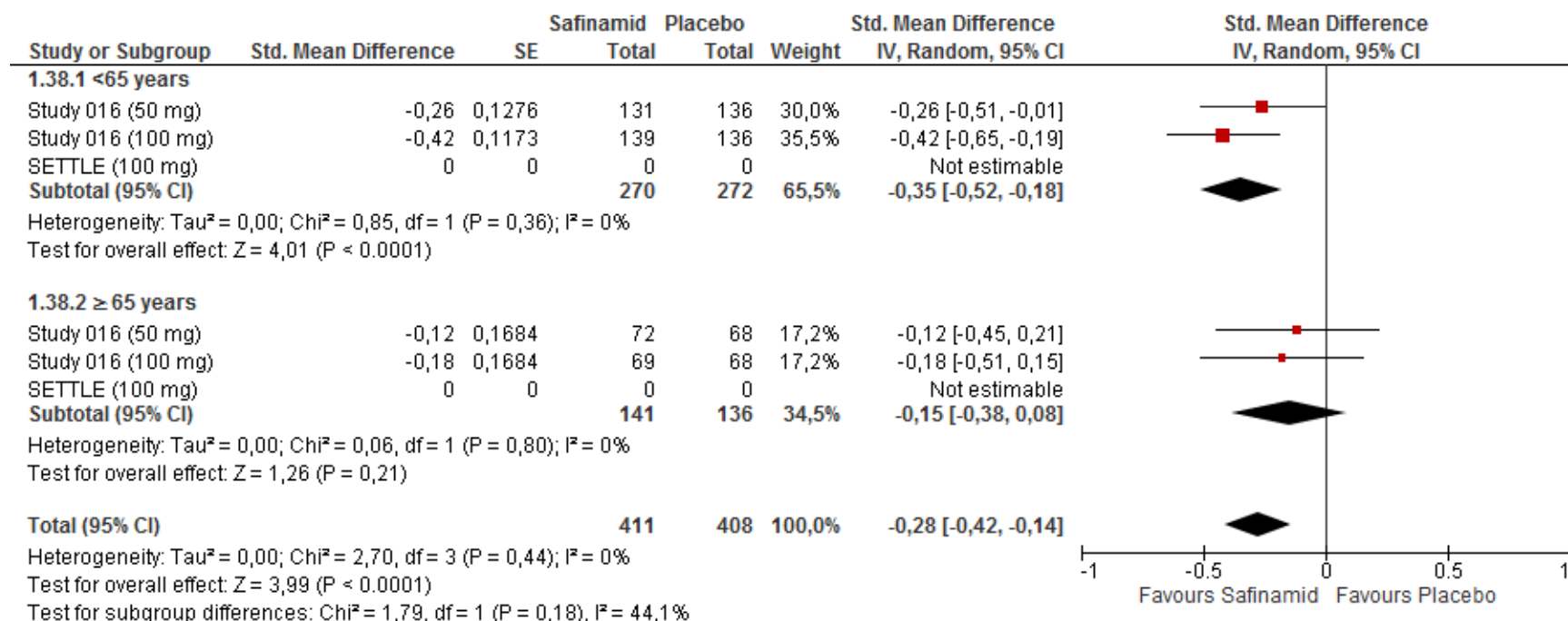


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.10.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	34,13 (15,743)	26,19 (14,175)	-10,02 (9,547)	45	41	38,67 (16,223)	34,12 (14,772)	-6,08 (10,944)	-3,94 [-8,14; 0,27]	-0,38 [-0,83; 0,07]	0,06614
	H&Y>2	183	166	49,22 (18,715)	38,75 (18,731)	-9,85 (14,291)	177	163	51,19 (17,652)	42,21 (19,479)	-7,15 (14,320)	-2,70 [-5,34; -0,05]	-0,18 [-0,41; 0,03]	0,04574*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60452												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	41,64 (18,918)	32,51 (18,561)	-5,02 (12,231)	79	72	43,04 (17,813)	35,32 (18,962)	-4,88 (12,232)	-0,14 [-3,78; 3,50]	-0,02 [-0,34; 0,31]	0,93921
	H&Y>2	143	139	49,24 (18,700)	42,57 (20,242)	-6,47 (15,990)	143	141	51,75 (17,489)	45,82 (20,581)	-3,54 (15,885)	-2,93 [-6,16; 0,31]	-0,18 [-0,42; 0,05]	0,07599
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42963												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	37,20 (16,158)	30,84 (12,947)	-6,93 (10,265)	45	41	38,67 (16,223)	34,12 (14,772)	-6,08 (10,944)	-0,84 [-4,82; 3,14]	-0,08 [-0,50; 0,34]	0,67455
	H&Y>2	175	163	51,06 (19,459)	38,53 (20,820)	-11,86 (14,137)	177	163	51,19 (17,652)	42,21 (19,479)	-7,15 (14,320)	-4,71 [-7,38; -2,04]	-0,34 [-0,55; -0,11]	0,00058*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60452												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	43,61 (20,611)	32,53 (21,403)	-9,86 (12,615)	79	72	43,04 (17,813)	35,32 (18,962)	-4,88 (12,232)	-4,98 [-8,52; -1,44]	-0,40 [-0,72; -0,08]	0,00606*
	H&Y>2	131	129	51,17 (18,310)	42,81 (18,850)	-7,66 (15,485)	143	141	51,75 (17,489)	45,82 (20,581)	-3,54 (15,885)	-4,12 [-7,43; -0,80]	-0,26 [-0,50; -0,02]	0,01507*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42963												
SETTLE	H&Y≤2	103	0	n.b.	n.b.	n.b.	111	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	H&Y>2	171	0	n.b.	n.b.	n.b.	164	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

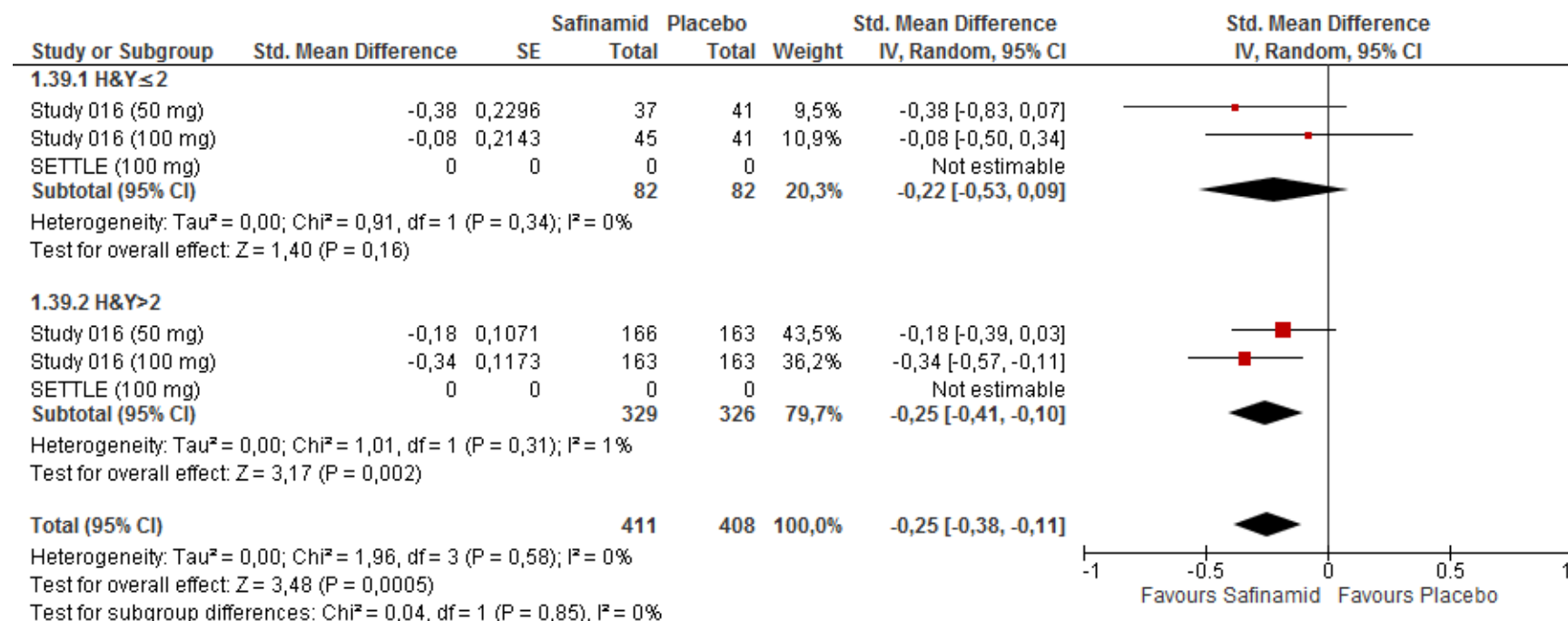


Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.10.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	47,70 (17,343)	37,78 (16,187)	-10,75 (12,467)	42	41	47,45 (15,089)	43,85 (17,007)	-4,65 (12,661)	-6,10 [-10,66;-1,54]	-0,48 [-0,93;-0,04]	0,00925*
	Asiatisch	180	163	46,23 (19,517)	36,13 (19,179)	-9,44 (12,635)	180	163	48,93 (18,706)	39,76 (19,280)	-7,82 (12,765)	-1,62 [-4,21;0,97]	-0,12 [-0,34;0,09]	0,22043
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,30575												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	47,70 (17,343)	43,98 (18,004)	-4,24 (15,117)	42	41	47,45 (15,089)	50,90 (20,492)	1,83 (15,351)	-6,07 [-11,60;-0,54]	-0,40 [-0,84;0,04]	0,03176*
	Asiatisch	180	172	46,23 (19,517)	37,97 (20,574)	-6,90 (13,370)	180	172	48,93 (18,706)	40,22 (20,161)	-5,87 (13,534)	-1,03 [-3,70;1,65]	-0,08 [-0,29;0,14]	0,45026
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20192												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	48,02 (19,605)	38,84 (18,875)	-10,10 (12,254)	42	41	47,45 (15,089)	43,85 (17,007)	-4,65 (12,661)	-5,45 [-10,01;-0,90]	-0,44 [-0,87;0,00]	0,01934*
	Asiatisch	179	165	48,03 (19,669)	36,35 (19,833)	-11,50 (12,642)	180	163	48,93 (18,706)	39,76 (19,280)	-7,82 (12,765)	-3,68 [-6,25;-1,11]	-0,28 [-0,51;-0,07]	0,00512*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,30575												



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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	48,02 (19,605)	44,12 (18,373)	-6,10 (14,864)	42	41	47,45 (15,089)	50,90 (20,492)	1,83 (15,351)	-7,93 [-13,45;-2,41]	-0,52 [-0,96;-0,09]	0,00530*
	Asiatisch	179	172	48,03 (19,669)	37,34 (20,817)	-9,11 (13,371)	180	172	48,93 (18,706)	40,22 (20,161)	-5,87 (13,534)	-3,25 [-5,91;-0,58]	-0,24 [-0,45;-0,03]	0,01697*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20192												
SETTLE	Kaukasisch	183	0	n.b.	n.b.	n.b.	188	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Asiatisch	88	0	n.b.	n.b.	n.b.	85	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	Andere	3	0	n.b.	n.b.	n.b.	2	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	n.b.												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus                      Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>														

*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.*

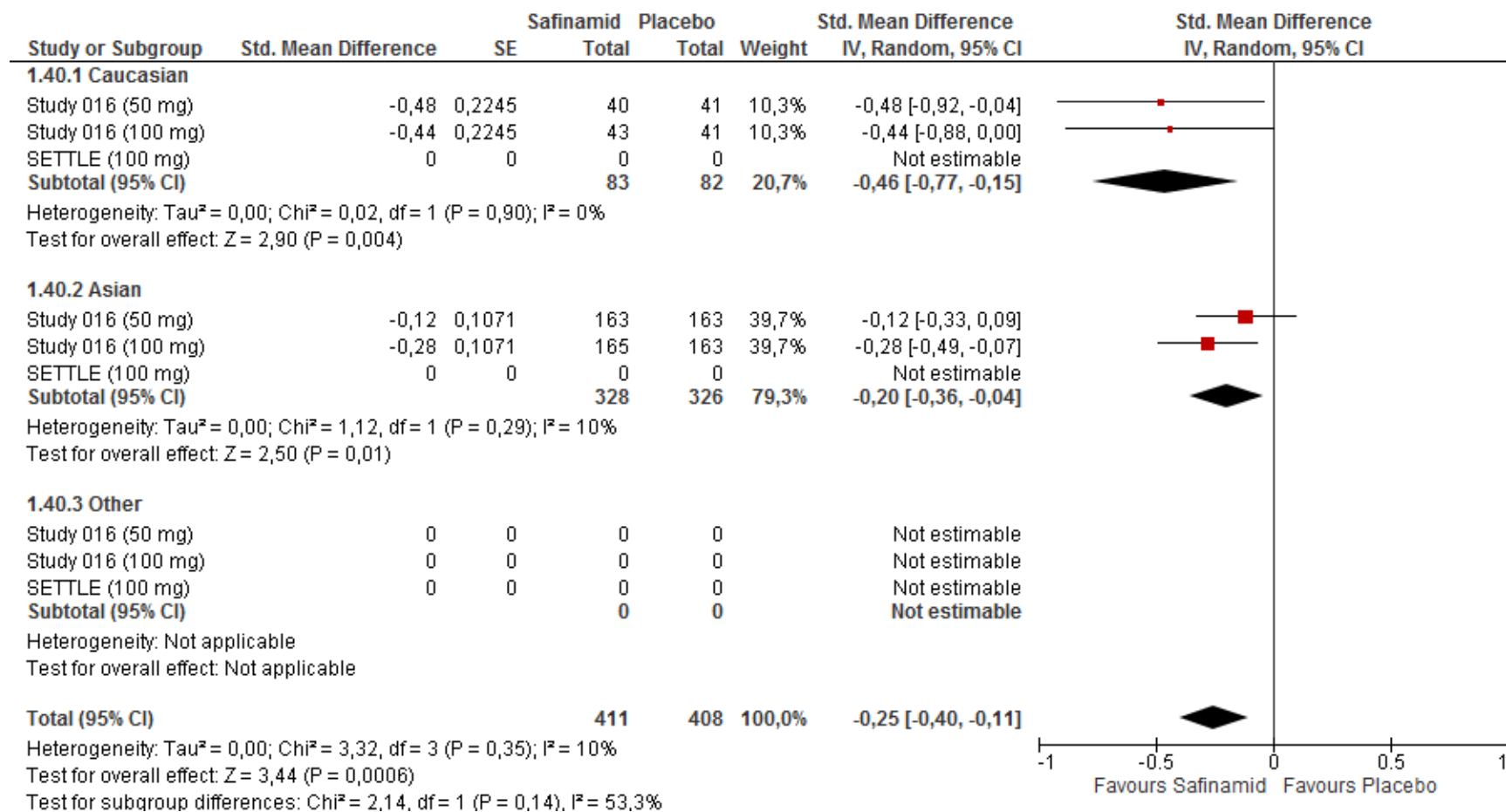


Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.10.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu UPDRS Gesamtscore (Teil I-IV)**

Hinsichtlich UPDRS Gesamtscore (Teil I-IV) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter (Studie 016), Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für die Subgruppe Alter zeigt der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,10052 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei den <65 Jahren der p-Wert mit 0,000400 bzw. 0,00041 statistisch signifikant ist.

Die Werte für die SETTLE-Studie waren nicht berechenbar.

Für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppen Alter und Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.11 Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit – RCT****4.3.1.3.2.11.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	86	3,62 (3,719)	3,33 (3,658)	0,16 (2,428)	160	82	2,84 (3,757)	2,95 (3,552)	0,02 (2,443)	0,14 [-0,50;0,78]	0,06 [-0,24;0,36]	0,66271
	Weiblich	66	32	5,00 (3,774)	5,03 (4,329)	0,26 (2,898)	62	30	5,05 (3,964)	4,76 (3,575)	0,19 (2,807)	0,07 [-1,28;1,42]	0,02 [-0,47;0,52]	0,91820
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93845												
Studie 018	Männlich	157	142	3,59 (3,769)	3,41 (3,671)	0,45 (2,919)	160	144	2,93 (3,859)	2,94 (3,556)	0,56 (2,930)	-0,11 [-0,70;0,47]	-0,04 [-0,27;0,19]	0,70026
	Weiblich	66	57	4,82 (4,046)	4,56 (4,209)	0,43 (3,545)	62	60	4,58 (3,873)	4,92 (4,081)	0,01 (3,420)	0,42 [-0,80;1,63]	0,12 [-0,24;0,48]	0,49995
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,65784												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	88	3,96 (3,939)	3,50 (3,773)	-0,19 (2,346)	160	82	2,84 (3,757)	2,95 (3,552)	0,02 (2,443)	-0,21 [-0,84;0,42]	-0,08 [-0,39;0,21]	0,51282
	Weiblich	61	29	3,57 (4,444)	3,41 (3,690)	-1,01 (3,003)	62	30	5,05 (3,964)	4,76 (3,575)	0,19 (2,807)	-1,20 [-2,75;0,36]	-0,42 [-0,93;0,10]	0,12827
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93845												
Studie 018	Männlich	163	146	3,78 (4,095)	3,47 (4,143)	0,05 (2,923)	160	144	2,93 (3,859)	2,94 (3,556)	0,56 (2,930)	-0,51 [-1,09;0,07]	-0,18 [-0,40;0,06]	0,08607

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

	Weiblich	61	55	3,61 (4,026)	3,84 (4,215)	0,18 (3,435)	62	60	4,58 (3,873)	4,92 (4,081)	0,01 (3,420)	0,17 [-1,04; 1,38]	0,04 [-0,32; 0,42]	0,78083
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,65784												
SETTLE	Männlich	171	171	2,58 (3,428)	2,53 (2,930)	-0,01 (2,455)	163	163	2,24 (2,781)	2,06 (2,515)	-0,29 (2,380)	0,29 [-0,19; 0,77]	0,12 [-0,10; 0,33]	0,24009
	Weiblich	103	103	3,13 (3,612)	2,91 (3,082)	-0,15 (2,276)	112	112	3,04 (3,431)	2,72 (2,890)	-0,34 (2,357)	0,18 [-0,41; 0,78]	0,08 [-0,19; 0,35]	0,54593
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,78559												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

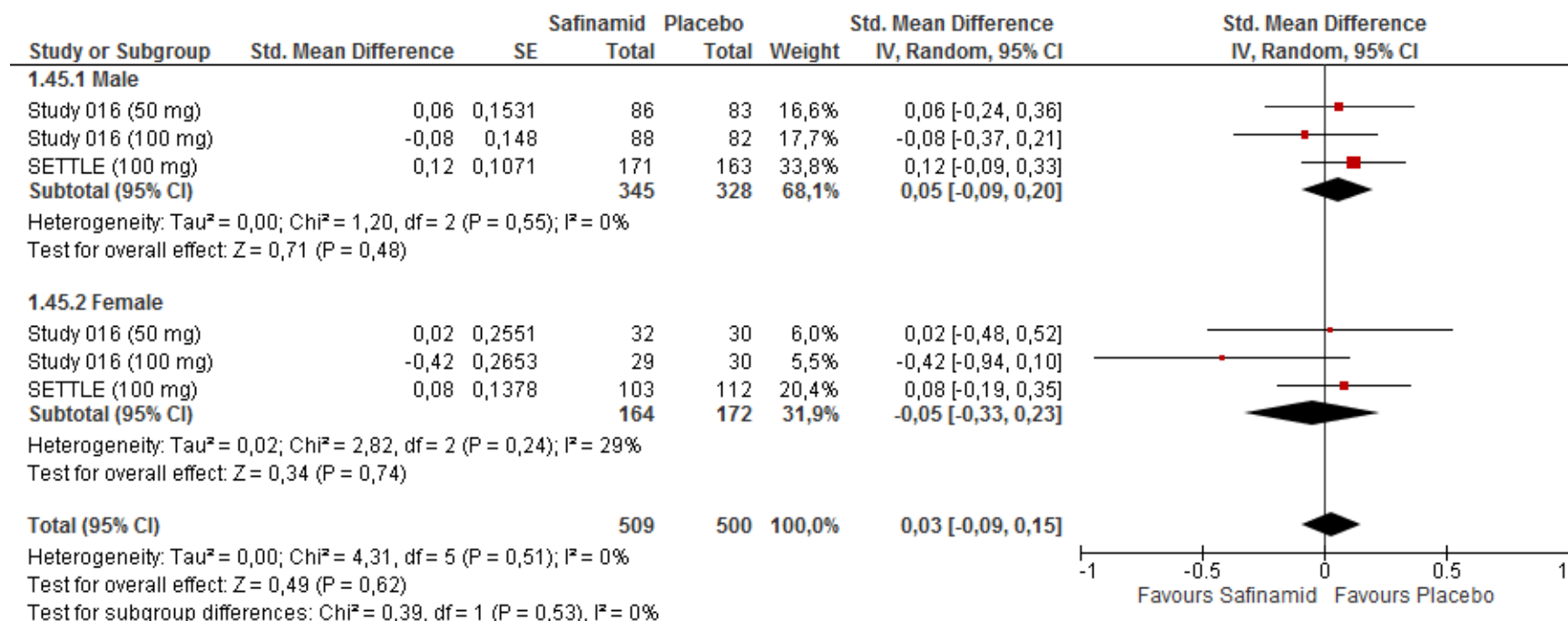


Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.11.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	76	3,81 (3,391)	3,70 (3,842)	0,01 (2,595)	150	72	4,04 (4,278)	3,88 (3,786)	-0,32 (2,651)	0,33 [-0,38; 1,03]	0,12 [-0,20; 0,45]	0,36453
	≥65 Jahre	78	42	4,33 (4,417)	4,02 (4,099)	-0,21 (2,625)	72	40	2,29 (2,775)	2,55 (3,176)	0,23 (2,563)	-0,43 [-1,56; 0,69]	-0,16 [-0,60; 0,27]	0,44616
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42067												
Studie 018	<65 Jahre	142	127	3,92 (3,748)	3,75 (3,737)	0,30 (3,232)	139	126	3,85 (4,168)	3,99 (4,017)	0,61 (3,223)	-0,31 [-0,99; 0,38]	-0,10 [-0,34; 0,15]	0,37569
	≥65 Jahre	81	72	4,01 (4,137)	3,72 (4,088)	-0,11 (2,883)	83	78	2,63 (3,367)	2,76 (3,354)	-0,03 (2,814)	-0,07 [-0,93; 0,78]	-0,02 [-0,35; 0,29]	0,86720
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57499												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	77	4,26 (4,208)	3,89 (3,929)	-0,25 (2,455)	150	72	4,04 (4,278)	3,88 (3,786)	-0,32 (2,651)	0,06 [-0,65; 0,78]	0,02 [-0,30; 0,35]	0,85835
	≥65 Jahre	75	40	3,10 (3,667)	2,78 (3,306)	-0,49 (2,720)	72	40	2,29 (2,775)	2,55 (3,176)	0,23 (2,563)	-0,72 [-1,85; 0,42]	-0,28 [-0,71; 0,17]	0,21262
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,42067												
Studie 018	<65 Jahre	142	129	4,08 (4,058)	3,98 (4,439)	0,37 (3,095)	139	126	3,85 (4,168)	3,99 (4,017)	0,61 (3,223)	-0,24 [-0,93; 0,45]	-0,08 [-0,32; 0,17]	0,49856
	≥65 Jahre	82	72	3,14 (4,040)	2,84 (3,512)	-0,47 (2,814)	83	78	2,63 (3,367)	2,76 (3,354)	-0,03 (2,814)	-0,44 [-1,30; 0,42]	-0,16 [-0,48; 0,16]	0,31438

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57499												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	2,85 (3,538)	2,57 (2,848)	-0,22 (2,517)	157	157	2,56 (3,105)	2,28 (2,631)	-0,38 (2,589)	0,17 [-0,34;0,68]	0,06 [-0,16;0,29]	0,52202
	≥65 Jahre	114	114	2,70 (3,464)	2,82 (3,183)	0,16 (2,174)	118	118	2,58 (3,063)	2,40 (2,774)	-0,20 (2,146)	0,35 [-0,17;0,88]	0,16 [-0,09;0,42]	0,18906
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54353												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



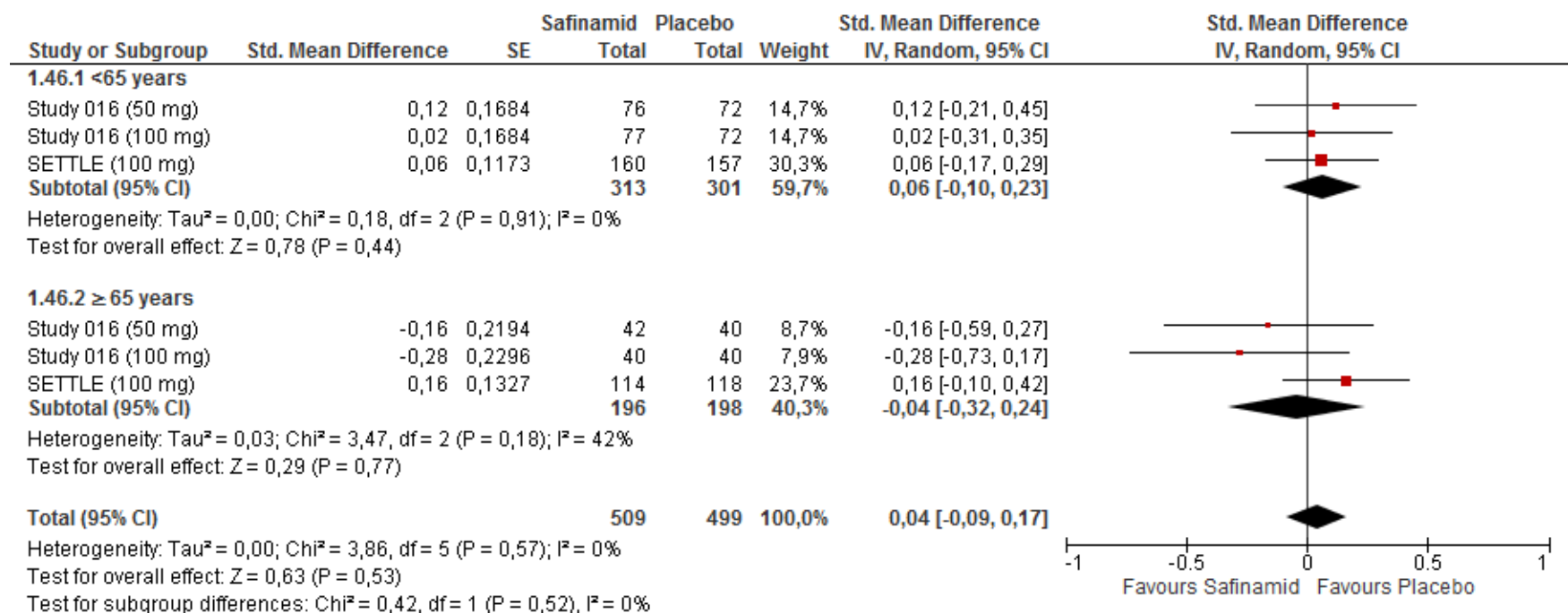


Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.11.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	27	2,85 (2,706)	3,10 (3,549)	0,46 (2,303)	45	25	3,29 (4,141)	2,94 (3,651)	0,72 (2,398)	-0,26 [-1,46; 0,94]	-0,12 [-0,66; 0,43]	0,66173
	H&Y>2	183	91	4,30 (3,963)	3,98 (4,000)	-0,09 (2,682)	177	87	3,53 (3,895)	3,58 (3,633)	-0,37 (2,686)	0,28 [-0,37; 0,94]	0,10 [-0,19; 0,40]	0,39811
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,80443												
Studie 018	H&Y≤2	80	63	4,24 (3,619)	3,41 (3,545)	0,54 (2,768)	79	66	2,92 (3,902)	3,24 (3,758)	0,55 (2,783)	-0,01 [-0,88; 0,86]	0,00 [-0,35; 0,34]	0,98119
	H&Y>2	143	136	3,79 (4,030)	3,89 (3,998)	0,19 (3,211)	143	138	3,65 (3,928)	3,65 (3,851)	-0,02 (3,173)	0,21 [-0,45; 0,86]	0,06 [-0,17; 0,30]	0,53861
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60730												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	32	2,39 (2,918)	2,77 (2,729)	0,21 (2,415)	45	25	3,29 (4,141)	2,94 (3,651)	0,72 (2,398)	-0,51 [-1,69; 0,67]	-0,22 [-0,74; 0,31]	0,39080
	H&Y>2	175	85	4,37 (4,274)	3,74 (4,024)	-0,54 (2,548)	177	87	3,53 (3,895)	3,58 (3,633)	-0,37 (2,686)	-0,17 [-0,84; 0,50]	-0,06 [-0,36; 0,23]	0,61901
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,80443												
Studie 018	H&Y≤2	93	78	3,09 (3,438)	3,16 (3,787)	0,16 (2,806)	79	66	2,92 (3,902)	3,24 (3,758)	0,55 (2,783)	-0,39 [-1,23; 0,44]	-0,14 [-0,47; 0,19]	0,35402
	H&Y>2	131	123	4,19 (4,413)	3,83 (4,371)	-0,22 (3,128)	143	138	3,65 (3,928)	3,65 (3,851)	-0,02 (3,173)	-0,20 [-0,88; 0,48]	-0,06 [-0,31; 0,18]	0,55796

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,60730												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	2,27 (3,074)	2,14 (2,803)	0,12 (2,873)	111	111	1,75 (2,087)	2,01 (2,528)	0,23 (2,643)	-0,11 [-0,74;0,52]	-0,04 [-0,31;0,23]	0,73616
	H&Y>2	171	171	3,10 (3,710)	3,00 (3,057)	-0,15 (2,259)	164	164	3,12 (3,503)	2,54 (2,779)	-0,61 (2,297)	0,46 [0,00;0,93]	0,20 [-0,01;0,42]	0,05077
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,12475												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

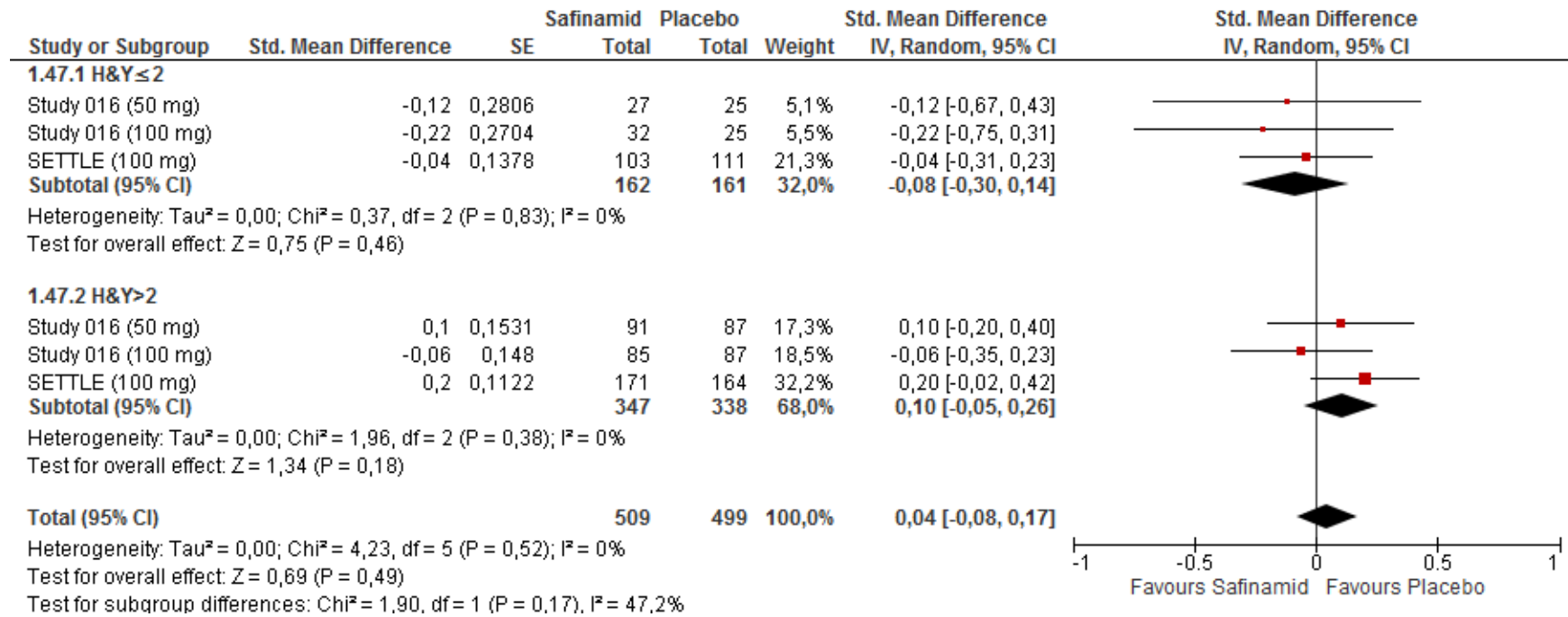


Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.11.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	16	4,21 (3,776)	4,25 (4,919)	0,59 (2,764)	42	17	1,90 (2,343)	3,32 (3,469)	-0,36 (2,652)	0,95 [-0,67; 2,56]	0,34 [-0,34; 1,04]	0,24113
	Asiatisch	180	102	3,95 (3,784)	3,73 (3,748)	-0,11 (2,454)	180	95	3,73 (4,087)	3,45 (3,677)	-0,06 (2,527)	-0,06 [-0,64; 0,53]	-0,02 [-0,30; 0,26]	0,85262
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,14159												
Studie 018	Kaukasisch	43	38	3,56 (3,718)	3,97 (4,252)	1,82 (2,701)	42	40	3,05 (3,342)	3,83 (4,031)	1,49 (2,736)	0,34 [-0,64; 1,31]	0,12 [-0,32; 0,57]	0,49484
	Asiatisch	180	161	4,04 (3,928)	3,68 (3,771)	-0,13 (2,910)	180	164	3,47 (4,053)	3,45 (3,771)	0,00 (2,936)	-0,13 [-0,72; 0,46]	-0,04 [-0,26; 0,17]	0,67169
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,29098												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	18	2,88 (3,699)	2,86 (3,366)	0,85 (2,429)	42	17	1,90 (2,343)	3,32 (3,469)	-0,36 (2,652)	1,21 [-0,48; 2,91]	0,48 [-0,19; 1,15]	0,15370
	Asiatisch	179	99	4,06 (4,109)	3,58 (3,800)	-0,53 (2,475)	180	95	3,73 (4,087)	3,45 (3,677)	-0,06 (2,527)	-0,47 [-1,06; 0,12]	-0,18 [-0,47; 0,09]	0,11488
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,14159												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	41	2,78 (3,548)	3,17 (4,494)	0,70 (2,611)	42	40	3,05 (3,342)	3,83 (4,031)	1,49 (2,736)	-0,79 [-1,76;0,18]	-0,30 [-0,73;0,14]	0,11041
	Asiatisch	179	160	3,98 (4,163)	3,67 (4,074)	-0,19 (2,928)	180	164	3,47 (4,053)	3,45 (3,771)	0,00 (2,936)	-0,19 [-0,78;0,40]	-0,06 [-0,28;0,15]	0,53149
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,29098												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	2,89 (3,538)	2,78 (3,212)	-0,12 (2,480)	188	188	2,74 (3,198)	2,49 (2,829)	-0,32 (2,484)	0,20 [-0,27;0,67]	0,08 [-0,12;0,28]	0,41165
	Asiatisch	88	88	2,61 (3,466)	2,46 (2,424)	0,20 (5,765)	85	85	2,20 (2,811)	1,97 (2,361)	-0,10 (5,966)	0,30 [-0,31;0,90]	0,06 [-0,25;0,35]	0,33094
	Andere	3	3	1,67 (2,887)	2,67 (4,619)	1,01 (2,847)	2	2	2,00 (2,828)	2,26 (0,368)	0,25 (2,849)	0,75 [-10,45;11,95]	0,26 [-1,54;2,07]	0,79968
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97326												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

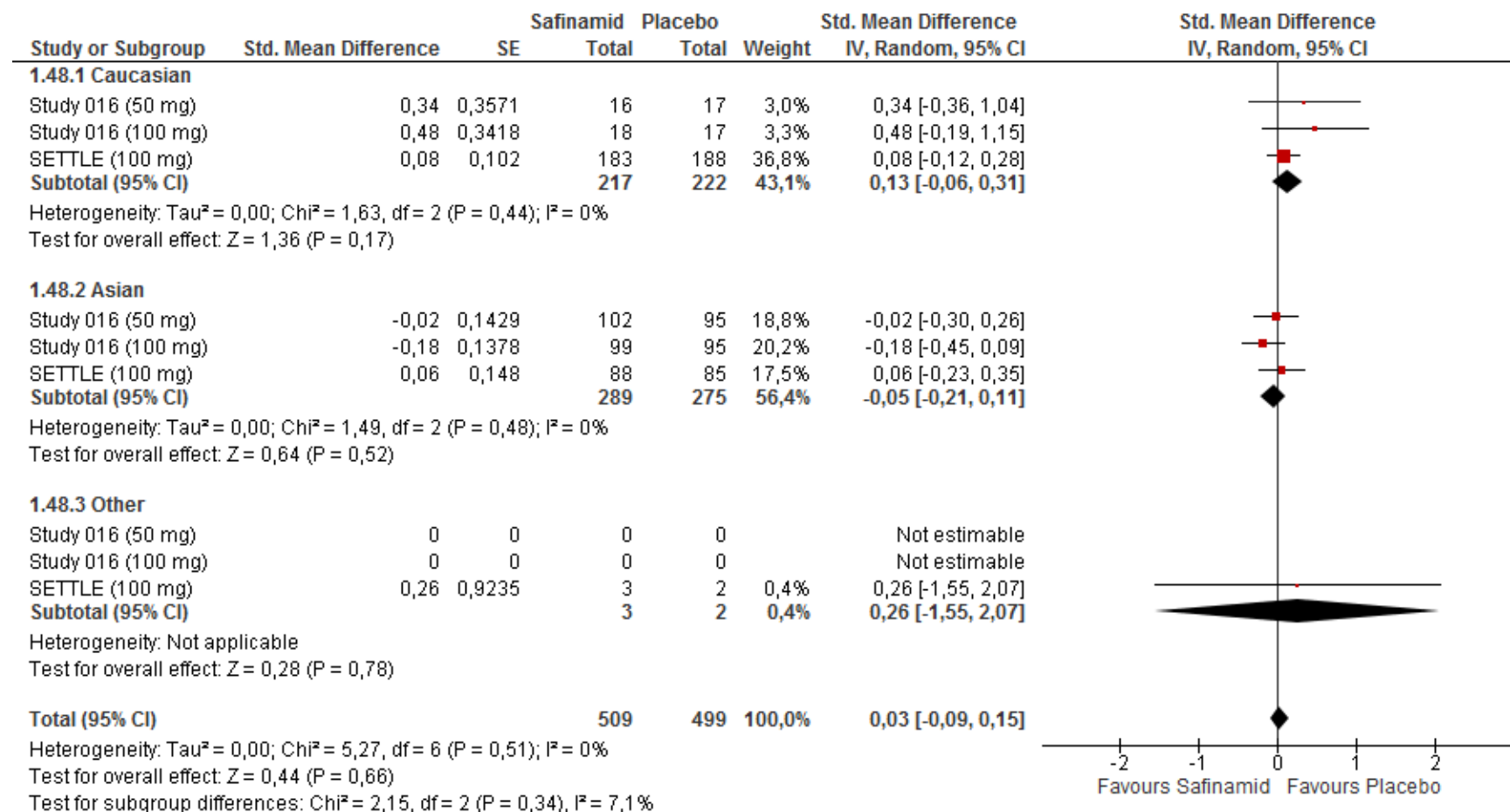


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.11.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit**

Hinsichtlich Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Der bei der Studie 016 aufgeführte p-Wert von 0,14159 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie. Da das Ergebnis sowohl für Kaukasisch als auch Asiatisch in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß das SMD verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).



**4.3.1.3.2.12 Kognitiver Status (MMSE) – RCT****4.3.1.3.2.12.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	121	28,29 (1,798)	28,07 (2,116)	-0,28 (1,705)	160	123	28,10 (1,933)	28,15 (2,073)	-0,10 (1,746)	-0,18 [-0,55; 0,20]	-0,10 [-0,35; 0,15]	0,35766
	Weiblich	66	45	27,61 (2,211)	27,31 (2,214)	-0,01 (1,811)	62	43	27,37 (2,431)	27,19 (2,403)	-0,24 (1,732)	0,23 [-0,49; 0,95]	0,12 [-0,29; 0,55]	0,52839
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,62799												
Studie 018	Männlich	157	134	28,29 (1,798)	28,01 (2,286)	-0,41 (1,925)	160	138	28,10 (1,933)	28,24 (2,226)	-0,11 (1,945)	-0,29 [-0,69; 0,10]	-0,16 [-0,39; 0,09]	0,14768
	Weiblich	66	50	27,61 (2,211)	27,48 (2,426)	-0,14 (1,999)	62	55	27,37 (2,431)	27,11 (2,522)	-0,50 (1,908)	0,35 [-0,37; 1,07]	0,18 [-0,20; 0,56]	0,33415
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,38429												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	123	28,24 (1,832)	28,29 (1,957)	-0,11 (1,769)	160	123	28,10 (1,933)	28,15 (2,073)	-0,10 (1,746)	-0,01 [-0,37; 0,36]	0,00 [-0,25; 0,25]	0,97509
	Weiblich	61	44	27,08 (2,771)	26,95 (2,736)	0,14 (1,783)	62	43	27,37 (2,431)	27,19 (2,403)	-0,24 (1,732)	0,38 [-0,35; 1,11]	0,22 [-0,20; 0,64]	0,30247
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,62799												
Studie 018	Männlich	163	134	28,24 (1,832)	28,12 (2,241)	-0,38 (1,914)	160	138	28,10 (1,933)	28,24 (2,226)	-0,11 (1,945)	-0,27 [-0,67; 0,13]	-0,14 [-0,38; 0,10]	0,18232

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

	Weiblich	61	49	27,08 (2,771)	27,14 (2,843)	-0,18 (1,961)	62	55	27,37 (2,431)	27,11 (2,522)	-0,50 (1,908)	0,32 [-0,41; 1,04]	0,16 [-0,22; 0,55]	0,39055
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,38429												
SETTLE	Männlich	171	171	28,67 (1,438)	28,45 (2,025)	-0,22 (1,678)	163	163	28,67 (1,551)	28,57 (1,645)	-0,11 (1,636)	-0,11 [-0,44; 0,22]	-0,06 [-0,28; 0,15]	0,49737
	Weiblich	103	103	28,64 (1,494)	28,47 (1,783)	-0,14 (1,421)	112	112	28,59 (1,619)	28,60 (1,536)	0,04 (1,472)	-0,18 [-0,56; 0,19]	-0,12 [-0,39; 0,14]	0,33863
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,78373												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

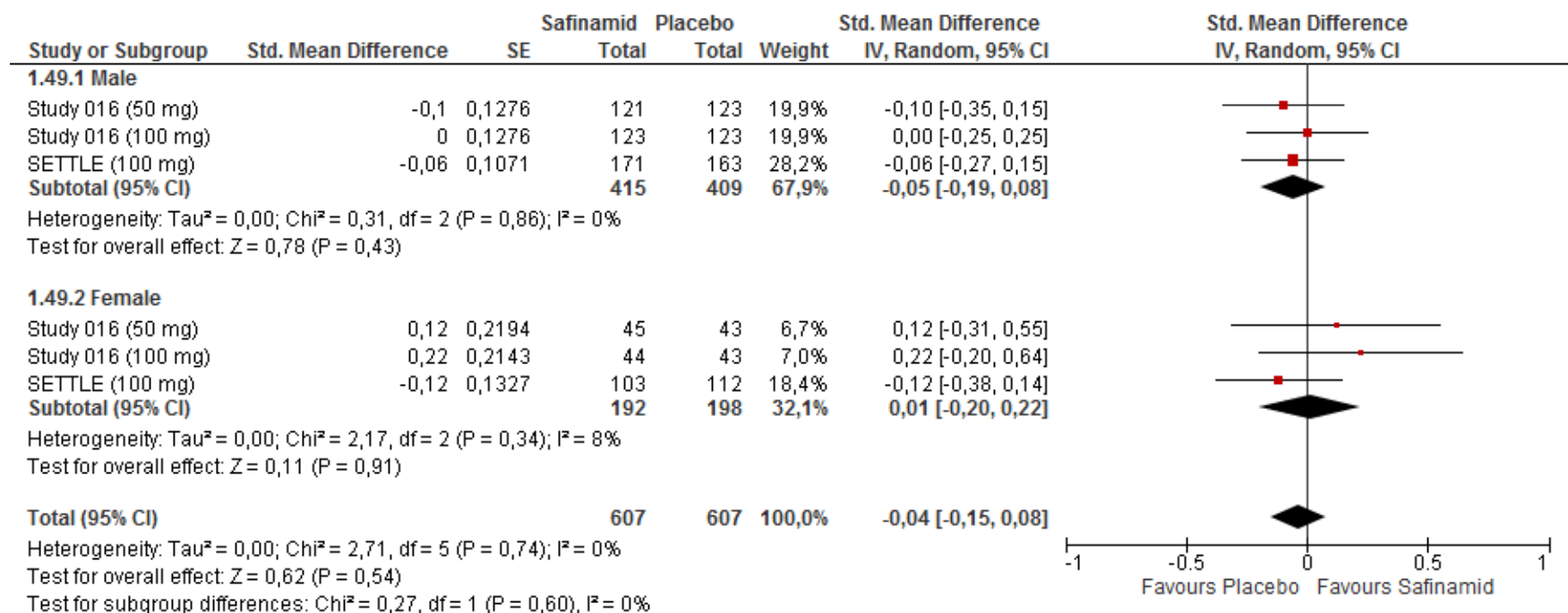


Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.12.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	109	28,24 (1,773)	28,20 (1,726)	-0,09 (1,505)	150	109	28,15 (1,995)	28,11 (2,114)	-0,12 (1,552)	0,02 [-0,32;0,37]	0,02 [-0,25;0,28]	0,89921
	≥65 Jahre	78	57	27,79 (2,224)	27,21 (2,717)	-0,23 (2,070)	72	57	27,38 (2,242)	27,51 (2,315)	-0,13 (2,012)	-0,10 [-0,82;0,62]	-0,04 [-0,42;0,32]	0,78208
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,75407												
Studie 018	<65 Jahre	142	120	28,23 (1,784)	28,22 (2,059)	-0,14 (1,667)	139	119	28,09 (2,027)	28,24 (1,979)	-0,03 (1,675)	-0,12 [-0,48;0,24]	-0,08 [-0,32;0,18]	0,52041
	≥65 Jahre	81	64	27,84 (2,199)	27,20 (2,662)	-0,47 (2,339)	83	74	27,58 (2,204)	27,39 (2,813)	-0,38 (2,338)	-0,09 [-0,82;0,64]	-0,04 [-0,37;0,30]	0,81337
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89317												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	116	28,24 (2,117)	28,27 (2,144)	-0,03 (1,512)	150	109	28,15 (1,995)	28,11 (2,114)	-0,12 (1,552)	0,08 [-0,26;0,42]	0,06 [-0,21;0,31]	0,63941
	≥65 Jahre	75	51	27,29 (2,192)	27,20 (2,358)	-0,33 (2,131)	72	57	27,38 (2,242)	27,51 (2,315)	-0,13 (2,012)	-0,20 [-0,95;0,55]	-0,10 [-0,47;0,28]	0,60070
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,75407												
Studie 018	<65 Jahre	142	118	28,22 (2,141)	28,25 (2,272)	-0,22 (1,591)	139	119	28,09 (2,027)	28,24 (1,979)	-0,03 (1,675)	-0,20 [-0,57;0,17]	-0,12 [-0,38;0,13]	0,28982
	≥65 Jahre	82	65	27,41 (2,177)	27,15 (2,611)	-0,38 (2,373)	83	74	27,58 (2,204)	27,39 (2,813)	-0,38 (2,338)	0,00 [-0,74;0,75]	0,00 [-0,33;0,33]	0,99098

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89317												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	28,68 (1,362)	28,64 (1,828)	-0,04 (1,619)	157	157	28,66 (1,580)	28,54 (1,705)	-0,12 (1,670)	0,08 [-0,25; 0,41]	0,04 [-0,17; 0,27]	0,62881
	≥65 Jahre	114	114	28,63 (1,586)	28,20 (2,053)	-0,43 (1,538)	118	118	28,62 (1,579)	28,64 (1,451)	0,00 (1,523)	-0,43 [-0,81; -0,06]	-0,28 [-0,54; -0,02]	0,02347*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04090												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

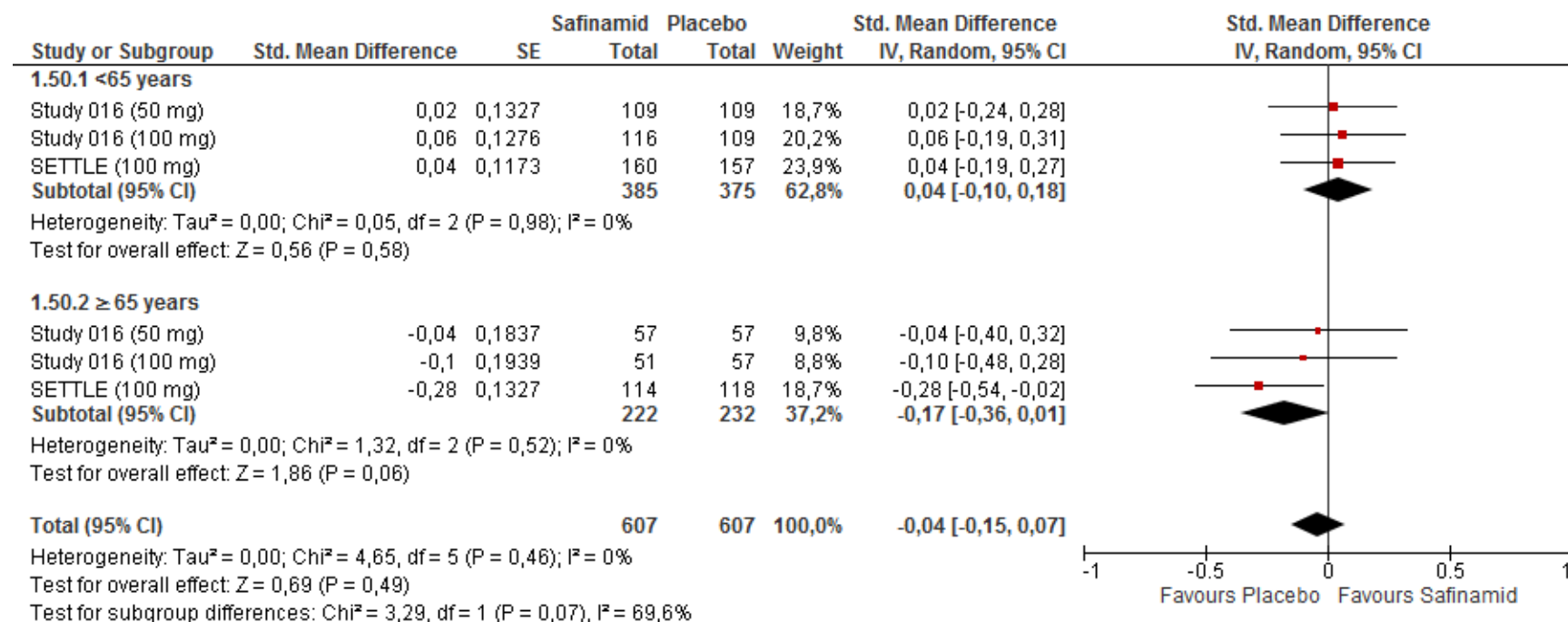


Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.12.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	31	28,13 (1,870)	28,03 (1,853)	-0,09 (1,235)	45	37	28,00 (2,174)	28,11 (2,132)	0,20 (1,383)	-0,29 [-0,88;0,29]	-0,22 [-0,70;0,26]	0,32513
	H&Y>2	183	135	28,08 (1,971)	27,82 (2,232)	-0,20 (1,897)	177	129	27,87 (2,092)	27,84 (2,220)	-0,23 (1,816)	0,03 [-0,35;0,40]	0,02 [-0,23;0,26]	0,88953
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44003												
Studie 018	H&Y≤2	80	55	28,09 (1,884)	27,93 (1,952)	-0,24 (1,829)	79	57	27,78 (2,379)	27,77 (2,958)	-0,34 (1,845)	0,11 [-0,51;0,73]	0,06 [-0,31;0,43]	0,73641
	H&Y>2	143	129	28,08 (1,991)	27,84 (2,481)	-0,45 (2,081)	143	136	27,96 (1,942)	27,98 (2,074)	-0,25 (2,073)	-0,21 [-0,64;0,23]	-0,10 [-0,34;0,14]	0,35390
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89833												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	40	28,31 (2,181)	28,50 (1,922)	-0,17 (1,344)	45	37	28,00 (2,174)	28,11 (2,132)	0,20 (1,383)	-0,37 [-0,91;0,17]	-0,26 [-0,72;0,18]	0,18148
	H&Y>2	175	127	27,82 (2,179)	27,76 (2,335)	-0,04 (1,905)	177	129	27,87 (2,092)	27,84 (2,220)	-0,23 (1,816)	0,19 [-0,19;0,58]	0,10 [-0,14;0,35]	0,32351
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44003												
Studie 018	H&Y≤2	93	65	28,03 (2,329)	28,15 (2,551)	-0,29 (1,878)	79	57	27,78 (2,379)	27,77 (2,958)	-0,34 (1,845)	0,05 [-0,57;0,67]	0,02 [-0,33;0,38]	0,88109
	H&Y>2	131	118	27,85 (2,081)	27,69 (2,384)	-0,37 (2,010)	143	136	27,96 (1,942)	27,98 (2,074)	-0,25 (2,073)	-0,12 [-0,57;0,33]	-0,06 [-0,31;0,19]	0,58756

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89833												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	28,83 (1,353)	28,59 (1,790)	-0,23 (1,675)	111	111	28,78 (1,620)	28,85 (1,292)	0,05 (1,546)	-0,28 [-0,65;0,08]	-0,18 [-0,45;0,09]	0,12720
	H&Y>2	171	171	28,56 (1,511)	28,37 (2,017)	-0,15 (1,596)	164	164	28,54 (1,544)	28,41 (1,758)	-0,10 (1,621)	-0,05 [-0,38;0,28]	-0,04 [-0,25;0,18]	0,75569
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,36501												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



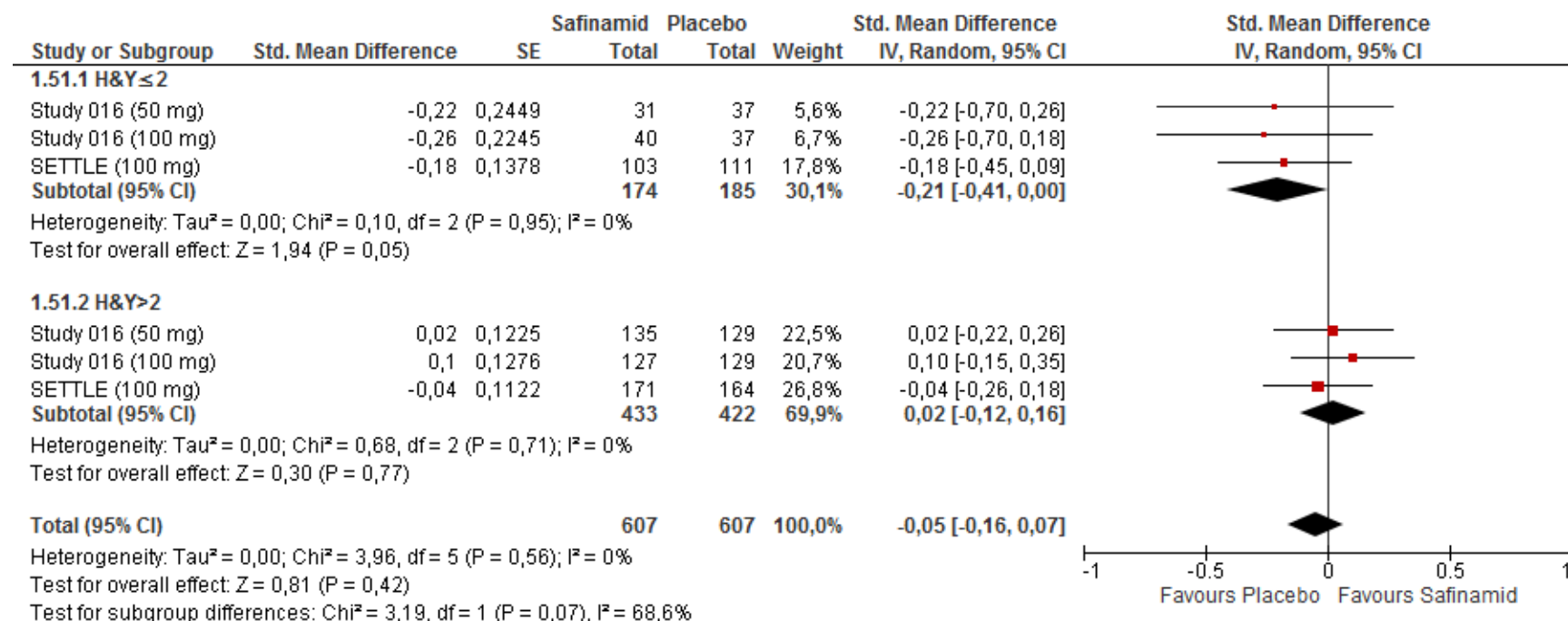


Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.12.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	34	28,86 (1,807)	29,03 (1,359)	-0,15 (1,544)	42	35	28,67 (1,883)	28,77 (1,716)	-0,41 (1,537)	0,25 [-0,34;0,85]	0,16 [-0,31;0,64]	0,39447
	Asiatisch	180	132	27,90 (1,941)	27,56 (2,232)	-0,22 (1,657)	180	131	27,72 (2,117)	27,67 (2,258)	-0,08 (1,693)	-0,14 [-0,50;0,23]	-0,08 [-0,33;0,16]	0,45330
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50886												
Studie 018	Kaukasisch	43	36	28,86 (1,807)	28,94 (1,530)	-0,22 (1,676)	42	38	28,67 (1,883)	29,00 (1,816)	-0,08 (1,684)	-0,14 [-0,77;0,48]	-0,08 [-0,54;0,37]	0,64849
	Asiatisch	180	148	27,90 (1,941)	27,60 (2,418)	-0,47 (1,909)	180	155	27,72 (2,117)	27,65 (2,411)	-0,31 (1,925)	-0,16 [-0,56;0,24]	-0,08 [-0,31;0,14]	0,42498
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94322												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	35	28,84 (1,718)	28,69 (1,811)	-0,35 (1,465)	42	35	28,67 (1,883)	28,77 (1,716)	-0,41 (1,537)	0,05 [-0,55;0,65]	0,04 [-0,43;0,50]	0,85988
	Asiatisch	179	132	27,69 (2,231)	27,74 (2,330)	0,00 (1,717)	180	131	27,72 (2,117)	27,67 (2,258)	-0,08 (1,693)	0,08 [-0,29;0,44]	0,04 [-0,20;0,29]	0,67527
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50886												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	38	28,84 (1,718)	28,66 (1,744)	-0,32 (1,603)	42	38	28,67 (1,883)	29,00 (1,816)	-0,08 (1,684)	-0,24 [-0,87;0,39]	-0,14 [-0,60;0,30]	0,44863
	Asiatisch	179	145	27,69 (2,231)	27,65 (2,565)	-0,43 (1,907)	180	155	27,72 (2,117)	27,65 (2,411)	-0,31 (1,925)	-0,12 [-0,52;0,28]	-0,06 [-0,29;0,16]	0,55699
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94322												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	28,79 (1,434)	28,55 (1,939)	-0,23 (1,525)	188	188	28,95 (1,307)	28,81 (1,572)	-0,09 (1,527)	-0,14 [-0,43;0,15]	-0,10 [-0,29;0,11]	0,35158
	Asiatisch	88	88	28,36 (1,479)	28,22 (1,935)	0,07 (4,551)	85	85	27,95 (1,896)	28,07 (1,559)	0,13 (4,691)	-0,06 [-0,54;0,42]	-0,02 [-0,31;0,29]	0,80311
	Andere	3	3	29,33 (1,155)	29,33 (1,155)	0,02 (0,205)	2	2	29,00 (1,414)	29,27 (1,033)	0,25 (0,206)	-0,23 [-1,04;0,58]	-1,12 [-3,13;0,88]	0,34535
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,98748												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

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.

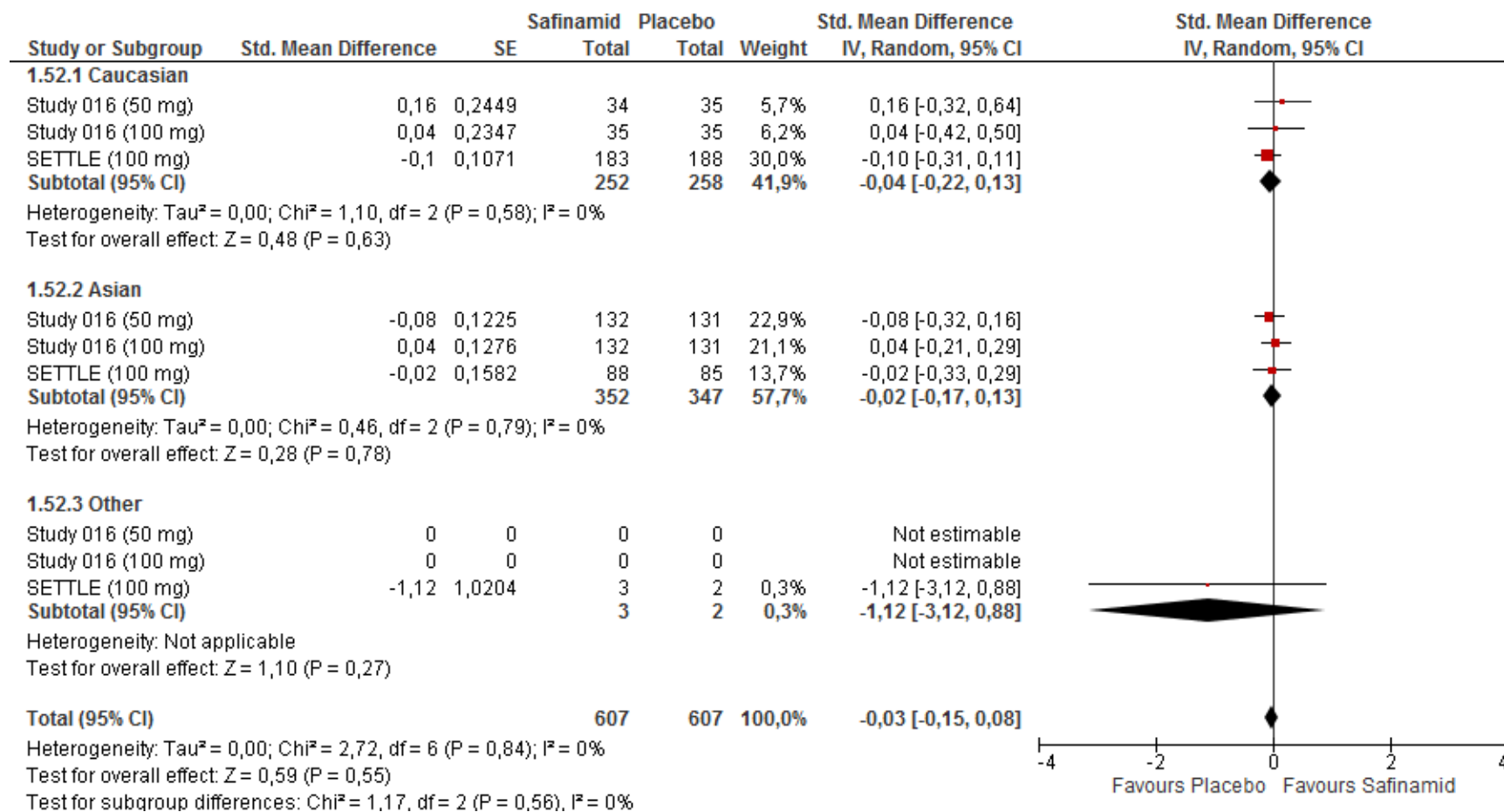


Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitiver Status (MMSE), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.12.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Kognitiver Status (MMSE)**

Hinsichtlich Kognitiver Status (MMSE) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter (Studien 016 und 018), Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für die Subgruppe Alter zeigt der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,04090 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei den  $\geq 65$  Jahren der p-Wert mit 0,02347 statistisch signifikant ist.

Für den Endpunkt Kognitiver Status wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppe Alter und Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.13 Lebensqualität (PDQ-39) – RCT****4.3.1.3.2.13.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sub>1</sub> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	25,97 (12,491)	22,35 (14,619)	-3,01 (11,691)	160	149	27,98 (13,527)	25,77 (14,874)	-0,82 (11,951)	-2,19 [-4,57; 0,18]	-0,18 [-0,42; 0,04]	0,07045
	Weiblich	66	61	33,02 (15,451)	31,60 (16,858)	-1,70 (12,990)	62	59	30,41 (14,265)	28,71 (14,400)	-3,03 (12,432)	1,32 [-3,03; 5,68]	0,10 [-0,25; 0,46]	0,54873
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40924												
Studie 018	Männlich	157	150	26,00 (12,530)	23,73 (14,378)	-2,20 (11,941)	160	152	27,98 (13,527)	26,87 (15,105)	0,15 (12,078)	-2,36 [-4,71; 0,00]	-0,20 [-0,42; 0,03]	0,05015
	Weiblich	66	62	33,07 (15,412)	29,72 (16,253)	-2,22 (14,127)	62	61	30,45 (14,199)	29,14 (15,616)	-2,12 (13,733)	-0,09 [-4,77; 4,58]	0,00 [-0,36; 0,35]	0,96808
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34411												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	27,79 (15,513)	23,58 (14,902)	-3,32 (11,831)	160	149	27,98 (13,527)	25,77 (14,874)	-0,82 (11,951)	-2,50 [-4,82; -0,18]	-0,22 [-0,44; 0,02]	0,03468*
	Weiblich	61	58	30,32 (15,507)	27,67 (16,869)	-3,33 (12,296)	62	59	30,41 (14,265)	28,71 (14,400)	-3,03 (12,432)	-0,30 [-4,65; 4,04]	-0,02 [-0,39; 0,34]	0,89003
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40924												
Studie 018	Männlich	163	157	27,81 (15,497)	23,39 (14,635)	-3,43 (11,958)	160	152	27,98 (13,527)	26,87 (15,105)	0,15 (12,078)	-3,58 [-5,91; -1,26]	-0,30 [-0,52; -0,07]	0,00257*

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

	Weiblich	61	58	30,31 (15,484)	29,11 (18,574)	-1,48 (13,598)	62	61	30,45 (14,199)	29,14 (15,616)	-2,12 (13,733)	0,64 [-4,04; 5,32]	0,04 [-0,31; 0,41]	0,78705
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34411												
SETTLE	Männlich	171	171	26,63 (14,776)	23,96 (14,465)	-2,12 (10,797)	163	163	25,24 (14,358)	24,66 (13,744)	-0,48 (10,492)	-1,64 [-3,75; 0,47]	-0,16 [-0,37; 0,06]	0,12727
	Weiblich	103	103	28,87 (14,279)	24,88 (12,462)	-4,02 (10,287)	112	112	29,41 (15,224)	28,58 (16,261)	-0,72 (10,662)	-3,31 [-6,01; -0,60]	-0,32 [-0,58; -0,05]	0,01688*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,33643												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Mobilität (Item 1-10)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	36,99 (21,937)	29,24 (22,309)	-6,43 (18,121)	160	149	39,09 (22,014)	33,51 (22,618)	-3,10 (18,534)	-3,34 [-7,07; 0,40]	-0,18 [-0,41; 0,05]	0,07972
	Weiblich	66	61	53,11 (22,412)	46,43 (25,259)	-7,86 (20,495)	62	59	48,06 (21,612)	45,04 (21,648)	-4,78 (19,525)	-3,08 [-9,97; 3,80]	-0,16 [-0,51; 0,20]	0,37725
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90359												
Studie 018	Männlich	157	150	36,99 (21,937)	33,02 (21,731)	-2,56 (19,283)	160	152	39,09 (22,014)	36,93 (22,829)	0,17 (19,500)	-2,73 [-6,53; 1,07]	-0,14 [-0,37; 0,09]	0,15864
	Weiblich	66	62	53,11 (22,412)	44,80 (26,260)	-6,21 (21,839)	62	61	48,06 (21,612)	46,15 (23,101)	-2,22 (21,141)	-3,99 [-11,23; 3,24]	-0,18 [-0,54; 0,17]	0,27690
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,75546												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	151	36,39 (25,028)	30,66 (23,580)	-4,46 (18,510)	160	149	39,09 (22,014)	33,51 (22,618)	-3,10 (18,534)	-1,36 [-5,02; 2,30]	-0,08 [-0,30; 0,15]	0,46496
	Weiblich	61	58	50,25 (25,563)	45,04 (26,126)	-5,73 (19,259)	62	59	48,06 (21,612)	45,04 (21,648)	-4,78 (19,525)	-0,95 [-7,76; 5,86]	-0,04 [-0,41; 0,31]	0,78305
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90359												
Studie 018	Männlich	163	157	36,44 (24,959)	31,62 (23,387)	-3,71 (19,272)	160	152	39,09 (22,014)	36,93 (22,829)	0,17 (19,500)	-3,88 [-7,63; -0,13]	-0,20 [-0,42; 0,02]	0,04248*
	Weiblich	61	58	50,25 (25,563)	46,40 (25,954)	-2,58 (20,896)	62	61	48,06 (21,612)	46,15 (23,101)	-2,22 (21,141)	-0,36 [-7,55; 6,84]	-0,02 [-0,38; 0,34]	0,92215



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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,75546												
SETTLE	Männlich	171	171	33,83 (22,785)	29,50 (22,158)	-4,32 (15,636)	163	163	32,40 (22,382)	32,01 (21,472)	-0,75 (15,211)	-3,57 [-6,63; -0,51]	-0,24 [-0,45; -0,02]	0,02234*
	Weiblich	103	103	38,40 (23,874)	32,66 (20,863)	-6,18 (15,915)	112	112	41,73 (24,592)	41,87 (25,191)	0,52 (16,481)	-6,70 [-10,89; -2,51]	-0,42 [-0,68; -0,14]	0,00185*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,22121												
<b>Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	139	34,93 (22,703)	26,65 (22,492)	-5,80 (18,803)	160	149	36,38 (20,897)	33,19 (21,544)	0,34 (19,254)	-6,13 [-9,90; -2,37]	-0,32 [-0,55; -0,09]	0,00148*
	Weiblich	66	58	41,67 (21,077)	37,08 (25,258)	-5,28 (21,621)	62	58	38,59 (24,484)	35,17 (23,927)	-4,13 (20,634)	-1,14 [-8,40; 6,11]	-0,06 [-0,42; 0,31]	0,75594
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,36683												
Studie 018	Männlich	157	150	34,99 (22,837)	29,17 (22,168)	-3,93 (20,263)	160	152	36,38 (20,897)	34,40 (23,107)	1,17 (20,429)	-5,10 [-9,10; -1,11]	-0,26 [-0,48; -0,02]	0,01231*
	Weiblich	66	62	41,39 (20,815)	35,89 (24,791)	-3,39 (22,723)	62	61	38,45 (24,307)	38,20 (26,547)	-1,41 (22,147)	-1,99 [-9,52; 5,55]	-0,08 [-0,44; 0,27]	0,60314
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73898												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	36,07 (23,658)	30,18 (24,662)	-3,00 (19,081)	160	149	36,38 (20,897)	33,19 (21,544)	0,34 (19,254)	-3,33 [-7,01; 0,34]	-0,18 [-0,40; 0,05]	0,07546
	Weiblich	61	56	37,99 (24,012)	33,77 (25,255)	-5,78 (19,952)	62	58	38,59 (24,484)	35,17 (23,927)	-4,13 (20,634)	-1,65 [-8,90; 5,61]	-0,08 [-0,45; 0,29]	0,65418
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,36683												
Studie 018	Männlich	163	157	36,07 (23,658)	30,92 (23,978)	-2,82 (20,228)	160	152	36,38 (20,897)	34,40 (23,107)	1,17 (20,429)	-3,99 [-7,93; -0,05]	-0,20 [-0,42; 0,03]	0,04734*
	Weiblich	61	58	37,57 (23,723)	35,50 (26,467)	-3,42 (21,961)	62	61	38,45 (24,307)	38,20 (26,547)	-1,41 (22,147)	-2,01 [-9,56; 5,53]	-0,10 [-0,45; 0,27]	0,59842

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73898												
SETTLE	Männlich	171	171	34,50 (22,814)	29,26 (21,275)	-3,68 (17,659)	163	163	31,59 (21,280)	30,60 (22,253)	-0,54 (17,124)	-3,14 [-6,59;0,31]	-0,18 [-0,40;0,03]	0,07429
	Weiblich	103	103	30,38 (21,139)	25,12 (19,196)	-5,50 (15,525)	112	112	31,99 (22,176)	32,74 (23,490)	1,12 (16,101)	-6,62 [-10,71;-2,54]	-0,42 [-0,69;-0,15]	0,00162*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21127												
<b>Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	27,36 (17,381)	23,44 (17,862)	-3,62 (15,779)	160	149	28,57 (18,086)	27,21 (18,881)	-1,07 (16,081)	-2,55 [-5,75;0,65]	-0,16 [-0,39;0,07]	0,11814
	Weiblich	66	61	39,65 (22,087)	37,23 (21,203)	-0,72 (17,789)	62	59	34,88 (18,236)	32,98 (18,510)	-3,44 (16,900)	2,72 [-3,21;8,65]	0,16 [-0,20;0,52]	0,36626
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51252												
Studie 018	Männlich	157	150	27,36 (17,381)	24,50 (17,101)	-2,97 (15,236)	160	152	28,57 (18,086)	27,80 (17,611)	-0,12 (15,373)	-2,85 [-5,85;0,16]	-0,18 [-0,41;0,04]	0,06306
	Weiblich	66	62	39,65 (22,087)	34,81 (21,194)	-1,78 (17,386)	62	61	34,88 (18,236)	34,77 (20,183)	-1,83 (16,802)	0,05 [-5,68;5,77]	0,00 [-0,35;0,36]	0,98718
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90663												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	29,91 (18,303)	24,10 (17,302)	-5,34 (15,988)	160	149	28,57 (18,086)	27,21 (18,881)	-1,07 (16,081)	-4,27 [-7,40;-1,14]	-0,26 [-0,49;-0,04]	0,00771*
	Weiblich	61	58	32,99 (20,246)	29,74 (20,568)	-4,74 (16,719)	62	59	34,88 (18,236)	32,98 (18,510)	-3,44 (16,900)	-1,29 [-7,21;4,62]	-0,08 [-0,44;0,29]	0,66565
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51252												
Studie 018	Männlich	163	157	29,91 (18,303)	24,26 (17,504)	-4,64 (15,267)	160	152	28,57 (18,086)	27,80 (17,611)	-0,12 (15,373)	-4,52 [-7,49;-1,56]	-0,30 [-0,52;-0,07]	0,00288*
	Weiblich	61	58	32,99 (20,246)	29,89 (20,563)	-4,23 (16,632)	62	61	34,88 (18,236)	34,77 (20,183)	-1,83 (16,802)	-2,40 [-8,13;3,33]	-0,14 [-0,50;0,22]	0,40870

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90663												
SETTLE	Männlich	171	171	24,76 (19,925)	21,43 (18,107)	-3,55 (14,540)	163	163	24,56 (19,457)	23,75 (19,938)	-1,04 (14,172)	-2,51 [-5,35;0,34]	-0,18 [-0,39;0,04]	0,08444
	Weiblich	103	103	29,77 (19,116)	27,69 (17,737)	-2,59 (15,179)	112	112	31,27 (18,151)	30,40 (20,822)	-1,14 (15,723)	-1,45 [-5,44;2,54]	-0,10 [-0,36;0,17]	0,47490
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,67819												
<b>Stigma (Item 23-26)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	25,40 (23,264)	20,77 (20,284)	-4,77 (20,946)	160	149	30,39 (25,414)	26,72 (25,438)	-1,02 (21,302)	-3,76 [-8,01;0,49]	-0,18 [-0,41;0,05]	0,08287
	Weiblich	66	61	37,78 (28,870)	32,07 (24,960)	-6,03 (24,416)	62	59	33,67 (25,691)	29,77 (24,188)	-6,84 (23,554)	0,81 [-7,42;9,03]	0,04 [-0,32;0,39]	0,84620
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53216												
Studie 018	Männlich	157	150	25,40 (23,264)	23,21 (20,866)	-3,49 (21,477)	160	152	30,39 (25,414)	26,89 (24,393)	-1,55 (21,628)	-1,94 [-6,18;2,30]	-0,10 [-0,32;0,14]	0,36830
	Weiblich	66	62	37,78 (28,870)	31,05 (24,403)	-5,56 (23,015)	62	61	33,67 (25,691)	28,38 (24,701)	-6,58 (22,523)	1,02 [-6,64;8,68]	0,04 [-0,31;0,40]	0,79263
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40425												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	30,18 (25,915)	25,62 (23,482)	-2,73 (21,079)	160	149	30,39 (25,414)	26,72 (25,438)	-1,02 (21,302)	-1,71 [-5,86;2,44]	-0,08 [-0,31;0,15]	0,41759
	Weiblich	61	58	32,89 (26,831)	31,68 (29,429)	-1,52 (23,251)	62	59	33,67 (25,691)	29,77 (24,188)	-6,84 (23,554)	5,32 [-2,88;13,52]	0,22 [-0,14;0,59]	0,20149
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53216												
Studie 018	Männlich	163	157	30,18 (25,915)	24,68 (22,929)	-3,80 (21,386)	160	152	30,39 (25,414)	26,89 (24,393)	-1,55 (21,628)	-2,25 [-6,41;1,92]	-0,10 [-0,33;0,12]	0,29025
	Weiblich	61	58	32,89 (26,831)	31,25 (27,705)	-1,53 (22,265)	62	61	33,67 (25,691)	28,38 (24,701)	-6,58 (22,523)	5,06 [-2,59;12,70]	0,22 [-0,13;0,59]	0,19295

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40425												
SETTLE	Männlich	171	171	23,79 (23,788)	20,31 (20,387)	-2,55 (17,381)	163	163	21,97 (23,015)	20,37 (20,087)	-1,52 (16,895)	-1,03 [-4,43; 2,37]	-0,06 [-0,27; 0,15]	0,55124
	Weiblich	103	103	29,19 (23,457)	25,34 (22,199)	-3,04 (17,311)	112	112	27,34 (22,685)	26,77 (23,125)	-0,46 (17,943)	-2,58 [-7,14; 1,98]	-0,14 [-0,41; 0,12]	0,26603
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63690												
<b>Soziale Unterstützung (Item 27-29)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	8,76 (14,703)	8,74 (15,290)	0,69 (16,272)	160	149	9,38 (15,688)	9,62 (17,993)	1,59 (16,575)	-0,90 [-4,20; 2,39]	-0,06 [-0,28; 0,18]	0,59123
	Weiblich	66	61	11,24 (19,170)	16,19 (22,632)	4,96 (17,555)	62	59	10,75 (19,110)	6,99 (12,957)	-3,91 (16,909)	8,87 [2,97; 14,76]	0,52 [0,15; 0,88]	0,00349*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,00440*												
Studie 018	Männlich	157	150	8,76 (14,703)	9,19 (15,969)	0,38 (16,488)	160	152	9,38 (15,688)	10,72 (17,675)	2,21 (16,628)	-1,83 [-5,08; 1,42]	-0,12 [-0,34; 0,12]	0,26866
	Weiblich	66	62	11,24 (19,170)	12,77 (18,678)	1,34 (21,360)	62	61	10,75 (19,110)	9,36 (16,380)	-0,56 (20,887)	1,90 [-5,19; 8,99]	0,08 [-0,26; 0,44]	0,59738
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,02350*												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	11,63 (18,358)	9,81 (16,683)	0,14 (16,520)	160	149	9,38 (15,688)	9,62 (17,993)	1,59 (16,575)	-1,45 [-4,69; 1,79]	-0,08 [-0,31; 0,14]	0,37880
	Weiblich	61	58	10,18 (16,848)	11,93 (18,625)	0,93 (16,681)	62	59	10,75 (19,110)	6,99 (12,957)	-3,91 (16,909)	4,84 [-1,06; 10,75]	0,28 [-0,08; 0,65]	0,10692
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,00440*												
Studie 018	Männlich	163	157	11,63 (18,358)	8,20 (15,392)	-1,08 (16,561)	160	152	9,38 (15,688)	10,72 (17,675)	2,21 (16,628)	-3,28 [-6,50; -0,07]	-0,20 [-0,42; 0,03]	0,04530*
	Weiblich	61	58	10,18 (16,848)	15,23 (20,732)	4,11 (20,622)	62	61	10,75 (19,110)	9,36 (16,380)	-0,56 (20,887)	4,67 [-2,43; 11,77]	0,22 [-0,14; 0,59]	0,19547

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,02350*												
SETTLE	Männlich	171	171	13,91 (17,216)	14,82 (18,768)	1,86 (17,399)	163	163	12,27 (17,678)	13,09 (18,437)	1,05 (16,934)	0,81 [-2,60;4,22]	0,04 [-0,17;0,26]	0,64039
	Weiblich	103	103	15,17 (19,341)	11,33 (15,870)	-4,38 (16,079)	112	112	18,73 (22,337)	17,26 (21,401)	-0,13 (16,715)	-4,25 [-8,49;0,00]	-0,26 [-0,53;0,01]	0,04988*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07229												
<b>Kognition (Item 30-33)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	21,50 (15,670)	22,27 (16,602)	-0,03 (15,499)	160	149	24,57 (17,887)	23,66 (16,908)	0,06 (15,782)	-0,09 [-3,23;3,05]	0,00 [-0,24;0,22]	0,95525
	Weiblich	66	61	24,81 (16,912)	26,74 (15,058)	0,81 (15,491)	62	59	25,10 (16,918)	25,11 (18,478)	0,00 (14,912)	0,81 [-4,40;6,01]	0,06 [-0,31;0,41]	0,75992
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63415												
Studie 018	Männlich	157	150	21,50 (15,670)	22,25 (16,927)	-0,41 (16,206)	160	152	24,57 (17,887)	25,07 (16,890)	1,53 (16,335)	-1,94 [-5,14;1,25]	-0,12 [-0,35;0,11]	0,23257
	Weiblich	66	62	24,81 (16,912)	24,70 (15,074)	-0,60 (17,487)	62	61	25,10 (16,918)	23,67 (17,310)	-1,93 (17,091)	1,32 [-4,48;7,13]	0,08 [-0,28;0,43]	0,65230
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58099												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	23,66 (17,358)	22,20 (15,289)	-1,05 (15,616)	160	149	24,57 (17,887)	23,66 (16,908)	0,06 (15,782)	-1,11 [-4,19;1,96]	-0,08 [-0,30;0,16]	0,47641
	Weiblich	61	58	23,26 (18,650)	22,09 (17,802)	-1,60 (14,797)	62	59	25,10 (16,918)	25,11 (18,478)	0,00 (14,912)	-1,60 [-6,84;3,63]	-0,10 [-0,47;0,25]	0,54521
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63415												
Studie 018	Männlich	163	157	23,66 (17,358)	23,21 (17,205)	0,05 (16,160)	160	152	24,57 (17,887)	25,07 (16,890)	1,53 (16,335)	-1,48 [-4,63;1,67]	-0,10 [-0,31;0,13]	0,35662
	Weiblich	61	58	23,26 (18,650)	24,03 (18,943)	-0,27 (16,972)	62	61	25,10 (16,918)	23,67 (17,310)	-1,93 (17,091)	1,66 [-4,19;7,50]	0,10 [-0,26;0,46]	0,57627

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58099												
SETTLE	Männlich	171	171	25,69 (18,914)	25,36 (17,816)	-0,10 (14,004)	163	163	25,85 (18,209)	25,03 (16,645)	-0,45 (13,655)	0,35 [-2,39; 3,10]	0,02 [-0,19; 0,24]	0,80014
	Weiblich	103	103	27,12 (16,801)	25,84 (14,568)	-0,85 (12,664)	112	112	24,95 (17,224)	23,54 (18,168)	-1,79 (13,143)	0,94 [-2,40; 4,28]	0,08 [-0,19; 0,34]	0,57988
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,76605												
<b>Kommunikation (Item 34-36)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	27,92 (20,256)	24,47 (22,571)	-2,77 (19,582)	160	149	27,55 (21,658)	26,06 (22,828)	-1,14 (19,962)	-1,63 [-5,60; 2,33]	-0,08 [-0,31; 0,15]	0,41789
	Weiblich	66	61	26,77 (22,528)	24,86 (22,998)	-3,03 (19,037)	62	59	21,51 (17,761)	24,86 (20,383)	0,43 (18,045)	-3,46 [-9,82; 2,89]	-0,18 [-0,55; 0,17]	0,28330
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55860												
Studie 018	Männlich	157	150	27,92 (20,256)	24,61 (21,116)	-2,86 (19,479)	160	152	27,55 (21,658)	27,22 (20,830)	0,53 (19,648)	-3,38 [-7,22; 0,45]	-0,18 [-0,40; 0,05]	0,08357
	Weiblich	66	62	26,77 (22,528)	22,04 (21,871)	-3,21 (19,919)	62	61	21,51 (17,761)	24,32 (19,620)	1,36 (19,174)	-4,57 [-11,13; 1,99]	-0,24 [-0,59; 0,12]	0,17089
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87548												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	27,71 (22,123)	24,01 (20,590)	-3,74 (19,746)	160	149	27,55 (21,658)	26,06 (22,828)	-1,14 (19,962)	-2,60 [-6,49; 1,28]	-0,14 [-0,36; 0,10]	0,18822
	Weiblich	61	58	24,45 (22,916)	19,97 (20,646)	-5,76 (17,915)	62	59	21,51 (17,761)	24,86 (20,383)	0,43 (18,045)	-6,19 [-12,52; 0,13]	-0,34 [-0,71; 0,02]	0,05480
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55860												
Studie 018	Männlich	163	157	27,71 (22,123)	23,57 (20,241)	-3,75 (19,446)	160	152	27,55 (21,658)	27,22 (20,830)	0,53 (19,648)	-4,28 [-8,06; -0,49]	-0,22 [-0,44; 0,00]	0,02692*
	Weiblich	61	58	24,45 (22,916)	22,13 (21,491)	-2,30 (19,034)	62	61	21,51 (17,761)	24,32 (19,620)	1,36 (19,174)	-3,66 [-10,19; 2,88]	-0,20 [-0,55; 0,17]	0,27043

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,87548												
SETTLE	Männlich	171	171	24,17 (19,878)	23,28 (20,658)	-0,49 (16,727)	163	163	22,78 (18,812)	22,57 (17,879)	-0,33 (16,304)	-0,15 [-3,43; 3,13]	0,00 [-0,22; 0,21]	0,92724
	Weiblich	103	103	18,61 (20,218)	17,62 (16,974)	-1,96 (14,970)	112	112	21,18 (19,972)	21,12 (20,353)	-0,12 (15,533)	-1,84 [-5,79; 2,10]	-0,12 [-0,39; 0,15]	0,35779
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51554												
<b>Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	25,11 (19,452)	23,30 (20,665)	-1,23 (19,070)	160	149	27,92 (22,161)	26,17 (22,281)	0,40 (19,509)	-1,63 [-5,50; 2,24]	-0,08 [-0,31; 0,15]	0,40816
	Weiblich	66	61	29,80 (21,236)	33,06 (23,861)	4,05 (18,658)	62	59	31,18 (21,548)	29,80 (19,278)	-0,14 (17,923)	4,19 [-2,08; 10,46]	0,22 [-0,13; 0,59]	0,18809
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,31653												
Studie 018	Männlich	157	150	25,11 (19,452)	23,89 (21,012)	-2,03 (19,262)	160	152	27,92 (22,161)	25,93 (23,048)	-0,52 (19,516)	-1,50 [-5,30; 2,30]	-0,08 [-0,30; 0,15]	0,43768
	Weiblich	66	62	29,80 (21,236)	31,72 (22,626)	2,67 (20,125)	62	61	31,18 (21,548)	28,28 (24,022)	-3,18 (19,607)	5,85 [-0,83; 12,52]	0,30 [-0,06; 0,65]	0,08556
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20786												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	26,89 (21,262)	22,09 (19,661)	-3,66 (19,297)	160	149	27,92 (22,161)	26,17 (22,281)	0,40 (19,509)	-4,06 [-7,85; -0,28]	-0,20 [-0,44; 0,02]	0,03539*
	Weiblich	61	58	30,87 (21,749)	27,44 (20,473)	-2,95 (17,752)	62	59	31,18 (21,548)	29,80 (19,278)	-0,14 (17,923)	-2,81 [-9,08; 3,47]	-0,16 [-0,52; 0,21]	0,37818
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,31653												
Studie 018	Männlich	163	157	26,89 (21,262)	20,65 (18,624)	-5,23 (19,258)	160	152	27,92 (22,161)	25,93 (23,048)	-0,52 (19,516)	-4,71 [-8,46; -0,96]	-0,24 [-0,47; -0,02]	0,01388*
	Weiblich	61	58	30,87 (21,749)	28,45 (20,828)	-2,84 (19,463)	62	61	31,18 (21,548)	28,28 (24,022)	-3,18 (19,607)	0,34 [-6,35; 7,04]	0,02 [-0,34; 0,38]	0,91926

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20786												
SETTLE	Männlich	171	171	32,41 (22,677)	27,99 (21,846)	-3,22 (18,450)	163	163	31,25 (20,589)	30,55 (20,292)	-0,17 (17,968)	-3,05 [-6,67; 0,56]	-0,16 [-0,38; 0,05]	0,09751
	Weiblich	103	103	42,31 (22,038)	33,69 (20,846)	-7,44 (17,805)	112	112	38,48 (22,873)	36,15 (22,677)	-2,62 (18,460)	-4,82 [-9,52; -0,13]	-0,26 [-0,53; 0,00]	0,04421*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55680												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



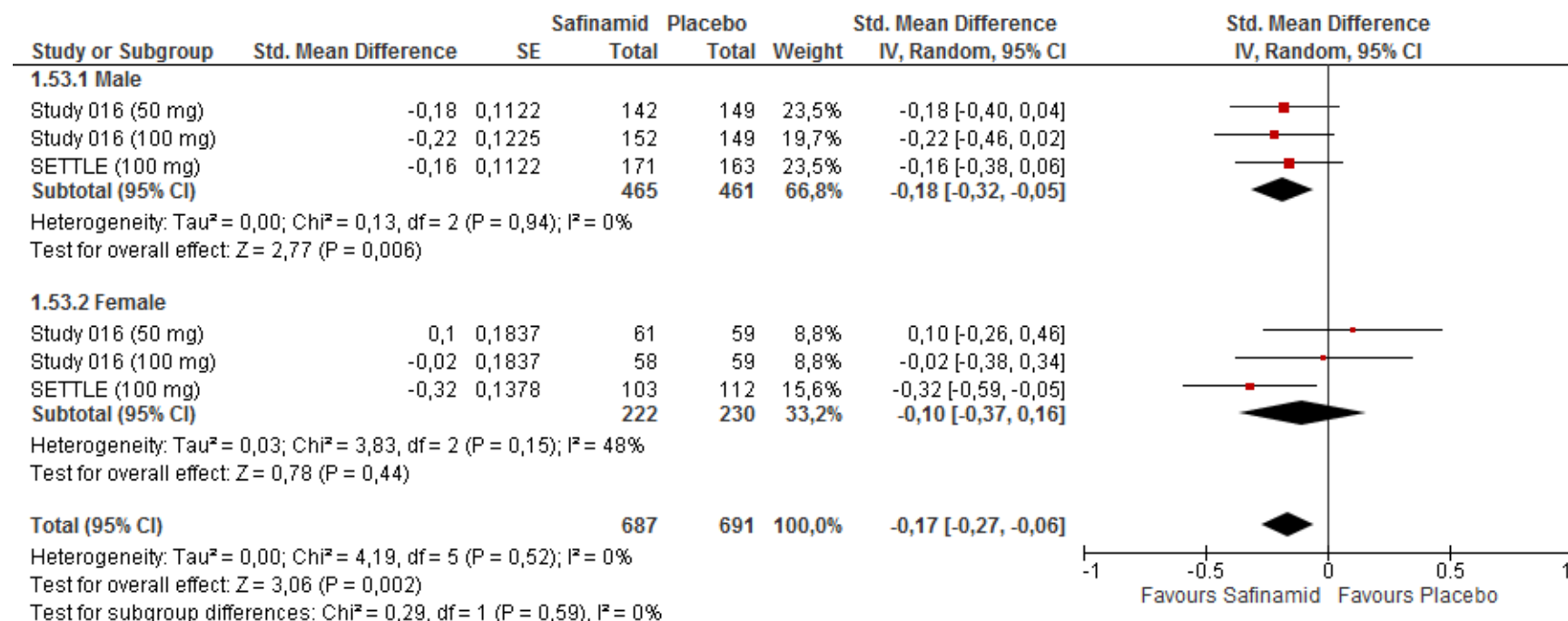


Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

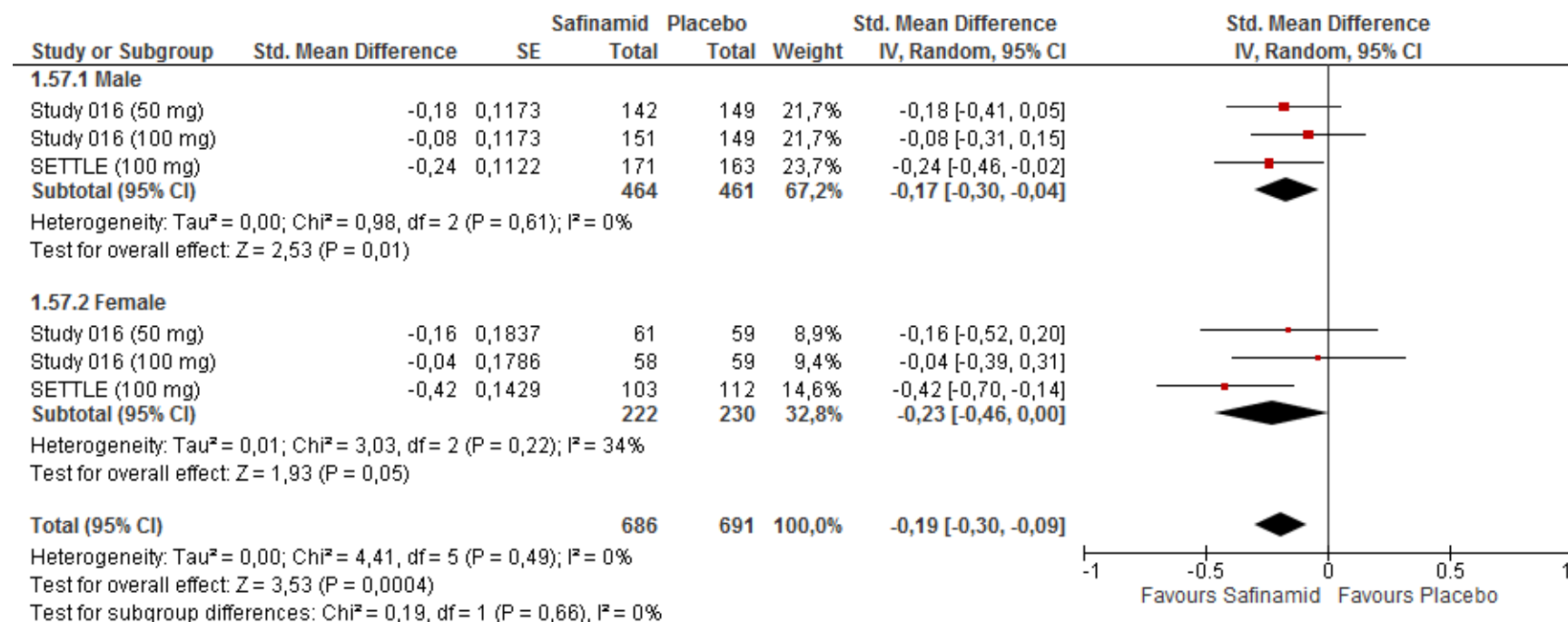


Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

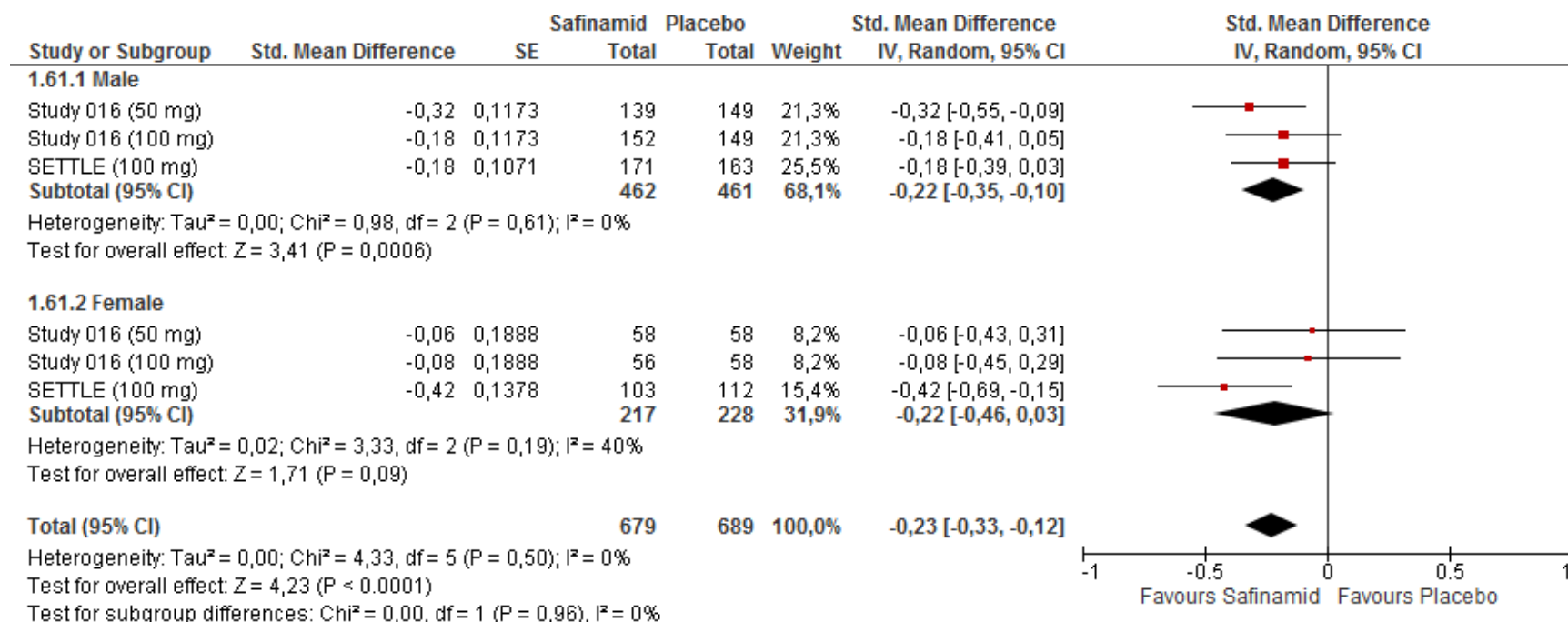


Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

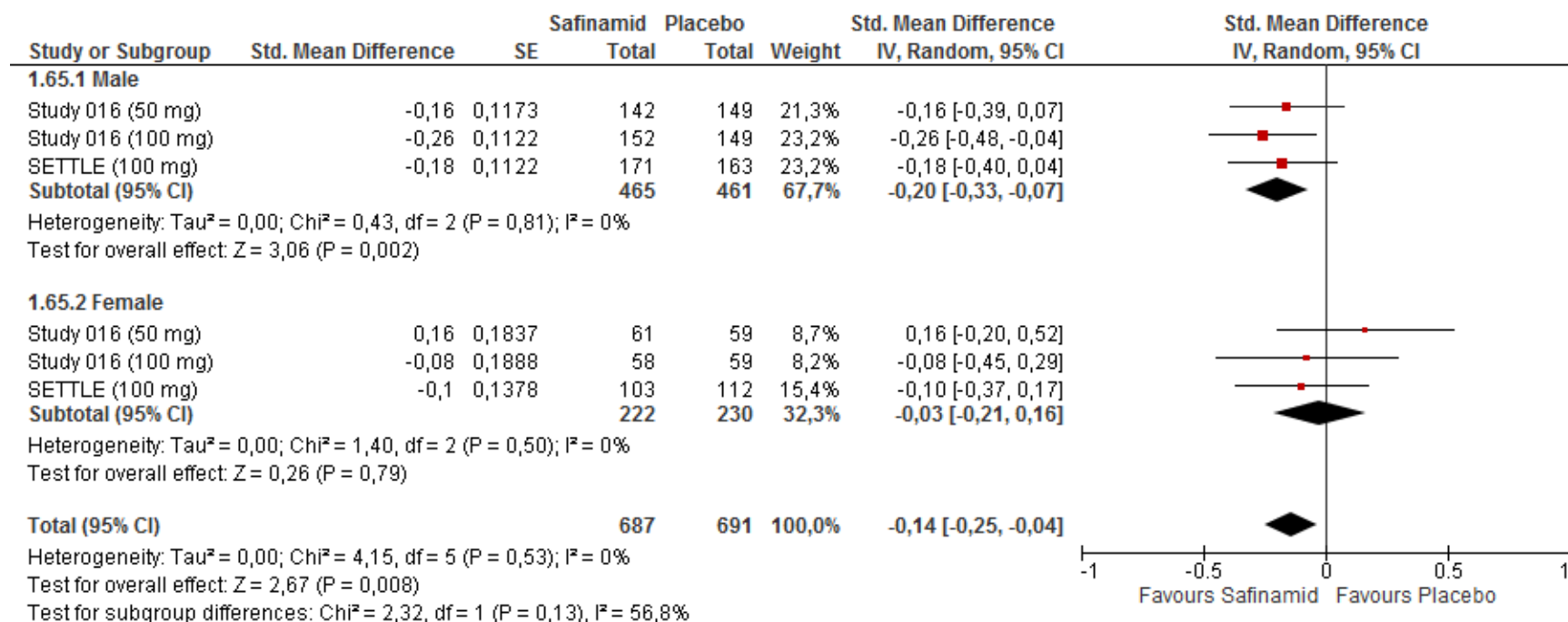


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

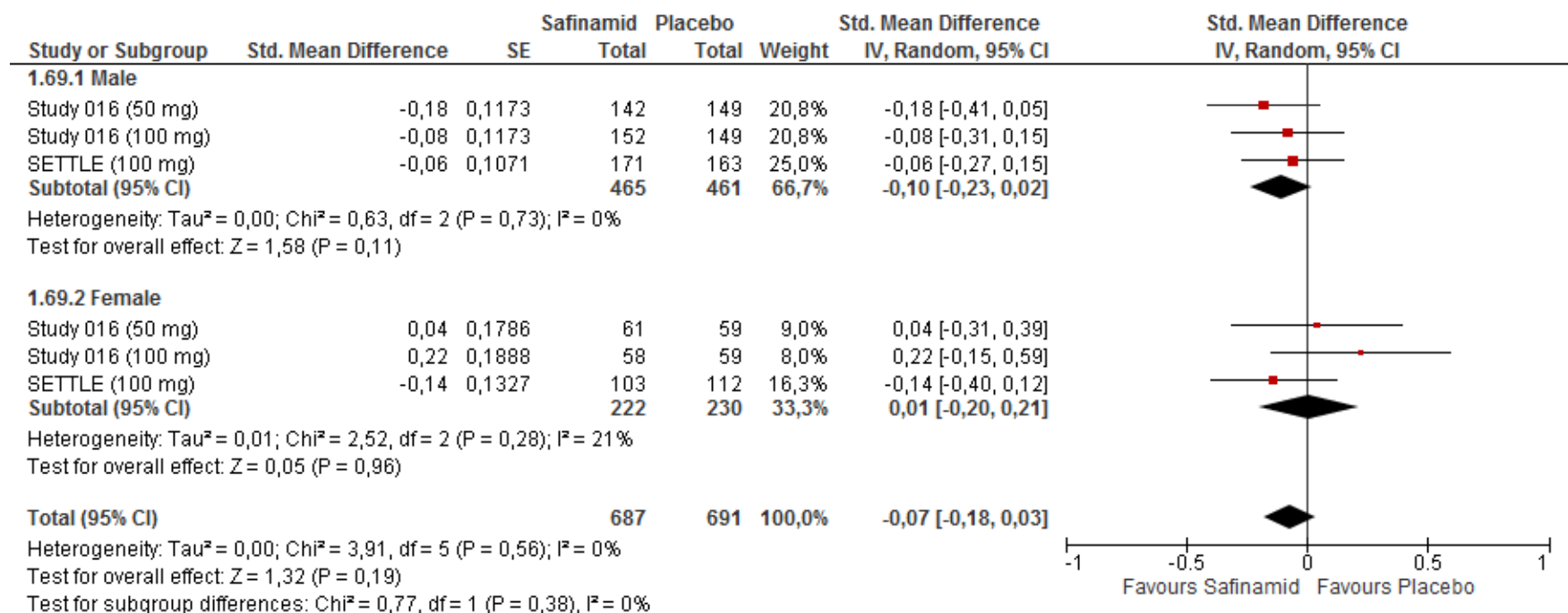


Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

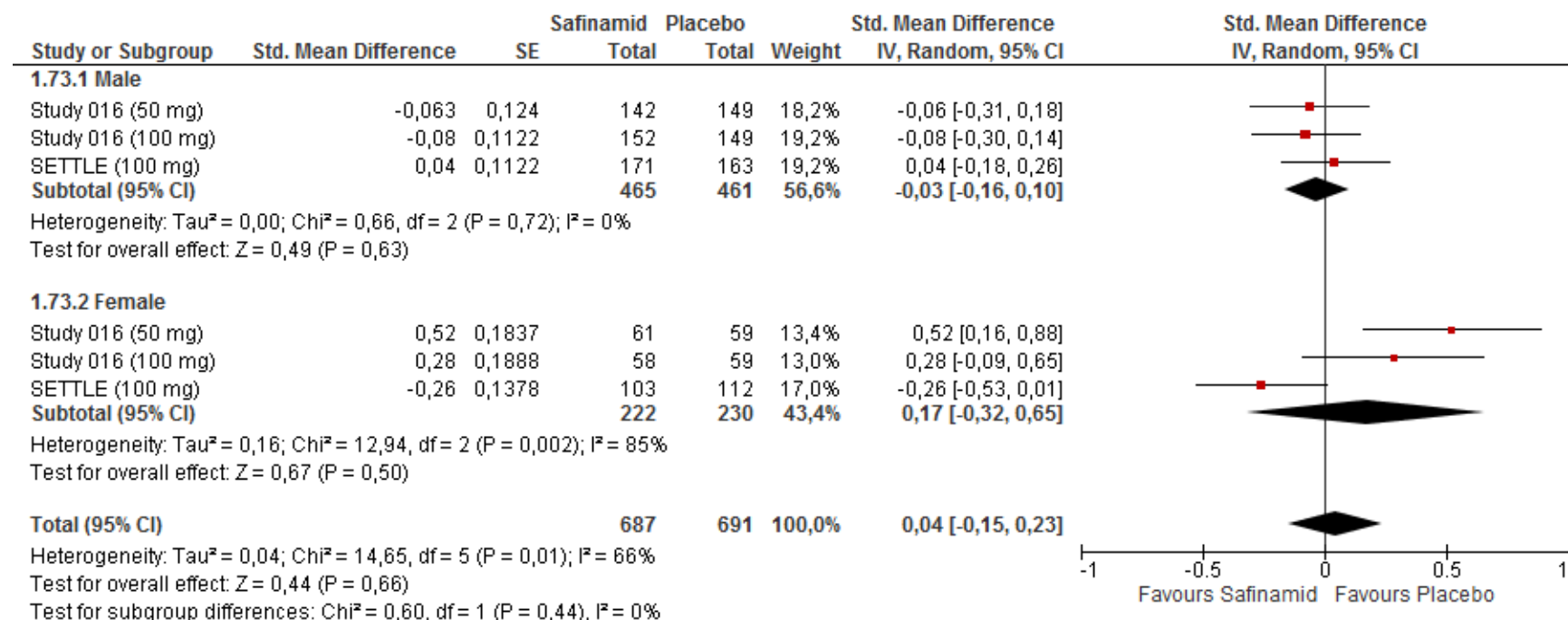


Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

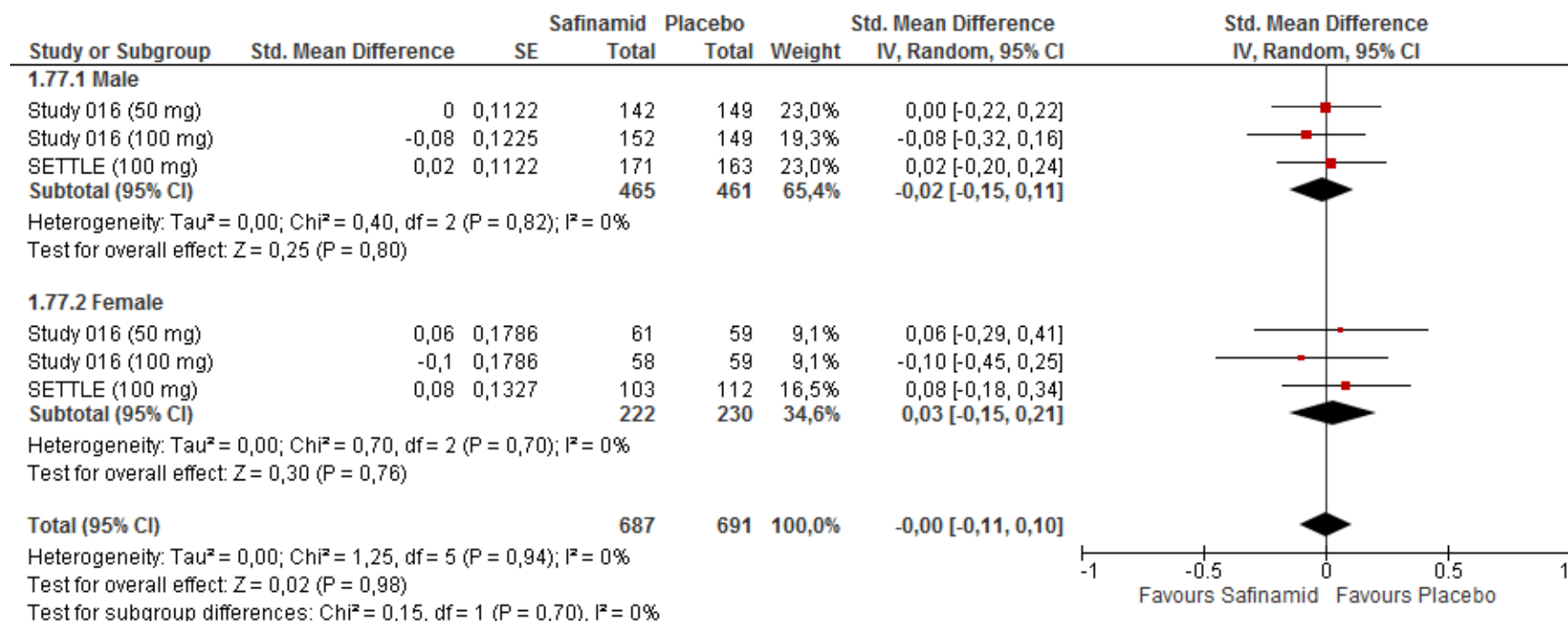


Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

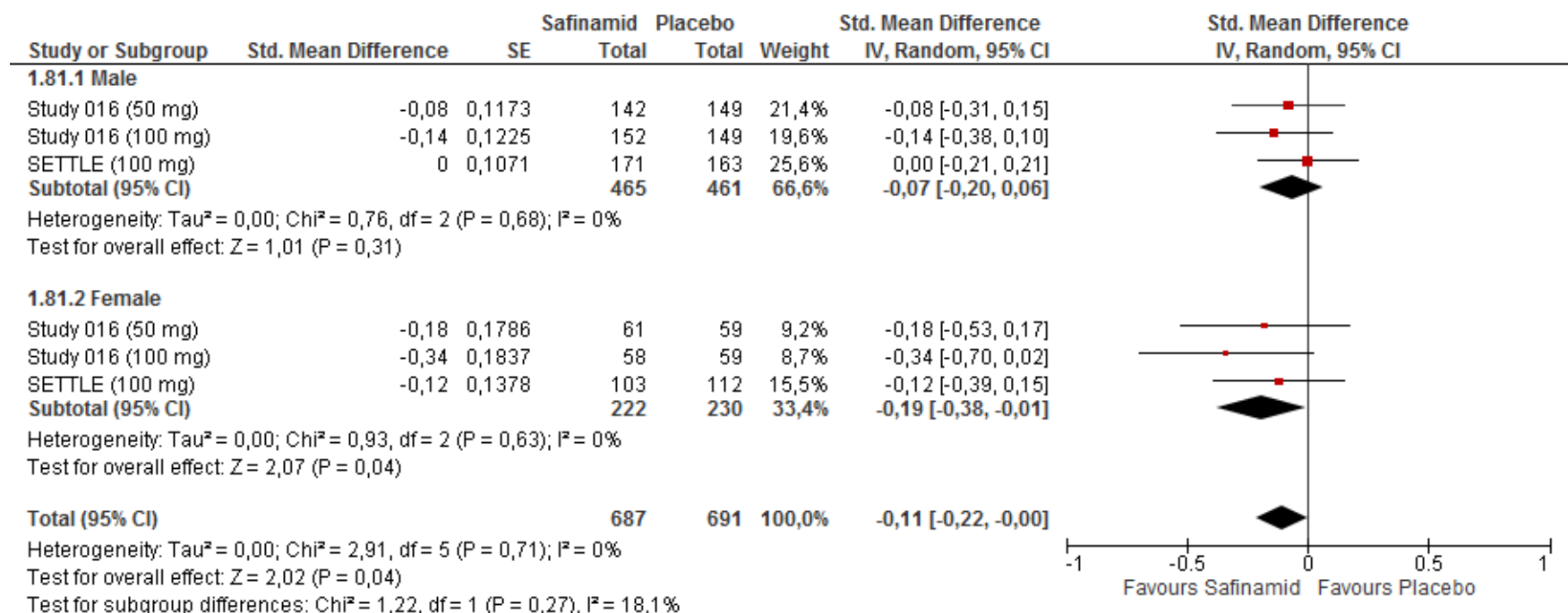


Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo



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

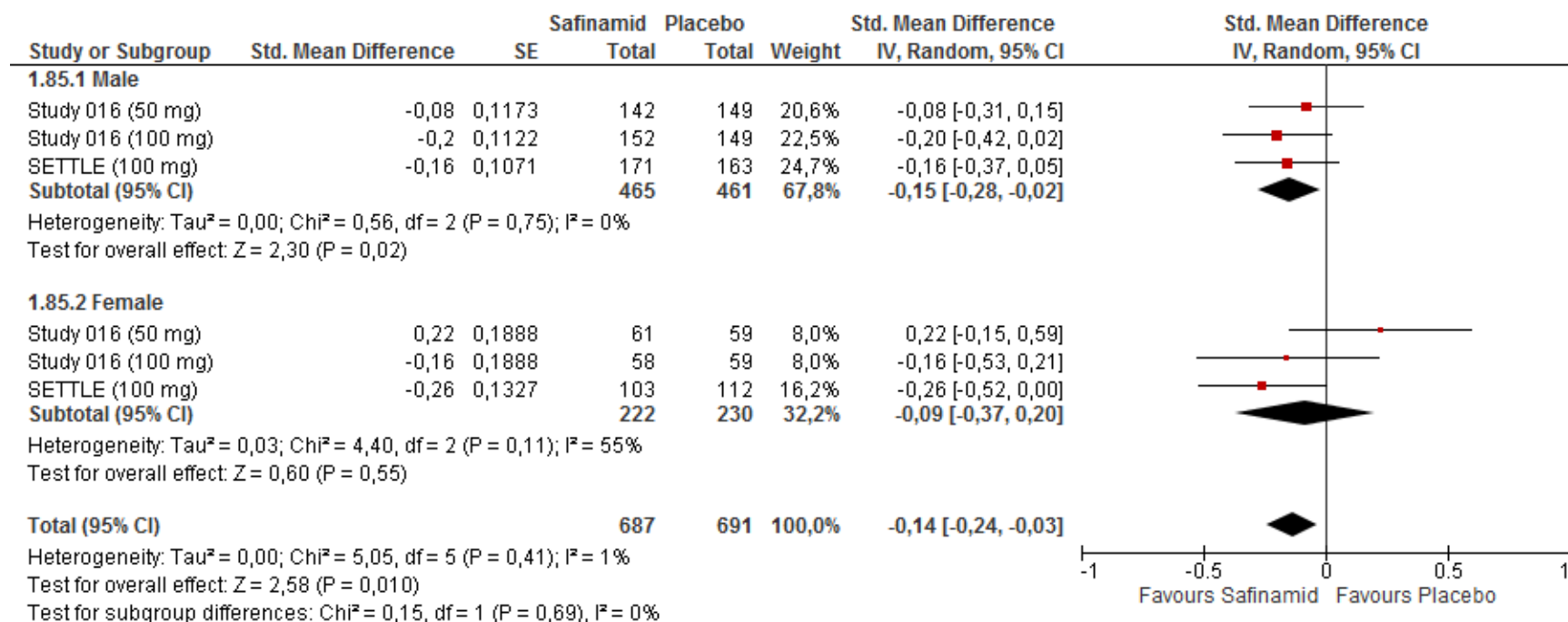


Abbildung 4-102: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.13.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	27,37 (13,948)	23,38 (15,388)	-2,93 (11,671)	150	139	29,21 (13,618)	27,28 (15,133)	-0,67 (11,543)	-2,27 [-4,75; 0,21]	-0,20 [-0,43; 0,04]	0,07244
	≥65 Jahre	78	72	29,34 (13,463)	28,32 (16,325)	-2,03 (11,246)	72	69	27,50 (14,040)	25,25 (14,010)	-2,70 (11,127)	0,68 [-2,79; 4,14]	0,06 [-0,27; 0,39]	0,70046
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15568												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	27,34 (14,002)	24,99 (15,749)	-2,15 (12,624)	139	133	29,41 (13,702)	28,18 (15,758)	-0,08 (12,537)	-2,08 [-4,71; 0,55]	-0,16 [-0,40; 0,07]	0,12147
	≥65 Jahre	81	76	29,42 (13,408)	26,36 (14,102)	-2,50 (11,728)	83	80	27,43 (13,772)	26,42 (14,398)	-0,67 (11,664)	-1,83 [-5,24; 1,58]	-0,16 [-0,47; 0,16]	0,29086
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,43013												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	27,84 (16,079)	23,49 (14,787)	-4,17 (11,333)	150	139	29,21 (13,618)	27,28 (15,133)	-0,67 (11,543)	-3,51 [-5,97; -1,04]	-0,30 [-0,54; -0,07]	0,00540*
	≥65 Jahre	75	69	29,74 (14,357)	27,20 (16,805)	-2,56 (11,466)	72	69	27,50 (14,040)	25,25 (14,010)	-2,70 (11,127)	0,14 [-3,36; 3,65]	0,02 [-0,32; 0,35]	0,93704
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15568												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	27,88 (15,868)	23,82 (15,102)	-3,93 (12,107)	139	133	29,41 (13,702)	28,18 (15,758)	-0,08 (12,537)	-3,85 [-6,52; -1,18]	-0,32 [-0,55; -0,07]	0,00477*
	≥65 Jahre	82	79	29,56 (14,874)	26,84 (17,253)	-2,10 (11,759)	83	80	27,43 (13,772)	26,42 (14,398)	-0,67 (11,664)	-1,43 [-4,78; 1,91]	-0,12 [-0,43; 0,19]	0,39933

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,43013												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	27,30 (15,121)	24,70 (14,581)	-2,36 (11,377)	157	157	27,06 (14,637)	26,03 (14,918)	-0,81 (11,741)	-1,54 [-3,84;0,75]	-0,14 [-0,35;0,09]	0,18728
	≥65 Jahre	114	114	27,71 (13,911)	23,76 (12,481)	-3,77 (9,717)	118	118	26,77 (15,148)	26,55 (14,975)	-0,34 (9,634)	-3,44 [-5,80;-1,07]	-0,36 [-0,61;-0,10]	0,00455*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,26488												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>														

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo			
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>	
<b>Mobilität (Item 1-10)</b>															
<b>Safinamid 50 mg</b>															

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

Studie 016	<65 Jahre	145	131	40,45 (21,832)	31,43 (24,009)	-6,97 (18,427)	150	139	41,47 (21,410)	37,00 (22,420)	-2,48 (18,252)	-4,48 [-8,33; -0,63]	-0,24 [-0,48; 0,00]	0,02266*
	≥65 Jahre	78	72	44,20 (25,595)	39,83 (24,568)	-6,18 (19,112)	72	69	41,88 (23,982)	36,34 (23,989)	-5,11 (18,909)	-1,08 [-6,97; 4,81]	-0,06 [-0,39; 0,27]	0,71864
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09373												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	40,60 (22,035)	34,71 (23,122)	-4,63 (19,036)	139	133	41,22 (21,641)	38,90 (23,097)	-0,84 (18,891)	-3,80 [-7,74; 0,15]	-0,20 [-0,44; 0,04]	0,05933
	≥65 Jahre	81	76	43,80 (25,200)	39,61 (24,543)	-1,88 (20,894)	83	80	42,23 (23,286)	40,69 (23,556)	-0,03 (20,767)	-1,86 [-7,92; 4,21]	-0,08 [-0,40; 0,23]	0,54726
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89079												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	140	38,14 (26,387)	31,15 (23,319)	-7,07 (17,786)	150	139	41,47 (21,410)	37,00 (22,420)	-2,48 (18,252)	-4,58 [-8,43; -0,74]	-0,26 [-0,49; -0,02]	0,01961*
	≥65 Jahre	75	69	44,20 (24,492)	41,74 (27,178)	-3,11 (19,487)	72	69	41,88 (23,982)	36,34 (23,989)	-5,11 (18,909)	2,00 [-3,96; 7,96]	0,10 [-0,23; 0,44]	0,50870
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09373												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	38,38 (25,884)	33,31 (23,898)	-4,67 (18,198)	139	133	41,22 (21,641)	38,90 (23,097)	-0,84 (18,891)	-3,83 [-7,85; 0,19]	-0,20 [-0,45; 0,03]	0,06175
	≥65 Jahre	82	79	43,35 (25,538)	39,56 (26,291)	-3,65 (20,957)	83	80	42,23 (23,286)	40,69 (23,556)	-0,03 (20,767)	-3,62 [-9,58; 2,34]	-0,18 [-0,49; 0,14]	0,23179
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,89079												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	34,53 (22,450)	30,50 (20,923)	-3,90 (16,369)	157	157	35,99 (23,064)	34,95 (22,859)	-0,39 (16,961)	-3,51 [-6,83; -0,19]	-0,22 [-0,43; 0,01]	0,03847*
	≥65 Jahre	114	114	36,97 (24,385)	30,95 (22,829)	-6,25 (15,149)	118	118	36,49 (24,644)	37,45 (24,398)	0,79 (14,999)	-7,04 [-10,73; -3,36]	-0,46 [-0,73; -0,21]	0,00021*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,16096												
<b>Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	127	36,76 (22,456)	27,08 (23,108)	-6,96 (18,831)	150	138	37,11 (21,831)	33,87 (21,725)	-1,58 (18,631)	-5,39 [-9,39; -1,38]	-0,28 [-0,53; -0,05]	0,00861

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

	≥65 Jahre	78	70	37,18 (22,446)	34,64 (24,353)	-4,89 (20,008)	72	69	36,75 (22,228)	33,51 (23,303)	-2,24 (19,722)	-2,66 [-8,79; 3,48]	-0,14 [-0,47; 0,20]	0,39342
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,71392												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	36,39 (22,533)	28,82 (22,423)	-6,44 (20,089)	139	133	36,97 (21,502)	35,40 (23,852)	-0,53 (19,879)	-5,91 [-10,08; -1,74]	-0,30 [-0,54; -0,06]	0,00558*
	≥65 Jahre	81	76	37,76 (22,286)	35,27 (23,885)	-0,70 (21,974)	83	80	36,95 (22,596)	35,63 (24,761)	0,39 (21,870)	-1,10 [-7,47; 5,28]	-0,06 [-0,36; 0,26]	0,73460
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,47185												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	139	34,95 (23,451)	29,79 (24,632)	-4,96 (18,252)	150	138	37,11 (21,831)	33,87 (21,725)	-1,58 (18,631)	-3,39 [-7,37; 0,60]	-0,18 [-0,42; 0,05]	0,09532
	≥65 Jahre	75	69	39,78 (24,056)	33,94 (25,135)	-4,13 (20,160)	72	69	36,75 (22,228)	33,51 (23,303)	-2,24 (19,722)	-1,89 [-8,06; 4,28]	-0,10 [-0,43; 0,24]	0,54535
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,71392												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	34,92 (23,248)	30,58 (24,360)	-4,17 (19,240)	139	133	36,97 (21,502)	35,40 (23,852)	-0,53 (19,879)	-3,64 [-7,88; 0,60]	-0,18 [-0,43; 0,05]	0,09234
	≥65 Jahre	82	79	39,18 (24,188)	34,86 (25,188)	-2,94 (21,999)	83	80	36,95 (22,596)	35,63 (24,761)	0,39 (21,870)	-3,33 [-9,59; 2,93]	-0,16 [-0,46; 0,16]	0,29537
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,47185												
SETILE	<65 Jahre	160	160	32,42 (22,671)	26,95 (20,778)	-4,74 (16,858)	157	157	30,60 (20,525)	29,64 (21,891)	-0,72 (17,318)	-4,02 [-7,42; -0,63]	-0,24 [-0,46; -0,01]	0,02045*
	≥65 Jahre	114	114	33,70 (21,722)	28,76 (20,344)	-4,48 (17,256)	118	118	33,28 (22,974)	33,90 (23,714)	0,88 (17,085)	-5,36 [-9,56; -1,17]	-0,32 [-0,57; -0,05]	0,01245*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,62390												
<b>Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	30,55 (19,426)	26,72 (19,016)	-2,73 (15,924)	150	139	32,03 (18,389)	30,67 (19,582)	-0,13 (15,702)	-2,60 [-5,97; 0,78]	-0,16 [-0,40; 0,07]	0,13090

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

	≥65 Jahre	78	72	31,84 (20,201)	29,17 (21,486)	-3,31 (16,483)	72	69	26,79 (17,744)	25,18 (17,037)	-4,05 (16,351)	0,74 [-4,35;5,83]	0,04 [-0,28;0,38]	0,77347
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,27983												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	30,72 (19,554)	28,06 (20,109)	-2,28 (16,381)	139	133	32,07 (18,686)	31,64 (19,108)	0,69 (16,217)	-2,97 [-6,37;0,44]	-0,18 [-0,42;0,06]	0,08731
	≥65 Jahre	81	76	31,48 (19,972)	26,54 (16,706)	-4,19 (14,961)	83	80	27,41 (17,377)	26,72 (17,423)	-1,47 (14,900)	-2,72 [-7,07;1,63]	-0,18 [-0,50;0,13]	0,21874
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19342												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	30,62 (18,709)	25,09 (17,284)	-5,08 (15,444)	150	139	32,03 (18,389)	30,67 (19,582)	-0,13 (15,702)	-4,95 [-8,31;-1,59]	-0,32 [-0,55;-0,08]	0,00403*
	≥65 Jahre	75	69	31,00 (19,268)	26,81 (20,543)	-5,11 (16,833)	72	69	26,79 (17,744)	25,18 (17,037)	-4,05 (16,351)	-1,06 [-6,21;4,10]	-0,06 [-0,40;0,27]	0,68651
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,27983												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	30,55 (18,493)	24,91 (18,162)	-5,62 (15,693)	139	133	32,07 (18,686)	31,64 (19,108)	0,69 (16,217)	-6,31 [-9,77;-2,85]	-0,40 [-0,64;-0,15]	0,00038*
	≥65 Jahre	82	79	31,10 (19,578)	27,27 (19,092)	-2,97 (14,997)	83	80	27,41 (17,377)	26,72 (17,423)	-1,47 (14,900)	-1,51 [-5,78;2,77]	-0,10 [-0,41;0,21]	0,48784
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19342												
SETILE	<65 Jahre	160	160	27,34 (20,798)	25,05 (19,451)	-2,62 (15,645)	157	157	27,11 (18,933)	25,85 (19,800)	-1,73 (16,139)	-0,89 [-4,06;2,28]	-0,06 [-0,28;0,16]	0,58024
	≥65 Jahre	114	114	25,66 (18,197)	22,00 (16,175)	-4,21 (14,237)	118	118	27,54 (19,601)	27,26 (21,517)	-0,21 (14,051)	-4,00 [-7,45;-0,54]	-0,28 [-0,54;-0,02]	0,02358*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,18825												
<b>Stigma (Item 23-26)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	28,58 (25,213)	23,57 (21,797)	-4,73 (21,745)	150	139	33,58 (25,006)	30,13 (26,013)	-1,35 (21,279)	-3,38 [-7,99;1,22]	-0,16 [-0,40;0,08]	0,14925

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

	≥65 Jahre	78	72	29,97 (26,504)	25,26 (23,419)	-5,03 (20,549)	72	69	26,56 (25,966)	22,46 (22,364)	-5,78 (20,378)	0,75 [-5,59; 7,10]	0,04 [-0,29; 0,37]	0,81454
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,56006												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	28,74 (25,353)	26,52 (21,844)	-3,03 (22,197)	139	133	34,13 (24,798)	30,78 (25,765)	-1,29 (21,793)	-1,73 [-6,34; 2,87]	-0,08 [-0,32; 0,16]	0,45986
	≥65 Jahre	81	76	29,63 (26,235)	23,68 (22,829)	-6,12 (20,490)	83	80	26,58 (26,042)	21,56 (20,952)	-5,34 (20,421)	-0,78 [-6,73; 5,18]	-0,04 [-0,35; 0,28]	0,79744
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,67635												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	33,35 (27,528)	29,83 (26,341)	-2,76 (20,993)	150	139	33,58 (25,006)	30,13 (26,013)	-1,35 (21,279)	-1,41 [-5,98; 3,16]	-0,06 [-0,30; 0,17]	0,54391
	≥65 Jahre	75	69	26,08 (22,520)	22,10 (22,447)	-5,73 (21,052)	72	69	26,56 (25,966)	22,46 (22,364)	-5,78 (20,378)	0,06 [-6,35; 6,46]	0,00 [-0,33; 0,34]	0,98648
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,56006												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	33,76 (27,289)	28,77 (23,806)	-4,24 (21,134)	139	133	34,13 (24,798)	30,78 (25,765)	-1,29 (21,793)	-2,94 [-7,60; 1,71]	-0,14 [-0,38; 0,10]	0,21479
	≥65 Jahre	82	79	25,99 (23,354)	22,47 (25,090)	-4,25 (20,604)	83	80	26,58 (26,042)	21,56 (20,952)	-5,34 (20,421)	1,09 [-4,75; 6,93]	0,06 [-0,26; 0,36]	0,71348
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,67635												
SETILE	<65 Jahre	160	160	26,64 (23,485)	22,45 (20,926)	-3,74 (17,945)	157	157	26,47 (23,515)	24,77 (21,981)	-1,24 (18,516)	-2,51 [-6,14; 1,13]	-0,14 [-0,36; 0,08]	0,17596
	≥65 Jahre	114	114	24,67 (24,211)	21,85 (21,637)	-1,15 (17,037)	118	118	21,08 (21,999)	20,59 (20,855)	-0,30 (16,893)	-0,86 [-5,01; 3,29]	-0,06 [-0,31; 0,21]	0,68417
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54583												
<b>Soziale Unterstützung (Item 27-29)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	9,57 (15,852)	9,99 (16,184)	0,85 (16,616)	150	139	10,39 (16,749)	9,92 (18,371)	0,13 (16,324)	0,72 [-2,80; 4,23]	0,04 [-0,20; 0,28]	0,68845

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

	≥65 Jahre	78	72	9,35 (16,790)	12,79 (21,111)	4,15 (15,733)	72	69	8,45 (16,578)	6,76 (12,664)	-1,63 (15,585)	5,78 [0,93; 10,64]	0,36 [0,04; 0,70]	0,01992*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04555*												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	9,60 (15,988)	10,91 (17,613)	1,10 (18,460)	139	133	11,09 (17,154)	11,59 (18,812)	1,88 (18,241)	-0,78 [-4,62; 3,06]	-0,04 [-0,28; 0,20]	0,68983
	≥65 Jahre	81	76	9,31 (16,526)	9,05 (15,402)	-0,17 (14,963)	83	80	7,53 (15,705)	8,23 (14,265)	1,04 (14,867)	-1,21 [-5,56; 3,13]	-0,08 [-0,40; 0,23]	0,58272
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09716												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	11,61 (18,486)	8,98 (14,641)	-1,39 (16,162)	150	139	10,39 (16,749)	9,92 (18,371)	0,13 (16,324)	-1,52 [-5,03; 1,99]	-0,10 [-0,33; 0,14]	0,39441
	≥65 Jahre	75	69	10,50 (16,881)	13,29 (21,393)	4,62 (16,190)	72	69	8,45 (16,578)	6,76 (12,664)	-1,63 (15,585)	6,25 [1,33; 11,16]	0,40 [0,06; 0,73]	0,01303*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04555*												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	11,41 (18,645)	9,07 (15,827)	-1,04 (17,746)	139	133	11,09 (17,154)	11,59 (18,812)	1,88 (18,241)	-2,92 [-6,82; 0,98]	-0,16 [-0,40; 0,08]	0,14194
	≥65 Jahre	82	79	10,92 (16,739)	11,87 (19,396)	3,16 (15,059)	83	80	7,53 (15,705)	8,23 (14,265)	1,04 (14,867)	2,11 [-2,16; 6,39]	0,14 [-0,17; 0,45]	0,33089
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09716												
SETILE	<65 Jahre	160	160	14,51 (18,386)	14,83 (19,118)	0,82 (17,649)	157	157	15,65 (20,550)	14,34 (18,732)	-0,09 (18,254)	0,91 [-2,67; 4,50]	0,06 [-0,17; 0,27]	0,61604
	≥65 Jahre	114	114	14,22 (17,571)	11,64 (15,616)	-2,18 (16,045)	118	118	13,91 (19,104)	15,39 (21,132)	1,60 (15,883)	-3,79 [-7,69; 0,12]	-0,24 [-0,50; 0,02]	0,05712
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08312												
<b>Kognition (Item 30-33)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	20,65 (14,700)	21,18 (14,031)	0,35 (14,488)	150	139	23,33 (17,222)	22,62 (17,081)	0,75 (14,284)	-0,40 [-3,47; 2,67]	-0,02 [-0,27; 0,21]	0,79784



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

	≥65 Jahre	78	72	25,88 (17,983)	28,04 (18,969)	0,42 (15,398)	72	69	27,60 (18,101)	26,99 (17,596)	0,28 (15,163)	0,14 [-4,62;4,89]	0,00 [-0,32;0,34]	0,95437
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51284												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	20,25 (14,278)	21,65 (15,232)	0,60 (15,475)	139	133	23,74 (17,374)	23,39 (16,589)	1,63 (15,346)	-1,03 [-4,25;2,19]	-0,06 [-0,31;0,17]	0,52946
	≥65 Jahre	81	76	26,39 (18,275)	25,33 (18,197)	-1,30 (16,229)	83	80	26,36 (17,920)	26,80 (17,515)	0,79 (16,097)	-2,08 [-6,79;2,63]	-0,12 [-0,44;0,19]	0,38398
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,05697												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	20,97 (17,768)	19,41 (13,667)	-2,04 (14,031)	150	139	23,33 (17,222)	22,62 (17,081)	0,75 (14,284)	-2,79 [-5,85;0,27]	-0,20 [-0,43;0,04]	0,07404
	≥65 Jahre	75	69	28,67 (16,443)	27,81 (18,766)	0,59 (15,614)	72	69	27,60 (18,101)	26,99 (17,596)	0,28 (15,163)	0,31 [-4,46;5,08]	0,02 [-0,31;0,35]	0,89839
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51284												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	20,82 (17,689)	19,76 (14,834)	-1,53 (14,818)	139	133	23,74 (17,374)	23,39 (16,589)	1,63 (15,346)	-3,16 [-6,43;0,12]	-0,20 [-0,45;0,03]	0,05865
	≥65 Jahre	82	79	28,28 (16,731)	29,75 (20,245)	2,65 (16,239)	83	80	26,36 (17,920)	26,80 (17,515)	0,79 (16,097)	1,87 [-2,75;6,49]	0,12 [-0,20;0,43]	0,42572
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,05697												
SETILE	<65 Jahre	160	160	25,27 (17,710)	25,34 (16,532)	0,47 (14,556)	157	157	24,96 (18,091)	24,32 (18,174)	-0,29 (15,013)	0,76 [-2,19;3,71]	0,06 [-0,17;0,27]	0,61110
	≥65 Jahre	114	114	27,58 (18,700)	25,82 (16,867)	-1,45 (12,339)	118	118	26,18 (17,429)	24,57 (16,049)	-1,75 (12,223)	0,30 [-2,71;3,30]	0,02 [-0,23;0,28]	0,84616
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,84415												
<b>Kommunikation (Item 34-36)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	26,95 (21,269)	21,25 (22,005)	-3,99 (17,783)	150	139	25,17 (20,582)	24,58 (22,596)	-0,07 (17,439)	-3,92 [-7,67;-0,17]	-0,22 [-0,46;0,02]	0,04044

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

	≥65 Jahre	78	72	28,74 (20,308)	30,67 (22,675)	-0,34 (20,601)	72	69	27,31 (21,268)	28,02 (21,100)	-0,33 (20,399)	-0,01 [-6,36; 6,35]	0,00 [-0,33; 0,33]	0,99844
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34748												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,70 (20,949)	23,10 (22,838)	-2,32 (19,337)	139	133	25,72 (20,766)	24,97 (20,428)	0,17 (19,081)	-2,50 [-6,50; 1,51]	-0,12 [-0,37; 0,11]	0,22116
	≥65 Jahre	81	76	29,12 (20,880)	25,22 (18,357)	-2,78 (18,799)	83	80	26,10 (20,936)	28,75 (20,494)	2,81 (18,675)	-5,59 [-11,05; -0,13]	-0,30 [-0,61; 0,02]	0,04487*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45406												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	26,29 (23,304)	20,63 (19,303)	-5,37 (17,222)	150	139	25,17 (20,582)	24,58 (22,596)	-0,07 (17,439)	-5,30 [-9,04; -1,57]	-0,30 [-0,54; -0,07]	0,00554*
	≥65 Jahre	75	69	27,89 (20,389)	27,54 (22,565)	-2,05 (21,075)	72	69	27,31 (21,268)	28,02 (21,100)	-0,33 (20,399)	-1,72 [-8,16; 4,73]	-0,08 [-0,42; 0,25]	0,59907
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34748												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,35 (23,521)	21,45 (19,448)	-4,50 (18,534)	139	133	25,72 (20,766)	24,97 (20,428)	0,17 (19,081)	-4,68 [-8,75; -0,60]	-0,24 [-0,49; -0,01]	0,02453*
	≥65 Jahre	82	79	27,64 (20,239)	26,16 (22,118)	-1,33 (18,847)	83	80	26,10 (20,936)	28,75 (20,494)	2,81 (18,675)	-4,14 [-9,51; 1,22]	-0,22 [-0,53; 0,09]	0,12890
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45406												
SETILE	<65 Jahre	160	160	20,99 (20,001)	20,94 (19,735)	-0,66 (16,916)	157	157	21,97 (19,387)	21,63 (18,704)	-0,64 (17,496)	-0,02 [-3,45; 3,41]	0,00 [-0,22; 0,22]	0,99105
	≥65 Jahre	114	114	23,61 (20,350)	21,46 (19,292)	-2,37 (15,046)	118	118	22,34 (19,202)	22,45 (19,235)	-0,61 (14,920)	-1,76 [-5,42; 1,89]	-0,12 [-0,38; 0,14]	0,34301
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48460												
<b>Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	25,92 (19,889)	26,02 (22,313)	1,12 (19,271)	150	139	30,83 (22,719)	29,44 (22,729)	1,63 (19,098)	-0,52 [-4,62; 3,58]	-0,02 [-0,27; 0,21]	0,80439

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

	≥65 Jahre	78	72	27,56 (20,470)	26,62 (21,786)	-0,35 (16,771)	72	69	24,65 (19,900)	22,71 (18,071)	-3,05 (16,581)	2,70 [-2,47; 7,87]	0,16 [-0,17; 0,49]	0,30337
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54743												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	25,70 (19,986)	26,16 (22,593)	-0,69 (20,620)	139	133	30,34 (21,865)	28,76 (24,564)	0,09 (20,498)	-0,78 [-5,08; 3,52]	-0,04 [-0,28; 0,20]	0,72232
	≥65 Jahre	81	76	27,88 (20,248)	26,21 (20,262)	-2,39 (17,340)	83	80	26,31 (22,105)	23,02 (20,680)	-3,96 (17,235)	1,57 [-3,46; 6,60]	0,10 [-0,22; 0,40]	0,53905
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73874												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	27,07 (21,332)	23,17 (20,146)	-3,13 (18,675)	150	139	30,83 (22,719)	29,44 (22,729)	1,63 (19,098)	-4,76 [-8,84; -0,68]	-0,26 [-0,49; -0,02]	0,02235*
	≥65 Jahre	75	69	29,78 (21,626)	24,40 (19,768)	-4,74 (17,232)	72	69	24,65 (19,900)	22,71 (18,071)	-3,05 (16,581)	-1,69 [-6,94; 3,56]	-0,10 [-0,43; 0,23]	0,52536
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54743												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,82 (21,496)	22,73 (20,474)	-4,13 (19,745)	139	133	30,34 (21,865)	28,76 (24,564)	0,09 (20,498)	-4,22 [-8,59; 0,15]	-0,20 [-0,45; 0,03]	0,05833
	≥65 Jahre	82	79	29,98 (21,271)	22,78 (17,839)	-5,97 (17,468)	83	80	26,31 (22,105)	23,02 (20,680)	-3,96 (17,235)	-2,01 [-6,96; 2,94]	-0,12 [-0,43; 0,20]	0,42472
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73874												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	36,72 (23,483)	31,78 (21,560)	-2,94 (19,245)	157	157	34,24 (22,539)	33,20 (23,062)	0,16 (19,756)	-3,11 [-6,99; 0,78]	-0,16 [-0,38; 0,06]	0,11679
	≥65 Jahre	114	114	35,31 (22,154)	27,83 (21,574)	-7,87 (16,863)	118	118	34,14 (20,872)	32,33 (19,137)	-3,00 (16,709)	-4,87 [-8,97; -0,77]	-0,30 [-0,55; -0,03]	0,02015*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53253												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018). <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.														

---

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

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

---

*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.*

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

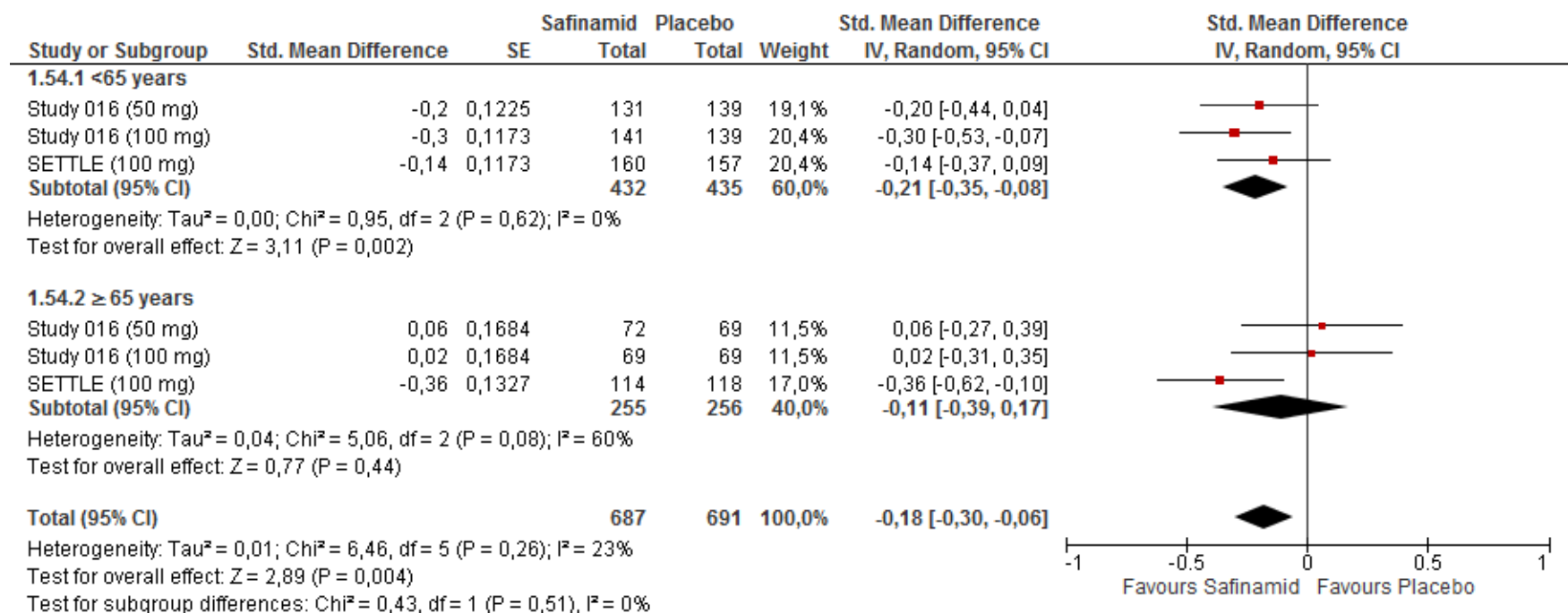


Abbildung 4-103: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

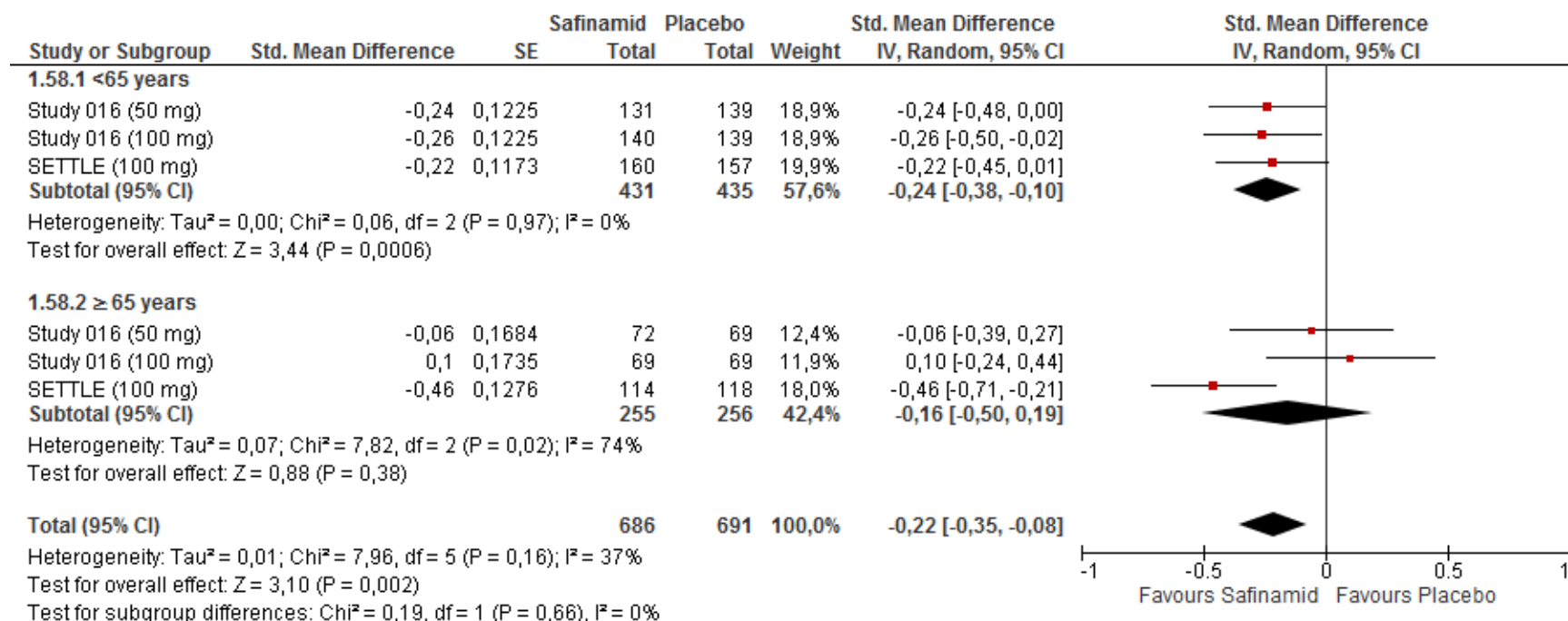


Abbildung 4-104: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

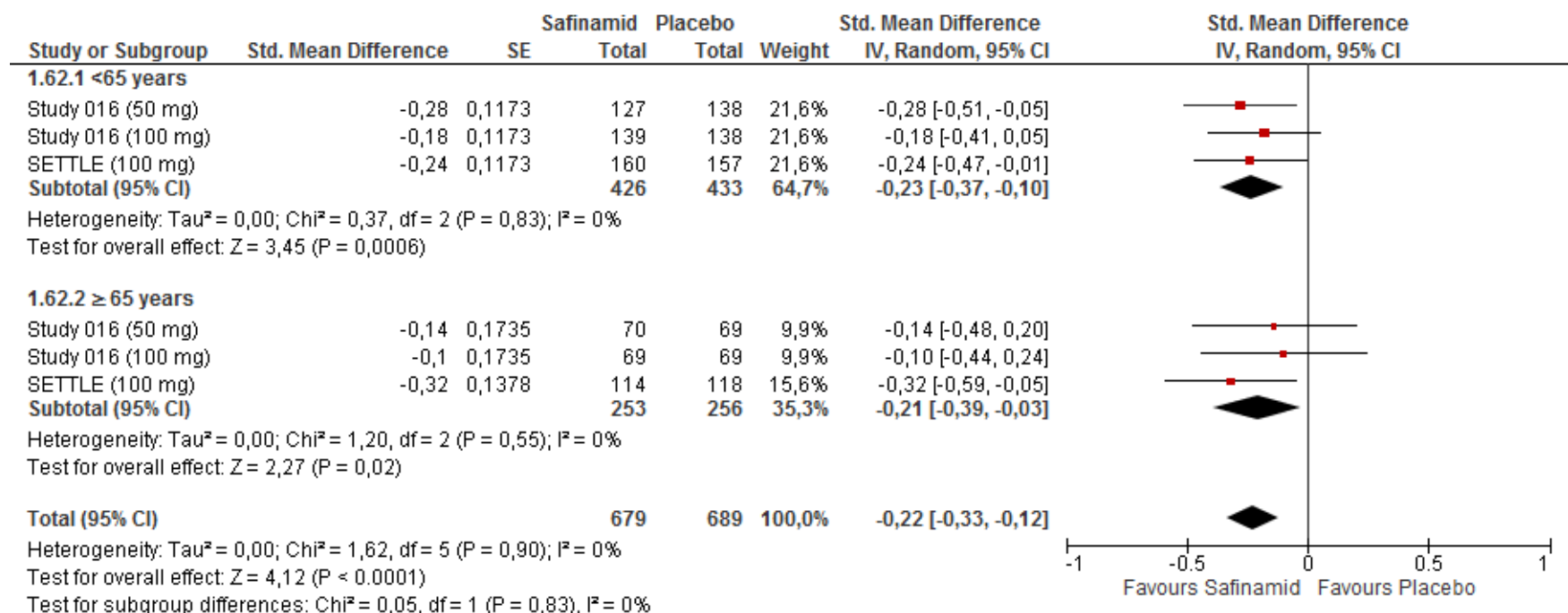


Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

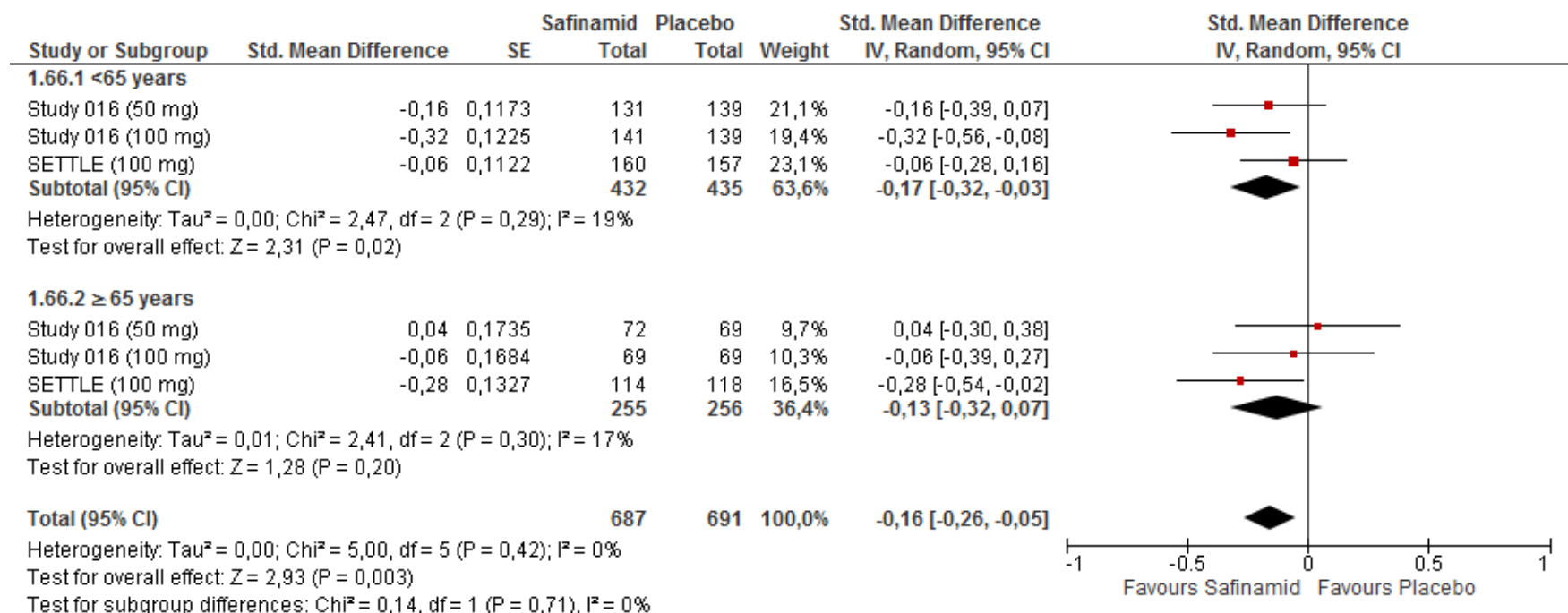


Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



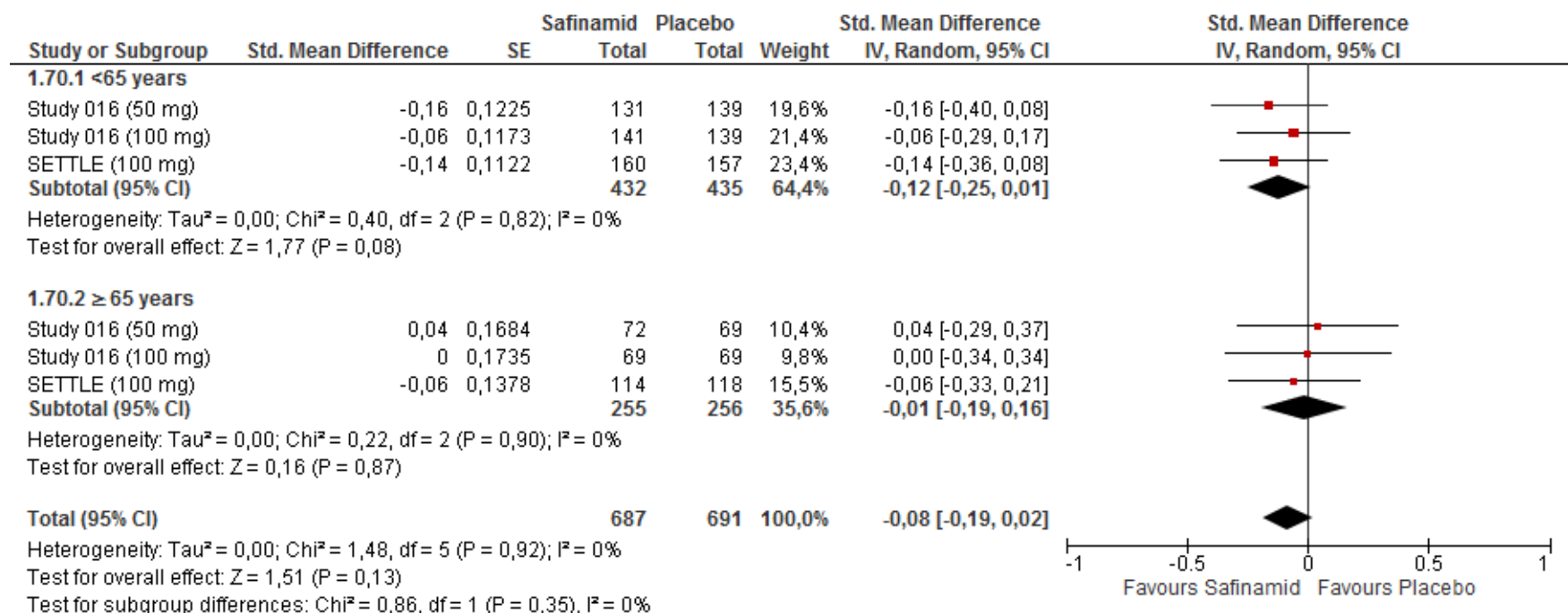


Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

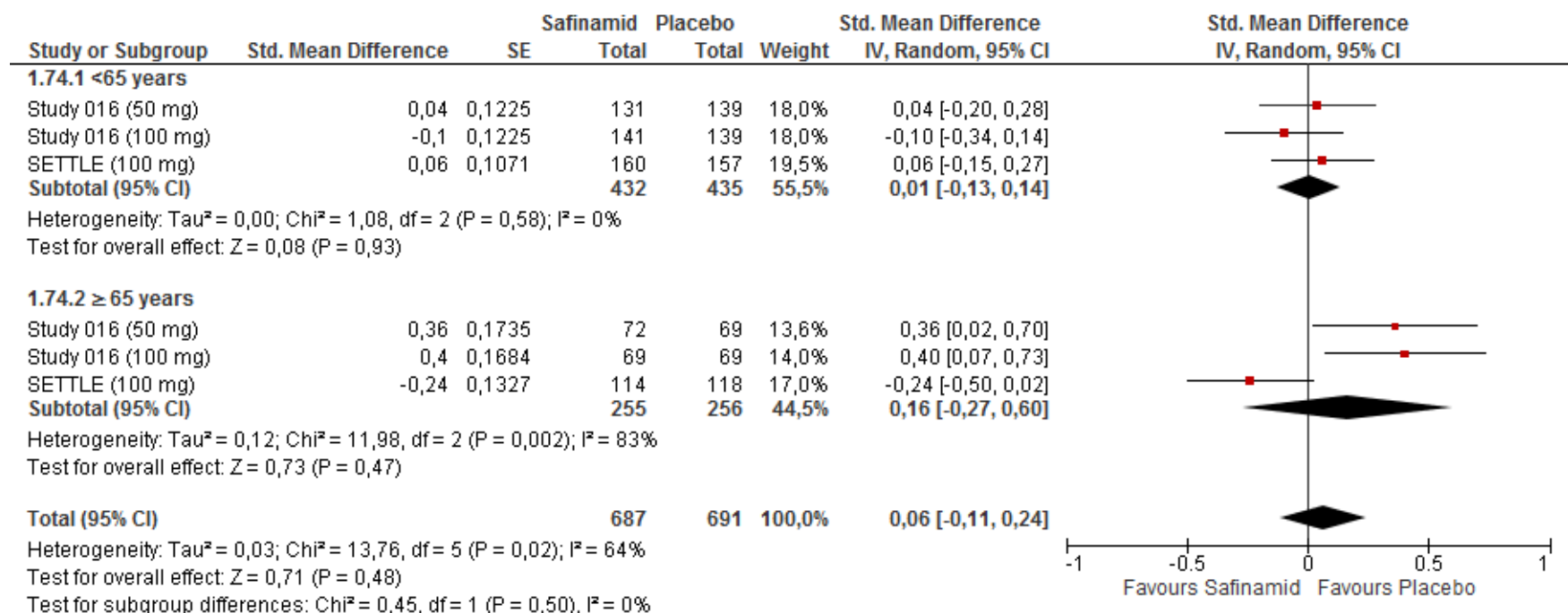


Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

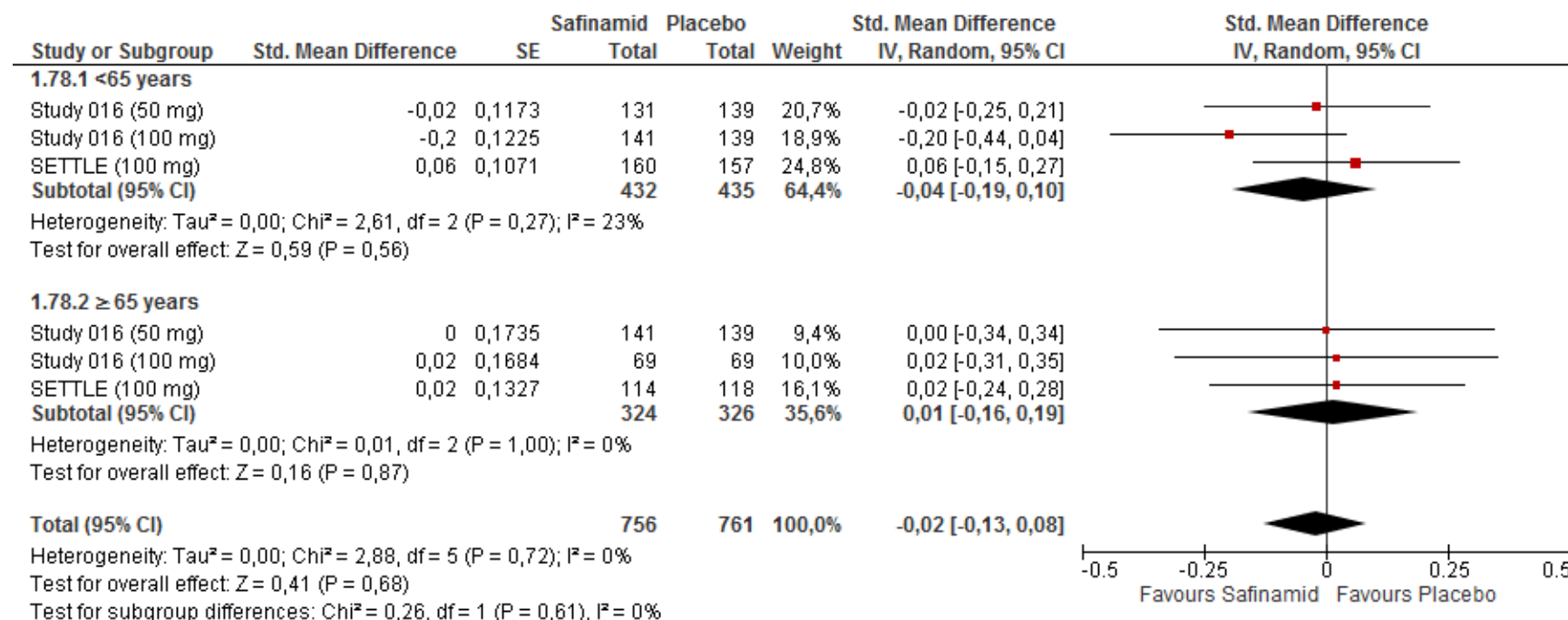


Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

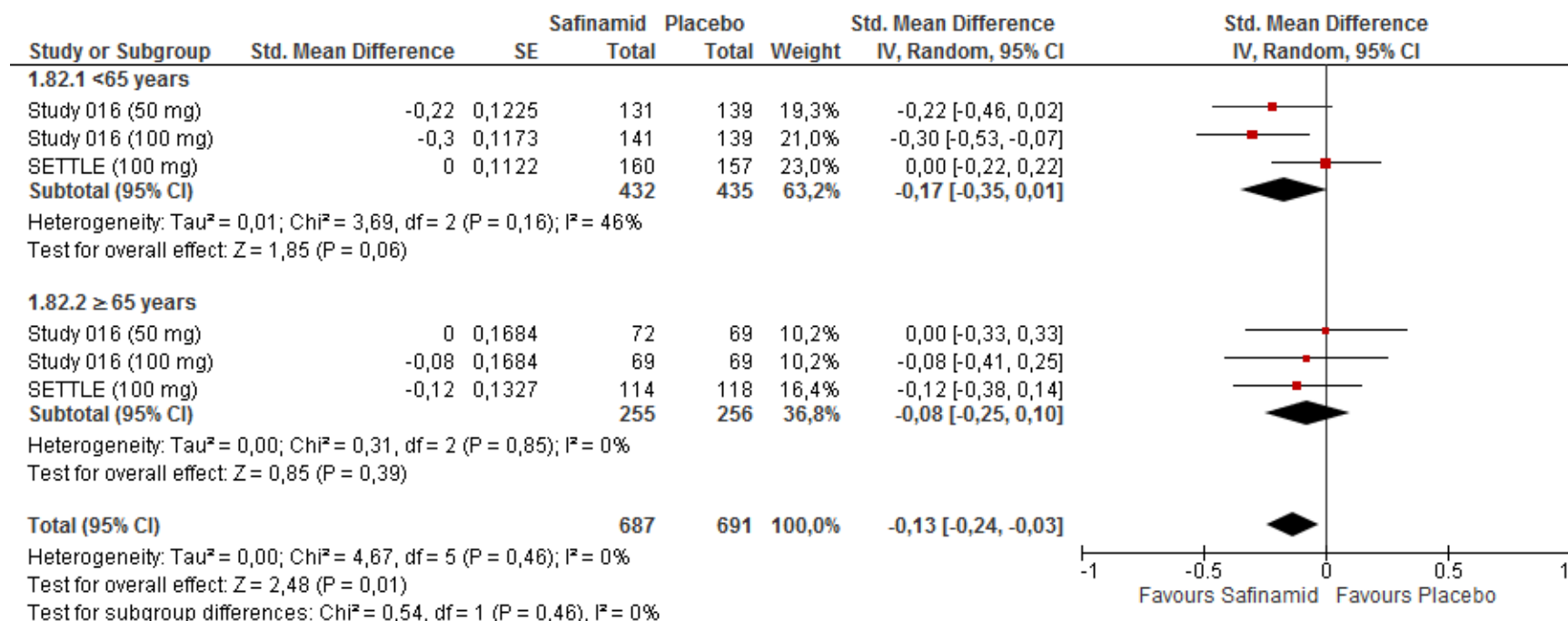


Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

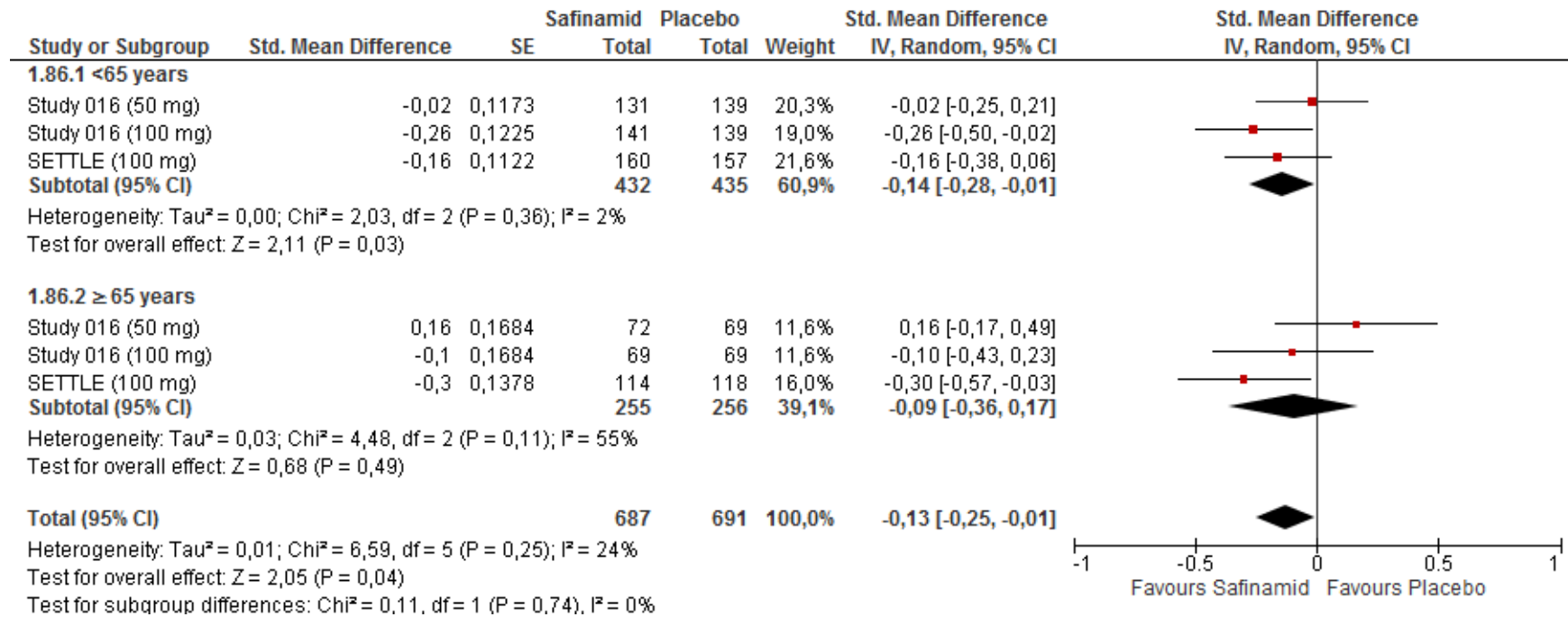


Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.13.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	20,23 (12,849)	16,32 (11,531)	-3,57 (10,907)	45	41	22,28 (10,722)	20,69 (12,302)	1,85 (12,728)	-5,43 [-10,33;-0,52]	-0,46 [-0,91;-0,01]	0,03048*
	H&Y>2	183	166	29,77 (13,413)	27,09 (16,057)	-1,97 (12,036)	177	167	30,28 (13,984)	28,05 (14,990)	-1,50 (12,121)	-0,47 [-2,68;1,74]	-0,04 [-0,25;0,18]	0,67622
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10773												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	26,26 (15,346)	23,97 (16,915)	0,05 (11,615)	79	72	25,01 (12,698)	22,77 (13,844)	-0,29 (11,540)	0,34 [-3,09;3,78]	0,02 [-0,30;0,36]	0,84464
	H&Y>2	143	139	29,12 (12,789)	26,28 (14,152)	-3,02 (13,215)	143	141	30,70 (13,901)	29,95 (15,410)	-0,11 (13,139)	-2,91 [-5,59;-0,24]	-0,22 [-0,46;0,01]	0,03277*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,25627												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	21,73 (15,687)	20,70 (13,375)	0,25 (11,838)	45	41	22,28 (10,722)	20,69 (12,302)	1,85 (12,728)	-1,60 [-6,16;2,95]	-0,14 [-0,55;0,29]	0,48560
	H&Y>2	175	165	30,36 (14,977)	25,81 (15,938)	-4,37 (11,922)	177	167	30,28 (13,984)	28,05 (14,990)	-1,50 (12,121)	-2,87 [-5,09;-0,64]	-0,24 [-0,45;-0,02]	0,01168*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10773												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	25,75 (15,526)	21,84 (14,848)	-2,67 (11,747)	79	72	25,01 (12,698)	22,77 (13,844)	-0,29 (11,540)	-2,38 [-5,72;0,96]	-0,20 [-0,52;0,11]	0,16151
	H&Y>2	131	129	30,44 (15,241)	26,99 (16,383)	-3,23 (12,840)	143	141	30,70 (13,901)	29,95 (15,410)	-0,11 (13,139)	-3,12 [-5,86;-0,38]	-0,24 [-0,48;0,00]	0,02577*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,25627												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	23,74 (13,626)	19,56 (11,605)	-2,74 (11,336)	111	111	21,96 (13,101)	22,80 (13,822)	1,38 (10,481)	-4,13 [-6,61;-1,64]	-0,38 [-0,65;-0,11]	0,00125*
	H&Y>2	171	171	29,72 (14,752)	27,16 (14,145)	-2,59 (10,624)	164	164	30,31 (15,022)	28,60 (15,215)	-1,60 (10,799)	-0,99 [-3,19;1,20]	-0,10 [-0,31;0,12]	0,37360
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04850												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>														

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo			
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>	
<b>Mobilität (Item 1-10)</b>															
<b>Safinamid 50 mg</b>															

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	26,13 (18,275)	18,38 (16,835)	-7,98 (16,313)	45	41	33,56 (19,073)	29,57 (18,674)	2,91 (19,292)	-10,89 [-18,39;-3,38]	-0,60 [-1,06;-0,15]	0,00497*
	H&Y>2	183	166	45,18 (22,829)	37,98 (24,524)	-5,81 (19,823)	177	167	43,64 (22,549)	38,55 (23,531)	-4,14 (19,891)	-1,66 [-5,30;1,97]	-0,08 [-0,30;0,13]	0,36849
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,13012												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	40,47 (24,245)	33,63 (24,346)	-1,34 (17,372)	79	72	36,27 (20,553)	33,75 (21,001)	-0,04 (17,242)	-1,30 [-6,42;3,83]	-0,08 [-0,40;0,25]	0,61840
	H&Y>2	143	139	42,48 (22,696)	37,95 (23,305)	-4,66 (21,328)	143	141	44,55 (22,628)	42,54 (23,817)	-1,43 (21,171)	-3,24 [-7,54;1,07]	-0,16 [-0,39;0,08]	0,14021
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90868												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	44	26,98 (19,583)	25,72 (21,016)	0,68 (17,674)	45	41	33,56 (19,073)	29,57 (18,674)	2,91 (19,292)	-2,23 [-9,09;4,64]	-0,12 [-0,55;0,31]	0,52026
	H&Y>2	175	165	43,80 (26,249)	37,06 (25,611)	-6,88 (19,573)	177	167	43,64 (22,549)	38,55 (23,531)	-4,14 (19,891)	-2,73 [-6,38;0,92]	-0,14 [-0,35;0,08]	0,14196
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,13012												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	36,20 (25,449)	31,58 (25,725)	-3,16 (17,520)	79	72	36,27 (20,553)	33,75 (21,001)	-0,04 (17,242)	-3,11 [-8,10;1,88]	-0,18 [-0,49;0,13]	0,22000
	H&Y>2	131	129	43,03 (25,789)	38,30 (24,106)	-5,12 (20,649)	143	141	44,55 (22,628)	42,54 (23,817)	-1,43 (21,171)	-3,70 [-8,11;0,72]	-0,18 [-0,42;0,06]	0,10062
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,90868												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	25,56 (19,902)	20,98 (17,378)	-4,01 (16,128)	111	111	27,02 (18,902)	28,69 (19,494)	2,48 (14,878)	-6,49 [-10,02;-2,96]	-0,42 [-0,69;-0,15]	0,00036*
	H&Y>2	171	171	41,56 (23,119)	36,53 (21,985)	-5,32 (16,268)	164	164	42,42 (24,652)	40,99 (24,741)	-1,54 (16,532)	-3,78 [-7,14;-0,42]	-0,24 [-0,45;-0,02]	0,02759*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,26620												
<b>Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														



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

Studie 016	H&Y≤2	40	36	25,00 (18,490)	17,82 (17,009)	-7,92 (17,538)	45	41	30,09 (20,196)	30,49 (17,590)	3,78 (20,166)	-11,71 [-19,60;-3,82]	-0,62 [-1,08;-0,16]	0,00410*
	H&Y>2	183	161	39,58 (22,376)	32,41 (24,282)	-5,11 (19,545)	177	166	38,75 (22,037)	34,56 (23,173)	-2,05 (19,778)	-3,05 [-6,65;0,54]	-0,16 [-0,37;0,06]	0,09587
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,12951												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	33,04 (23,136)	27,42 (23,288)	-3,39 (19,550)	79	72	32,50 (21,384)	30,10 (22,072)	-0,48 (19,458)	-2,91 [-8,72;2,90]	-0,14 [-0,48;0,18]	0,32463
	H&Y>2	143	139	39,04 (21,769)	33,08 (22,860)	-4,94 (22,122)	143	141	39,42 (21,812)	38,23 (24,755)	0,26 (21,917)	-5,20 [-9,67;-0,74]	-0,24 [-0,47;0,00]	0,02259*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59662												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	44	28,39 (22,994)	29,17 (24,445)	2,76 (18,648)	45	41	30,09 (20,196)	30,49 (17,590)	3,78 (20,166)	-1,02 [-8,37;6,32]	-0,06 [-0,48;0,37]	0,78264
	H&Y>2	175	164	38,84 (23,472)	31,69 (24,961)	-5,53 (19,515)	177	166	38,75 (22,037)	34,56 (23,173)	-2,05 (19,778)	-3,48 [-7,07;0,12]	-0,18 [-0,39;0,04]	0,05778
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,12951												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	32,93 (23,952)	28,69 (25,110)	-1,06 (19,816)	79	72	32,50 (21,384)	30,10 (22,072)	-0,48 (19,458)	-0,58 [-6,23;5,07]	-0,02 [-0,34;0,28]	0,84056
	H&Y>2	131	129	38,99 (23,165)	34,46 (24,238)	-4,11 (21,392)	143	141	39,42 (21,812)	38,23 (24,755)	0,26 (21,917)	-4,37 [-8,95;0,21]	-0,20 [-0,44;0,04]	0,06160
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59662												
SETILE	H&Y≤2	103	103	26,90 (20,235)	21,04 (17,575)	-2,99 (17,710)	111	111	26,76 (17,697)	27,06 (20,527)	2,38 (16,346)	-5,37 [-9,25;-1,50]	-0,32 [-0,59;-0,05]	0,00682*
	H&Y>2	171	171	36,60 (22,667)	31,73 (21,252)	-4,45 (17,044)	164	164	35,13 (23,349)	34,45 (23,733)	-0,74 (17,299)	-3,71 [-7,23;-0,19]	-0,22 [-0,43;0,00]	0,03877*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,41348												
<b>Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	23,02 (17,853)	18,58 (12,484)	-3,45 (13,736)	45	41	23,24 (15,244)	21,75 (16,097)	2,07 (15,902)	-5,53 [-11,60;0,55]	-0,38 [-0,82;0,08]	0,07391
	H&Y>2	183	166	32,74 (19,656)	29,59 (20,712)	-2,26 (17,092)	177	167	32,13 (18,619)	30,59 (19,186)	-1,41 (17,200)	-0,85 [-3,99;2,29]	-0,04 [-0,26;0,17]	0,59524
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07193												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	30,52 (20,592)	26,43 (20,498)	-1,88 (14,439)	79	72	28,38 (16,453)	25,87 (17,869)	-0,32 (14,268)	-1,56 [-5,82;2,70]	-0,10 [-0,43;0,22]	0,47085
	H&Y>2	143	139	31,26 (19,195)	28,09 (18,109)	-2,43 (17,164)	143	141	31,41 (19,227)	31,80 (18,716)	1,10 (17,024)	-3,52 [-6,99;-0,06]	-0,20 [-0,44;0,03]	0,04634*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58030												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	21,60 (17,548)	22,13 (17,741)	1,17 (14,785)	45	41	23,24 (15,244)	21,75 (16,097)	2,07 (15,902)	-0,90 [-6,67;4,87]	-0,06 [-0,48;0,36]	0,75707
	H&Y>2	175	165	33,31 (18,454)	26,62 (18,495)	-6,49 (16,983)	177	167	32,13 (18,619)	30,59 (19,186)	-1,41 (17,200)	-5,08 [-8,24;-1,92]	-0,30 [-0,51;-0,08]	0,00171*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,07193												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	27,60 (17,783)	23,21 (18,219)	-4,00 (14,494)	79	72	28,38 (16,453)	25,87 (17,869)	-0,32 (14,268)	-3,68 [-7,82;0,46]	-0,26 [-0,57;0,06]	0,08092
	H&Y>2	131	129	32,98 (19,338)	27,49 (18,557)	-4,23 (16,723)	143	141	31,41 (19,227)	31,80 (18,716)	1,10 (17,024)	-5,33 [-8,89;-1,76]	-0,32 [-0,56;-0,08]	0,00349*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58030												
SETILE	H&Y≤2	103	103	24,11 (20,166)	19,52 (16,465)	-2,93 (16,040)	111	111	22,13 (16,948)	22,34 (17,375)	0,69 (14,836)	-3,62 [-7,13;-0,10]	-0,24 [-0,50;0,03]	0,04366*
	H&Y>2	171	171	28,17 (19,379)	26,35 (18,738)	-2,40 (14,713)	164	164	30,79 (19,864)	29,25 (22,028)	-1,66 (14,956)	-0,74 [-3,78;2,31]	-0,04 [-0,26;0,16]	0,63408
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,17325												
<b>Stigma (Item 23-26)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	18,75 (21,230)	15,20 (17,588)	-3,32 (18,951)	45	41	25,28 (22,494)	20,88 (20,805)	0,12 (22,314)	-3,44 [-12,06;5,19]	-0,16 [-0,61;0,28]	0,43049
	H&Y>2	183	166	31,32 (25,993)	26,17 (22,838)	-4,99 (22,542)	177	167	32,84 (26,016)	29,23 (25,799)	-2,67 (22,682)	-2,33 [-6,47;1,82]	-0,10 [-0,32;0,11]	0,27070
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93623												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	27,34 (25,419)	23,72 (21,270)	-1,65 (18,321)	79	72	25,71 (21,812)	23,52 (20,861)	-0,46 (18,228)	-1,18 [-6,62;4,25]	-0,06 [-0,39;0,26]	0,66791
	H&Y>2	143	139	30,03 (25,772)	26,44 (22,676)	-3,83 (23,800)	143	141	34,40 (26,866)	29,26 (25,924)	-3,00 (23,572)	-0,83 [-5,65;3,99]	-0,04 [-0,27;0,20]	0,73530
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,32248												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	23,47 (23,229)	19,72 (20,206)	-2,27 (20,463)	45	41	25,28 (22,494)	20,88 (20,805)	0,12 (22,314)	-2,39 [-10,31;5,53]	-0,12 [-0,54;0,31]	0,55045
	H&Y>2	175	165	33,00 (26,581)	29,36 (26,240)	-3,10 (22,301)	177	167	32,84 (26,016)	29,23 (25,799)	-2,67 (22,682)	-0,43 [-4,60;3,73]	-0,02 [-0,23;0,20]	0,83799
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,93623												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	26,75 (22,352)	21,22 (20,988)	-6,13 (18,499)	79	72	25,71 (21,812)	23,52 (20,861)	-0,46 (18,228)	-5,67 [-10,96;-0,38]	-0,30 [-0,62;0,01]	0,03574*
	H&Y>2	131	129	33,87 (28,228)	29,94 (25,954)	-2,04 (23,010)	143	141	34,40 (26,866)	29,26 (25,924)	-3,00 (23,572)	0,97 [-3,97;5,90]	0,04 [-0,20;0,28]	0,70023
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,32248												
SETILE	H&Y≤2	103	103	22,33 (21,484)	18,21 (18,641)	-1,52 (17,367)	111	111	21,34 (22,730)	22,36 (20,892)	2,57 (16,032)	-4,09 [-7,90;-0,29]	-0,24 [-0,51;0,02]	0,03497*
	H&Y>2	171	171	27,92 (24,864)	24,60 (22,292)	-2,87 (18,199)	164	164	26,07 (23,041)	23,39 (22,065)	-2,92 (18,470)	0,05 [-3,71;3,81]	0,00 [-0,21;0,22]	0,97996
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,11942												
<b>Soziale Unterstützung (Item 27-29)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	10,52 (18,466)	6,98 (11,070)	-1,18 (14,480)	45	41	5,93 (11,462)	6,40 (16,086)	0,81 (16,746)	-2,00 [-8,38;4,38]	-0,12 [-0,57;0,32]	0,53518
	H&Y>2	183	166	9,27 (15,645)	11,87 (19,216)	2,74 (16,864)	177	167	10,73 (17,659)	9,48 (16,877)	-0,41 (17,001)	3,15 [0,04;6,25]	0,18 [-0,03;0,40]	0,04697*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,30213												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	10,42 (17,603)	11,02 (18,690)	2,72 (15,490)	79	72	7,49 (14,347)	5,44 (10,666)	-2,06 (15,419)	4,77 [0,16;9,39]	0,30 [-0,02;0,64]	0,04270*
	H&Y>2	143	139	8,97 (15,316)	9,83 (15,838)	0,37 (18,688)	143	141	11,01 (17,763)	12,83 (19,397)	3,42 (18,613)	-3,05 [-6,83;0,73]	-0,16 [-0,40;0,07]	0,11325
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04491												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	13,61 (22,992)	8,52 (13,588)	-1,13 (16,468)	45	41	5,93 (11,462)	6,40 (16,086)	0,81 (16,746)	-1,94 [-8,22;4,34]	-0,12 [-0,54;0,31]	0,54002
	H&Y>2	175	165	10,57 (16,259)	10,91 (18,089)	0,71 (16,720)	177	167	10,73 (17,659)	9,48 (16,877)	-0,41 (17,001)	1,12 [-2,00;4,23]	0,06 [-0,15;0,28]	0,48258
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,30213												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	12,14 (19,837)	9,01 (17,595)	-0,46 (15,796)	79	72	7,49 (14,347)	5,44 (10,666)	-2,06 (15,419)	1,60 [-2,94;6,13]	0,10 [-0,21;0,42]	0,48838
	H&Y>2	131	129	10,59 (16,500)	10,82 (17,017)	1,40 (18,165)	143	141	11,01 (17,763)	12,83 (19,397)	3,42 (18,613)	-2,02 [-5,89;1,85]	-0,10 [-0,35;0,13]	0,30598
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04491												
SETILE	H&Y≤2	103	103	13,11 (16,548)	11,15 (14,544)	-2,36 (16,591)	111	111	12,20 (19,203)	12,02 (17,960)	-0,83 (15,306)	-1,53 [-5,16;2,10]	-0,10 [-0,36;0,17]	0,40766
	H&Y>2	171	171	15,16 (18,856)	14,92 (19,381)	-0,31 (17,782)	164	164	16,73 (20,253)	16,66 (20,745)	0,73 (18,088)	-1,04 [-4,71;2,64]	-0,06 [-0,27;0,16]	0,58012
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,94454												
<b>Kognition (Item 30-33)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	17,81 (13,835)	17,91 (10,842)	0,34 (12,363)	45	41	19,44 (13,406)	17,84 (12,699)	1,12 (14,221)	-0,78 [-6,22;4,65]	-0,06 [-0,50;0,39]	0,77525
	H&Y>2	183	166	23,50 (16,389)	24,89 (16,988)	0,64 (15,923)	177	167	26,06 (18,288)	25,60 (17,997)	0,13 (16,045)	0,51 [-2,42;3,45]	0,04 [-0,18;0,25]	0,73015
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,81267												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	20,78 (16,182)	21,83 (17,152)	3,29 (14,636)	79	72	21,60 (16,100)	20,40 (15,523)	2,75 (14,546)	0,54 [-3,81;4,88]	0,04 [-0,29;0,36]	0,80732
	H&Y>2	143	139	23,43 (16,003)	23,56 (16,037)	-2,16 (17,039)	143	141	26,44 (18,179)	26,85 (17,331)	0,03 (16,928)	-2,19 [-5,64;1,26]	-0,12 [-0,36;0,11]	0,21354
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40580												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	16,07 (14,933)	17,50 (14,511)	-0,69 (13,253)	45	41	19,44 (13,406)	17,84 (12,699)	1,12 (14,221)	-1,81 [-6,98;3,35]	-0,14 [-0,56;0,29]	0,48725
	H&Y>2	175	165	25,64 (17,856)	23,45 (16,163)	-1,80 (15,768)	177	167	26,06 (18,288)	25,60 (17,997)	0,13 (16,045)	-1,92 [-4,87;1,02]	-0,12 [-0,34;0,09]	0,20032
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,81267												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	20,63 (17,935)	20,13 (17,267)	1,48 (14,771)	79	72	21,60 (16,100)	20,40 (15,523)	2,75 (14,546)	-1,27 [-5,51;2,96]	-0,08 [-0,40;0,23]	0,55316
	H&Y>2	131	129	25,62 (17,262)	25,63 (17,623)	-0,62 (16,519)	143	141	26,44 (18,179)	26,85 (17,331)	0,03 (16,928)	-0,65 [-4,18;2,89]	-0,04 [-0,28;0,20]	0,71816
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,40580												
SETILE	H&Y≤2	103	103	24,70 (18,860)	22,81 (15,891)	-2,16 (16,176)	111	111	22,14 (18,209)	23,30 (17,935)	-0,01 (14,986)	-2,15 [-5,70;1,39]	-0,14 [-0,41;0,13]	0,23283
	H&Y>2	171	171	27,16 (17,669)	27,19 (16,914)	0,07 (12,756)	164	164	27,75 (17,185)	25,18 (16,808)	-2,27 (12,961)	2,34 [-0,29;4,98]	0,18 [-0,03;0,40]	0,08156
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,04685*												
<b>Kommunikation (Item 34-36)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	21,46 (18,383)	16,22 (17,996)	-4,44 (16,202)	45	41	17,78 (19,102)	17,68 (21,180)	-0,95 (18,801)	-3,49 [-10,64; 3,67]	-0,20 [-0,64; 0,25]	0,33514
	H&Y>2	183	166	28,92 (21,233)	26,46 (23,192)	-1,65 (19,439)	177	167	27,92 (20,741)	27,69 (21,958)	-0,20 (19,543)	-1,45 [-5,02; 2,12]	-0,08 [-0,29; 0,14]	0,42490
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,11576												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	25,10 (21,235)	23,17 (22,874)	1,09 (18,624)	79	72	21,62 (20,216)	22,11 (19,388)	2,30 (18,366)	-1,22 [-6,71; 4,27]	-0,06 [-0,39; 0,26]	0,66233
	H&Y>2	143	139	28,96 (20,670)	24,22 (20,533)	-3,78 (19,930)	143	141	28,21 (20,790)	28,58 (20,753)	0,85 (19,759)	-4,63 [-8,66; -0,60]	-0,24 [-0,47; 0,00]	0,02439*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45267												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	19,05 (18,478)	19,26 (15,873)	-0,35 (17,715)	45	41	17,78 (19,102)	17,68 (21,180)	-0,95 (18,801)	0,61 [-6,22; 7,44]	0,04 [-0,39; 0,46]	0,85980
	H&Y>2	175	165	29,00 (22,880)	23,89 (21,690)	-5,64 (19,234)	177	167	27,92 (20,741)	27,69 (21,958)	-0,20 (19,543)	-5,44 [-9,02; -1,85]	-0,28 [-0,50; -0,06]	0,00304*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,11576												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	22,76 (22,594)	19,77 (19,219)	-1,80 (18,689)	79	72	21,62 (20,216)	22,11 (19,388)	2,30 (18,366)	-4,10 [-9,43; 1,23]	-0,22 [-0,54; 0,09]	0,13094
	H&Y>2	131	129	29,71 (21,782)	25,45 (21,151)	-3,38 (19,318)	143	141	28,21 (20,790)	28,58 (20,753)	0,85 (19,759)	-4,23 [-8,37; -0,09]	-0,22 [-0,46; 0,02]	0,04500*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,45267												
SETILE	H&Y≤2	103	103	19,66 (19,591)	16,52 (17,134)	-2,99 (16,928)	111	111	17,39 (17,089)	17,45 (17,105)	-0,67 (15,673)	-2,32 [-6,03; 1,39]	-0,14 [-0,41; 0,13]	0,21906
	H&Y>2	171	171	23,54 (20,400)	23,94 (20,367)	-0,16 (16,227)	164	164	25,34 (20,042)	25,04 (19,488)	-0,30 (16,492)	0,13 [-3,22; 3,49]	0,00 [-0,21; 0,22]	0,93850
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,32647												
<b>Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														

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

Studie 016	H&Y≤2	40	37	19,17 (16,688)	19,82 (19,774)	0,27 (18,437)	45	41	22,96 (19,475)	20,93 (18,923)	3,91 (21,478)	-3,64 [-11,84;4,56]	-0,18 [-0,63;0,26]	0,37959
	H&Y>2	183	166	28,10 (20,419)	27,66 (22,361)	1,20 (18,952)	177	167	30,32 (22,393)	28,74 (21,851)	0,25 (19,169)	0,96 [-2,53;4,45]	0,06 [-0,16;0,27]	0,59012
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09421												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	22,40 (20,395)	24,54 (24,132)	2,70 (19,709)	79	72	26,48 (20,619)	20,95 (21,026)	-3,27 (19,817)	5,97 [0,08;11,86]	0,30 [-0,03;0,63]	0,04711*
	H&Y>2	143	139	28,79 (19,574)	27,04 (20,409)	-1,88 (19,906)	143	141	30,13 (22,680)	29,49 (23,936)	0,16 (19,769)	-2,04 [-6,06;1,99]	-0,10 [-0,34;0,13]	0,32081
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08079												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	25,17 (21,750)	23,89 (19,511)	2,06 (19,924)	45	41	22,96 (19,475)	20,93 (18,923)	3,91 (21,478)	-1,85 [-9,60;5,90]	-0,08 [-0,51;0,33]	0,63626
	H&Y>2	175	165	28,76 (21,324)	23,48 (20,168)	-4,77 (18,791)	177	167	30,32 (22,393)	28,74 (21,851)	0,25 (19,169)	-5,02 [-8,52;-1,51]	-0,26 [-0,48;-0,05]	0,00513*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09421												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	26,97 (20,316)	21,12 (18,378)	-4,10 (19,959)	79	72	26,48 (20,619)	20,95 (21,026)	-3,27 (19,817)	-0,83 [-6,54;4,88]	-0,04 [-0,35;0,27]	0,77522
	H&Y>2	131	129	28,69 (22,221)	23,84 (20,219)	-5,07 (19,280)	143	141	30,13 (22,680)	29,49 (23,936)	0,16 (19,769)	-5,23 [-9,36;-1,10]	-0,26 [-0,51;-0,03]	0,01320*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08079												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	33,58 (21,594)	26,35 (19,124)	-1,60 (21,027)	111	111	27,87 (20,556)	29,39 (21,349)	3,21 (19,376)	-4,80 [-9,43;-0,18]	-0,24 [-0,51;0,03]	0,04192*
	H&Y>2	171	171	37,67 (23,593)	32,41 (22,737)	-4,96 (17,313)	164	164	38,48 (21,634)	35,15 (21,240)	-2,75 (17,588)	-2,21 [-5,79;1,37]	-0,12 [-0,34;0,09]	0,22504
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20453												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018). <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.														

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges<sup>4</sup> g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



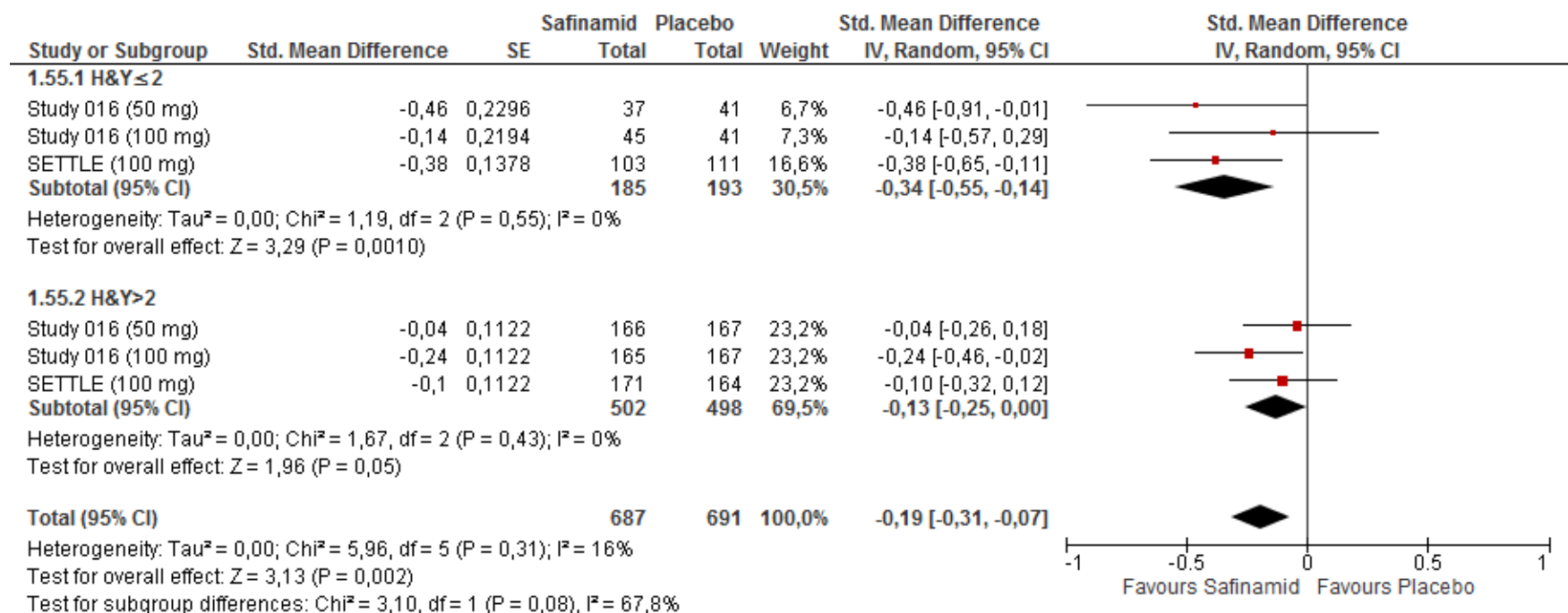


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

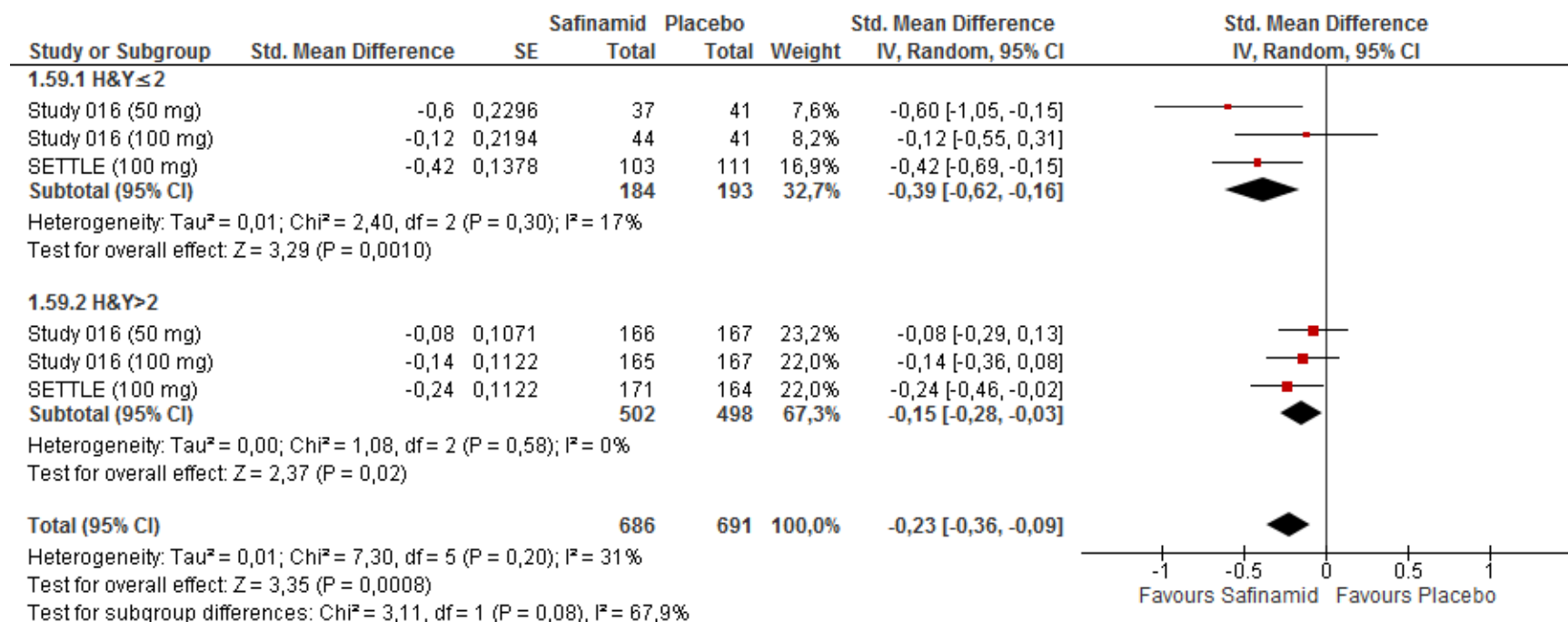


Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

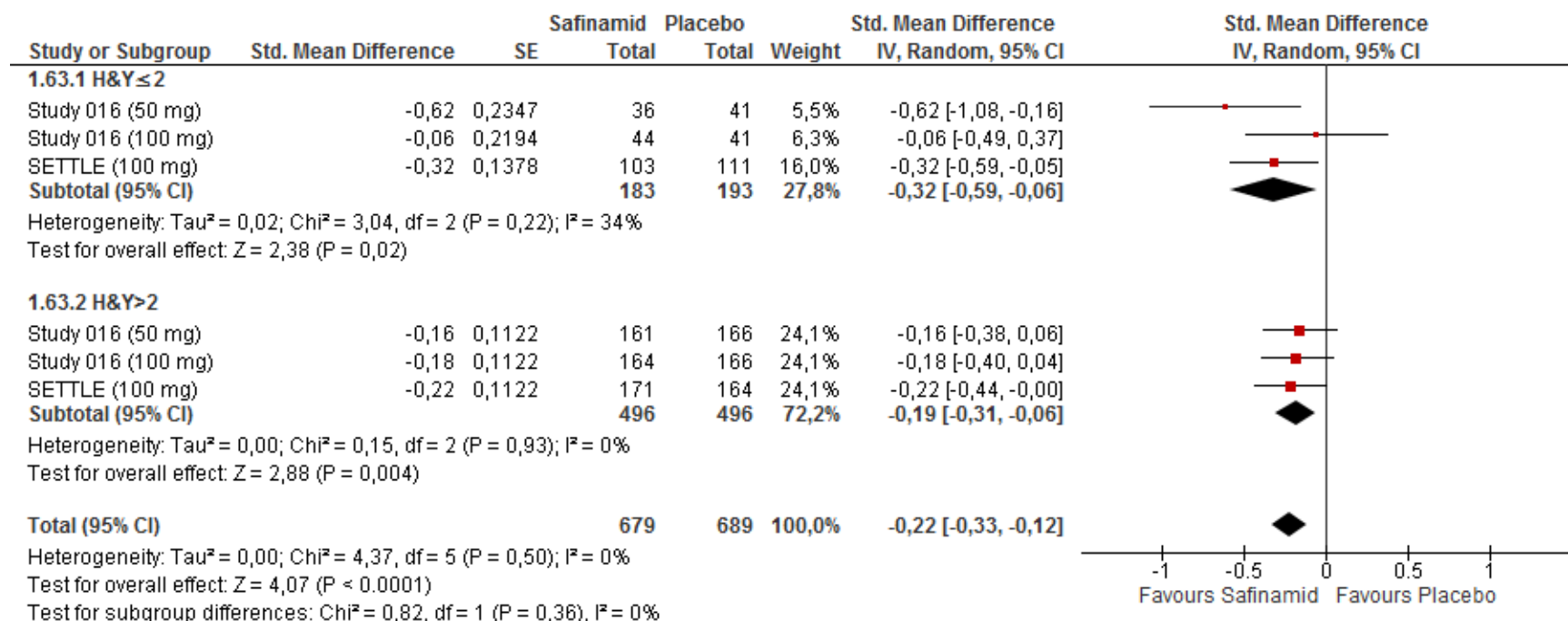


Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

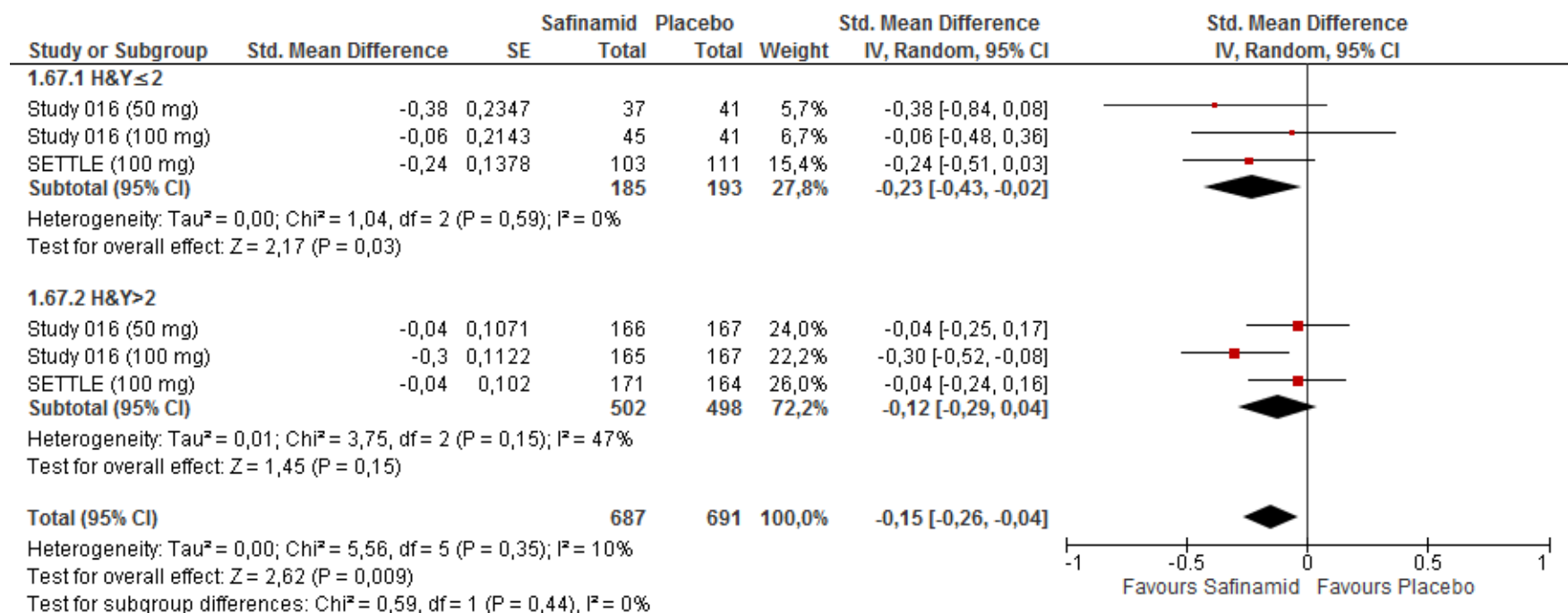


Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

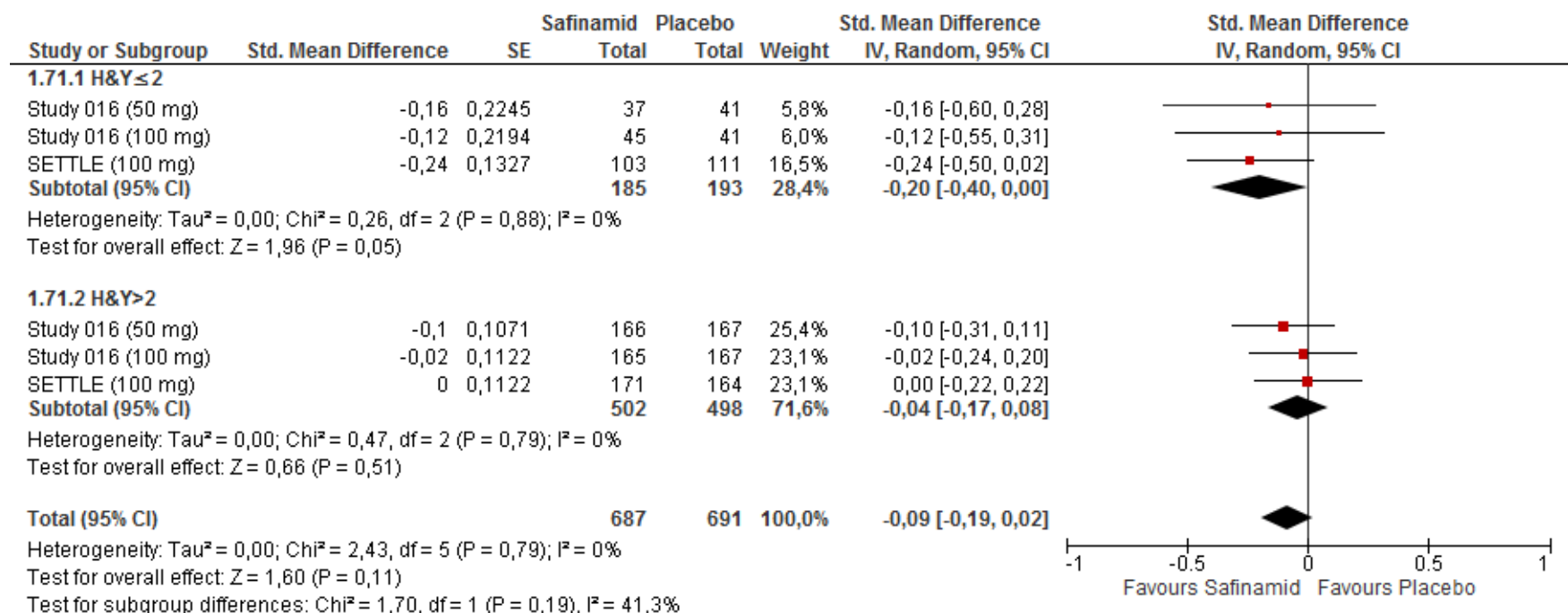


Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

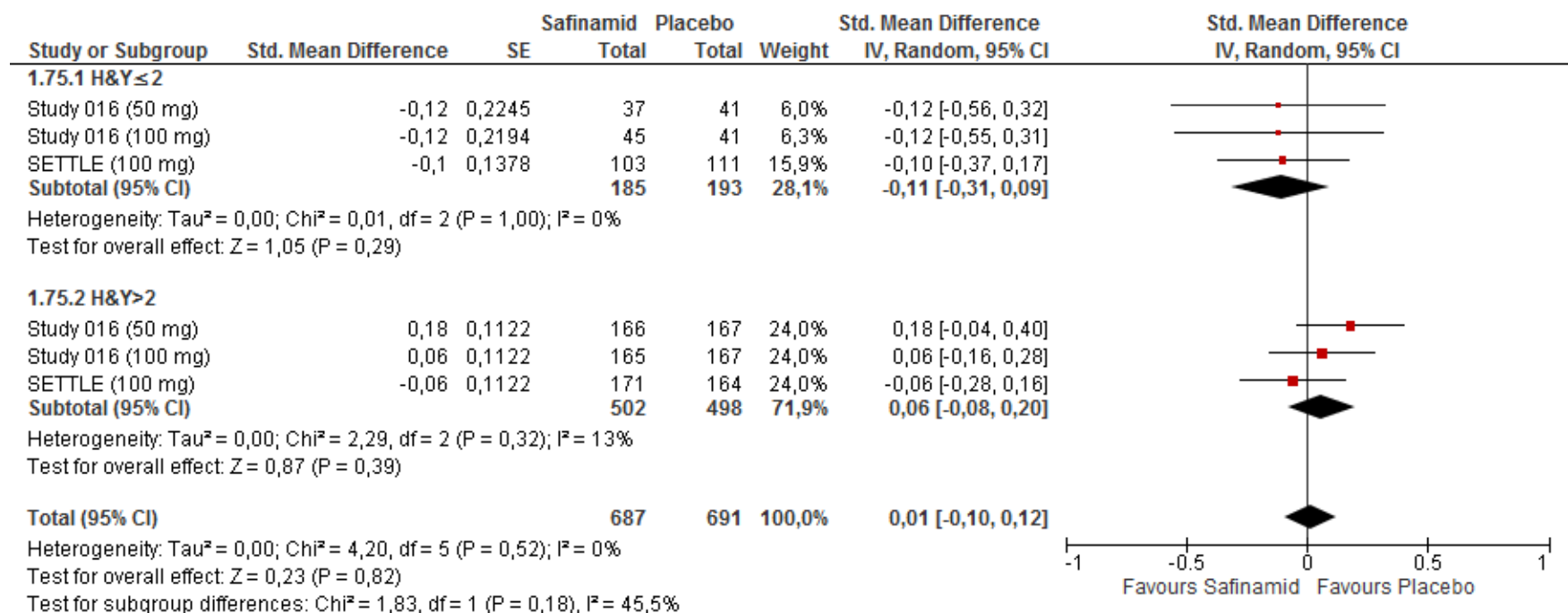


Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

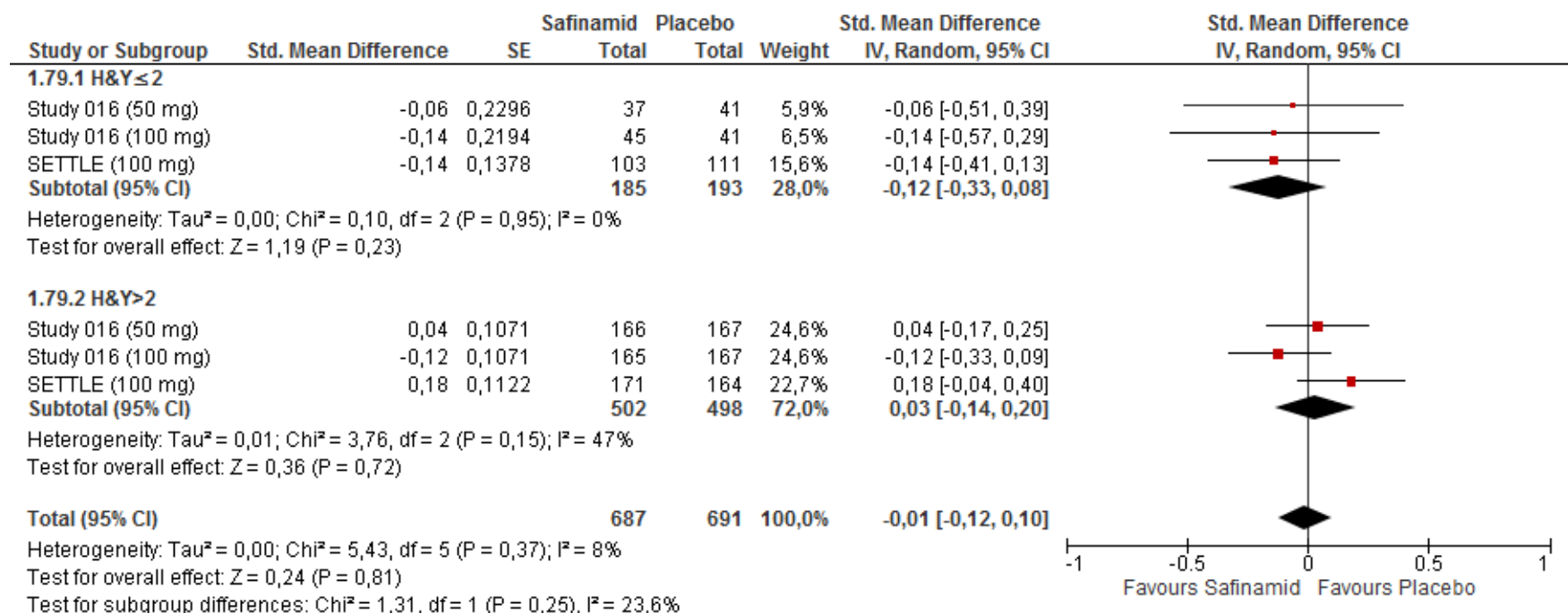


Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

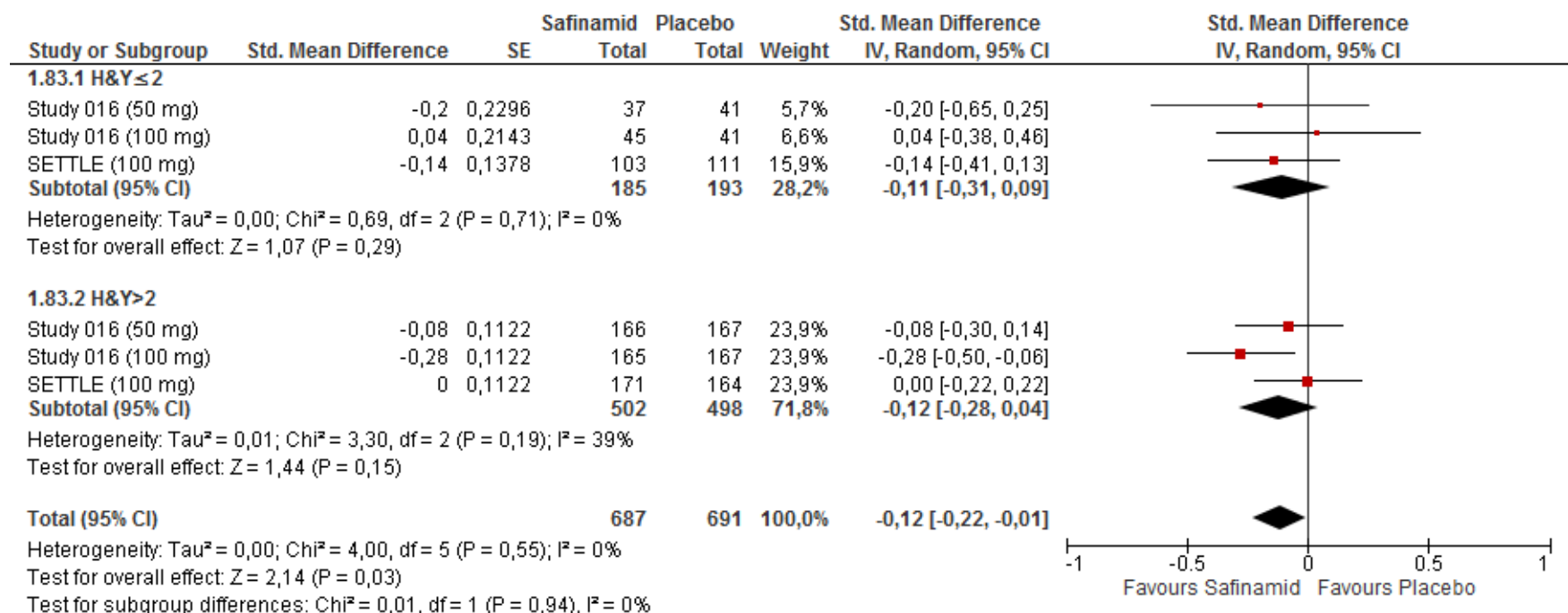


Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



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

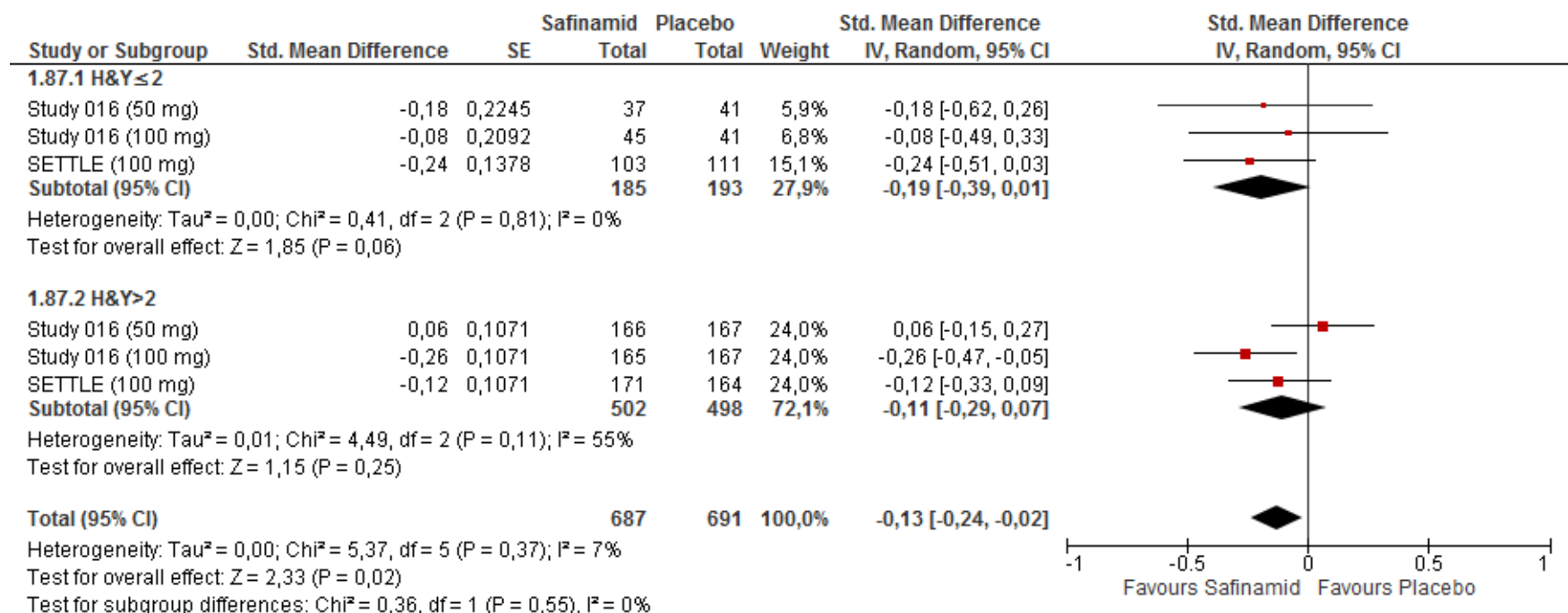


Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.13.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	32,29 (16,333)	34,96 (18,139)	0,36 (13,561)	42	41	33,03 (16,654)	33,99 (16,859)	-1,67 (13,705)	2,02 [-2,91; 6,95]	0,14 [-0,29; 0,58]	0,41791
	Asiatisch	180	163	27,05 (12,948)	22,72 (14,315)	-3,46 (10,566)	180	167	27,64 (12,818)	24,79 (13,663)	-1,58 (10,712)	-1,88 [-4,03; 0,27]	-0,18 [-0,39; 0,04]	0,08633
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,33417												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	32,29 (16,333)	33,05 (15,963)	-2,44 (15,301)	42	41	33,03 (16,654)	38,43 (18,389)	2,10 (15,447)	-4,54 [-10,10; 1,03]	-0,30 [-0,73; 0,14]	0,10897
	Asiatisch	180	172	27,09 (12,969)	23,72 (14,455)	-2,64 (10,903)	180	172	27,65 (12,796)	24,92 (13,187)	-1,43 (11,031)	-1,21 [-3,38; 0,96]	-0,12 [-0,32; 0,10]	0,27450
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,41669												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	32,75 (15,598)	31,21 (17,172)	-3,26 (13,270)	42	41	33,03 (16,654)	33,99 (16,859)	-1,67 (13,705)	-1,59 [-6,48; 3,29]	-0,12 [-0,54; 0,31]	0,51892
	Asiatisch	179	166	27,40 (15,354)	22,99 (14,651)	-4,00 (10,572)	180	167	27,64 (12,818)	24,79 (13,663)	-1,58 (10,712)	-2,42 [-4,55; -0,29]	-0,22 [-0,44; -0,01]	0,02611*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,33417												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	32,83 (15,516)	33,41 (17,480)	-2,29 (14,957)	42	41	33,03 (16,654)	38,43 (18,389)	2,10 (15,447)	-4,40 [-9,94; 1,15]	-0,28 [-0,72; 0,14]	0,11931
	Asiatisch	179	172	27,40 (15,346)	22,81 (14,861)	-3,85 (10,895)	180	172	27,65 (12,796)	24,92 (13,187)	-1,43 (11,031)	-2,42 [-4,58; -0,25]	-0,22 [-0,43; -0,01]	0,02887*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,41669												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	28,91 (14,754)	25,36 (13,902)	-3,32 (9,622)	188	188	28,55 (14,878)	27,43 (14,312)	-0,97 (9,652)	-2,34 [-4,17; -0,52]	-0,24 [-0,45; -0,04]	0,01214*
	Asiatisch	88	88	24,38 (14,104)	22,10 (13,385)	-0,98 (33,566)	85	85	23,16 (14,191)	23,74 (16,126)	1,54 (34,762)	-2,51 [-6,03; 1,00]	-0,08 [-0,37; 0,22]	0,15916
	Andere	3	3	30,56 (5,625)	25,00 (6,089)	-8,17 (6,677)	2	2	36,46 (9,428)	23,02 (2,802)	-9,52 (6,840)	1,36 [-26,75; 29,46]	0,20 [-1,60; 2,00]	0,85480
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,63266												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) - Subskalen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-	Safinamid	Placebo	Safinamid vs. Placebo
--------	------	-----------	---------	-----------------------

	gruppe	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Mobilität (Item 1-10)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	45,06 (24,685)	43,63 (27,327)	-3,04 (20,910)	42	41	43,99 (21,683)	42,26 (21,736)	-4,61 (21,319)	1,58 [-6,07; 9,22]	0,08 [-0,36; 0,51]	0,68344
	Asiatisch	180	163	40,97 (22,869)	32,15 (23,269)	-7,69 (17,178)	180	167	41,04 (22,370)	35,43 (23,036)	-4,13 (17,366)	-3,57 [-7,05; -0,08]	-0,20 [-0,42; 0,01]	0,04509*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44938												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	45,06 (24,685)	44,69 (25,167)	-1,51 (23,857)	42	41	43,99 (21,683)	47,93 (22,506)	0,28 (24,185)	-1,78 [-10,51; 6,94]	-0,08 [-0,51; 0,36]	0,68604
	Asiatisch	180	172	40,97 (22,869)	34,55 (23,003)	-4,85 (17,597)	180	172	41,04 (22,370)	37,58 (23,019)	-1,46 (17,756)	-3,39 [-6,89; 0,11]	-0,20 [-0,40; 0,02]	0,05789
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82160												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	43	43,69 (27,737)	40,63 (25,621)	-5,13 (20,667)	42	41	43,99 (21,683)	42,26 (21,736)	-4,61 (21,319)	-0,52 [-8,10; 7,06]	-0,02 [-0,45; 0,40]	0,89259
	Asiatisch	179	166	39,32 (25,397)	33,04 (24,781)	-6,46 (17,126)	180	167	41,04 (22,370)	35,43 (23,036)	-4,13 (17,366)	-2,34 [-5,80; 1,13]	-0,14 [-0,35; 0,08]	0,18547
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,44938												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	43,71 (27,420)	43,39 (23,985)	-3,82 (23,503)	42	41	43,99 (21,683)	47,93 (22,506)	0,28 (24,185)	-4,10 [-12,82; 4,61]	-0,18 [-0,60; 0,26]	0,35285
	Asiatisch	179	172	39,32 (25,397)	33,67 (24,845)	-4,68 (17,523)	180	172	41,04 (22,370)	37,58 (23,019)	-1,46 (17,756)	-3,22 [-6,72; 0,27]	-0,18 [-0,39; 0,03]	0,07073

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

	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82160												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	36,99 (23,534)	31,83 (23,042)	-5,29 (15,224)	188	188	38,38 (24,098)	37,27 (24,270)	-0,97 (15,282)	-4,32 [-7,22; -1,43]	-0,28 [-0,49; -0,08]	0,00352*
	Asiatisch	88	88	31,90 (22,546)	27,93 (18,711)	-1,58 (44,362)	85	85	31,06 (22,131)	33,48 (21,931)	4,65 (45,900)	-6,24 [-10,86; -1,62]	-0,14 [-0,44; 0,16]	0,00844
	Andere	3	3	54,17 (7,638)	41,67 (8,780)	-10,96 (10,074)	2	2	50,00 (28,284)	27,63 (7,254)	-24,67 (10,097)	13,71 [-26,13; 53,55]	1,36 [-0,73; 3,45]	0,27680
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,39787												
<b>Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	43,70 (25,530)	43,13 (27,045)	-0,99 (21,342)	42	41	41,67 (22,429)	43,09 (23,838)	0,41 (21,881)	-1,40 [-9,16; 6,36]	-0,06 [-0,50; 0,37]	0,72080
	Asiatisch	180	157	35,24 (21,315)	26,37 (21,686)	-7,62 (17,701)	180	166	35,89 (21,706)	31,46 (21,239)	-2,52 (17,863)	-5,09 [-8,65; -1,53]	-0,28 [-0,51; -0,07]	0,00515*
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,61043												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	43,70 (25,530)	41,04 (23,787)	-3,15 (24,925)	42	41	41,67 (22,429)	50,00 (26,484)	6,31 (25,432)	-9,46 [-18,49; -0,43]	-0,38 [-0,82; 0,06]	0,04014*
	Asiatisch	180	172	35,26 (21,348)	28,83 (22,398)	-5,34 (18,513)	180	172	35,86 (21,649)	32,03 (22,267)	-2,05 (18,690)	-3,28 [-6,98; 0,41]	-0,18 [-0,39; 0,04]	0,08108
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,37831												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	42,87 (25,323)	41,10 (26,545)	-0,81 (20,981)	42	41	41,67 (22,429)	43,09 (23,838)	0,41 (21,881)	-1,22 [-8,91; 6,48]	-0,06 [-0,48; 0,37]	0,75474
	Asiatisch	179	164	34,98 (23,089)	28,51 (23,722)	-5,81 (17,532)	180	166	35,89 (21,706)	31,46 (21,239)	-2,52 (17,863)	-3,29 [-6,80; 0,22]	-0,18 [-0,40; 0,03]	0,06613

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

	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,61043												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	42,87 (25,323)	43,51 (27,206)	-0,52 (24,408)	42	41	41,67 (22,429)	50,00 (26,484)	631 (25,432)	-6,84 [-15,86; 2,19]	-0,28 [-0,70; 0,16]	0,13618
	Asiatisch	179	172	34,87 (22,983)	29,32 (23,258)	-4,68 (18,462)	180	172	35,86 (21,649)	32,03 (22,267)	-2,05 (18,690)	-2,63 [-6,31; 1,05]	-0,14 [-0,35; 0,07]	0,16088
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,37831												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	34,77 (22,441)	29,23 (21,027)	-4,98 (15,942)	188	188	34,19 (22,653)	33,00 (23,145)	-0,78 (15,989)	-4,19 [-7,22; -1,16]	-0,26 [-0,47; -0,06]	0,00681*
	Asiatisch	88	88	29,21 (21,752)	23,96 (19,196)	-7,72 (49,559)	85	85	26,42 (18,123)	28,38 (21,770)	-1,87 (51,253)	-5,85 [-11,03; -0,66]	-0,12 [-0,41; 0,18]	0,02731*
	Andere	3	3	31,94 (15,775)	44,44 (17,347)	12,99 (14,127)	2	2	29,17 (29,463)	18,75 (14,731)	-11,16 (14,136)	24,15 [-31,45; 79,75]	1,70 [-0,54; 3,96]	0,20255
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,10813												
<b>Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	36,72 (23,221)	39,69 (24,641)	-0,14 (20,122)	42	41	35,42 (23,593)	39,02 (21,056)	-0,53 (20,418)	0,39 [-6,95; 7,74]	0,02 [-0,42; 0,45]	0,91563
	Asiatisch	180	163	29,63 (18,529)	24,62 (17,408)	-3,98 (14,391)	180	167	29,14 (16,699)	26,35 (17,531)	-2,14 (14,554)	-1,84 [-4,76; 1,09]	-0,12 [-0,34; 0,09]	0,21728
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50314												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	36,72 (23,221)	37,40 (21,855)	-2,69 (20,038)	42	41	35,42 (23,593)	42,78 (20,434)	2,82 (20,313)	-5,51 [-12,82; 1,80]	-0,28 [-0,71; 0,16]	0,13815
	Asiatisch	180	172	29,63 (18,529)	25,22 (17,471)	-3,36 (14,095)	180	172	29,14 (16,699)	26,70 (16,774)	-1,31 (14,219)	-2,05 [-4,85; 0,76]	-0,14 [-0,36; 0,07]	0,15273
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57976												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	35,46 (19,251)	32,86 (20,138)	-5,97 (19,757)	42	41	35,42 (23,593)	39,02 (21,056)	-0,53 (20,418)	-5,44 [-12,72; 1,84]	-0,28 [-0,70; 0,16]	0,14165
	Asiatisch	179	166	29,56 (18,622)	23,74 (17,465)	-5,53 (14,412)	180	167	29,14 (16,699)	26,35 (17,531)	-2,14 (14,554)	-3,39 [-6,29; -0,49]	-0,24 [-0,45; -0,02]	0,02210*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,50314												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	35,46 (19,251)	36,63 (21,061)	-2,87 (19,661)	42	41	35,42 (23,593)	42,78 (20,434)	2,82 (20,313)	-5,69 [-12,99; 1,62]	-0,28 [-0,71; 0,15]	0,12563
	Asiatisch	179	172	29,56 (18,622)	23,06 (16,803)	-5,78 (14,082)	180	172	29,14 (16,699)	26,70 (16,774)	-1,31 (14,219)	-4,47 [-7,27; -1,67]	-0,32 [-0,53; -0,10]	0,00180*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57976												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	28,83 (20,020)	24,62 (18,185)	-4,54 (13,441)	188	188	28,60 (18,982)	27,54 (20,004)	-1,45 (13,487)	-3,09 [-5,64; -0,53]	-0,22 [-0,43; -0,03]	0,01800*
	Asiatisch	88	88	22,49 (18,661)	22,09 (18,366)	-2,07 (47,641)	85	85	24,31 (19,425)	24,30 (21,735)	-1,05 (49,276)	-1,01 [-5,99; 3,96]	-0,02 [-0,32; 0,28]	0,68794
	Andere	3	3	15,28 (13,394)	22,22 (14,633)	4,50 (9,254)	2	2	31,25 (26,517)	16,41 (11,425)	-11,17 (9,491)	15,68 [-23,39; 54,74]	1,68 [-0,56; 3,92]	0,22639
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21775												
<b>Stigma (Item 23-26)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	32,27 (31,396)	30,47 (26,448)	-3,37 (26,676)	42	41	40,92 (33,450)	33,38 (31,487)	-6,15 (26,531)	2,78 [-6,87; 12,44]	0,10 [-0,33; 0,54]	0,56876
	Asiatisch	180	163	28,30 (24,079)	22,62 (21,020)	-5,02 (18,960)	180	167	29,06 (22,766)	26,16 (23,118)	-1,70 (19,151)	-3,31 [-7,17; 0,55]	-0,18 [-0,39; 0,04]	0,09218
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21987												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	32,27 (31,396)	28,75 (27,254)	-6,20 (27,463)	42	41	40,92 (33,450)	36,89 (30,867)	-3,32 (27,332)	-2,88 [-12,82; 7,06]	-0,10 [-0,54; 0,33]	0,56695
	Asiatisch	180	172	28,30 (24,079)	24,75 (20,859)	-3,49 (18,734)	180	172	29,06 (22,766)	25,04 (22,136)	-3,09 (18,899)	-0,40 [-4,14; 3,34]	-0,02 [-0,23; 0,19]	0,83484
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,16593												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	36,53 (28,515)	35,94 (31,093)	0,04 (25,854)	42	41	40,92 (33,450)	33,38 (31,487)	-6,15 (26,531)	6,20 [-3,28; 15,68]	0,24 [-0,19; 0,66]	0,19783
	Asiatisch	179	166	29,50 (25,392)	25,00 (23,151)	-3,89 (18,947)	180	167	29,06 (22,766)	26,16 (23,118)	-1,70 (19,151)	-2,19 [-6,02; 1,64]	-0,12 [-0,33; 0,10]	0,26177
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,21987												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	36,53 (28,515)	36,19 (30,422)	0,18 (26,646)	42	41	40,92 (33,450)	36,89 (30,867)	-3,32 (27,332)	3,50 [-6,34; 13,34]	0,12 [-0,30; 0,56]	0,48266
	Asiatisch	179	172	29,50 (25,392)	24,02 (22,114)	-4,98 (18,706)	180	172	29,06 (22,766)	25,04 (22,136)	-3,09 (18,899)	-1,89 [-5,62; 1,84]	-0,10 [-0,31; 0,11]	0,31897
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,16593												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	26,30 (24,047)	21,68 (21,441)	-3,66 (16,123)	188	188	25,47 (23,532)	23,01 (21,299)	-1,78 (16,166)	-1,88 [-4,94; 1,18]	-0,12 [-0,32; 0,09]	0,22833
	Asiatisch	88	88	24,86 (23,671)	23,55 (21,008)	-2,09 (54,043)	85	85	21,32 (21,764)	23,09 (22,447)	-0,80 (56,153)	-1,29 [-6,94; 4,36]	-0,02 [-0,32; 0,27]	0,65320
	Andere	3	3	25,00 (6,250)	14,58 (7,217)	-9,54 (9,487)	2	2	21,88 (22,097)	14,14 (11,153)	-9,06 (9,507)	-0,48 [-37,97; 37,01]	-0,06 [-1,84; 1,74]	0,96095
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,99374												
<b>Soziale Unterstützung (Item 27-29)</b>														



<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	13,28 (18,838)	18,75 (21,865)	3,18 (18,795)	42	41	11,31 (16,236)	13,52 (20,429)	-0,18 (19,061)	3,36 [-3,52; 10,25]	0,18 [-0,26; 0,61]	0,33493
	Asiatisch	180	163	8,59 (15,359)	9,07 (16,556)	0,75 (14,520)	180	167	9,40 (16,806)	7,73 (15,552)	-0,67 (14,683)	1,43 [-1,53; 4,38]	0,10 [-0,12; 0,31]	0,34387
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68346												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	13,28 (18,838)	18,85 (22,168)	2,90 (24,634)	42	41	11,31 (16,236)	19,51 (22,427)	5,17 (24,972)	-2,27 [-11,30; 6,75]	-0,10 [-0,53; 0,34]	0,61859
	Asiatisch	180	172	8,59 (15,359)	8,24 (14,712)	-0,52 (14,383)	180	172	9,40 (16,806)	8,14 (15,093)	-0,43 (14,516)	-0,08 [-2,96; 2,79]	0,00 [-0,22; 0,21]	0,95476
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82012												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	13,61 (16,486)	15,91 (18,748)	1,81 (18,507)	42	41	11,31 (16,236)	13,52 (20,429)	-0,18 (19,061)	1,99 [-4,84; 8,81]	0,10 [-0,32; 0,53]	0,56475
	Asiatisch	179	166	10,64 (18,275)	8,94 (16,548)	-0,50 (14,564)	180	167	9,40 (16,806)	7,73 (15,552)	-0,67 (14,683)	0,17 [-2,76; 3,11]	0,02 [-0,20; 0,23]	0,90876
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68346												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	13,61 (16,486)	16,38 (19,720)	1,90 (24,256)	42	41	11,31 (16,236)	19,51 (22,427)	5,17 (24,972)	-3,27 [-12,28; 5,74]	-0,14 [-0,56; 0,30]	0,47381
	Asiatisch	179	172	10,64 (18,275)	8,53 (16,240)	-0,63 (14,406)	180	172	9,40 (16,806)	8,14 (15,093)	-0,43 (14,516)	-0,20 [-3,06; 2,67]	-0,02 [-0,23; 0,20]	0,89206
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82012												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	14,87 (18,227)	14,59 (18,376)	-0,09 (17,372)	188	188	15,88 (20,484)	16,49 (20,181)	1,27 (17,446)	-1,36 [-4,66; 1,94]	-0,08 [-0,28; 0,13]	0,41870

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

	Asiatisch	88	88	12,88 (17,262)	11,33 (16,580)	-6,76 (42,871)	85	85	12,60 (18,500)	10,82 (18,476)	-7,35 (44,394)	0,60 [-3,88; 5,07]	0,02 [-0,28; 0,31]	0,79219
	Andere	3	3	29,17 (26,021)	11,11 (12,729)	-15,74 (12,367)	2	2	20,83 (29,463)	23,76 (13,543)	-0,55 (12,413)	-15,18 [-64,29; 33,93]	-1,22 [-3,27; 0,81]	0,31483
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,41181												
<b>Kognition (Item 30-33)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	24,85 (20,298)	32,97 (19,560)	4,42 (19,015)	42	41	24,26 (18,887)	30,49 (21,341)	1,19 (19,290)	3,23 [-3,72; 10,19]	0,16 [-0,27; 0,61]	0,35905
	Asiatisch	180	163	21,91 (14,912)	21,32 (14,496)	-0,81 (13,064)	180	167	24,83 (17,321)	22,49 (15,884)	-0,32 (13,252)	-0,48 [-3,15; 2,18]	-0,04 [-0,25; 0,18]	0,72169
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08128												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	24,85 (20,298)	29,69 (20,103)	-0,14 (20,822)	42	41	24,26 (18,887)	33,08 (21,206)	3,67 (21,133)	-3,81 [-11,43; 3,80]	-0,18 [-0,62; 0,25]	0,32318
	Asiatisch	180	172	21,91 (14,912)	21,40 (15,069)	-0,84 (13,798)	180	172	24,83 (17,321)	22,66 (15,210)	-0,29 (13,975)	-0,55 [-3,32; 2,21]	-0,04 [-0,25; 0,17]	0,69344
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57609												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	21,94 (14,635)	23,44 (17,477)	-3,13 (18,767)	42	41	24,26 (18,887)	30,49 (21,341)	1,19 (19,290)	-4,33 [-11,22; 2,57]	-0,22 [-0,65; 0,20]	0,21631
	Asiatisch	179	166	23,95 (18,377)	21,84 (15,597)	-1,27 (13,070)	180	167	24,83 (17,321)	22,49 (15,884)	-0,32 (13,252)	-0,94 [-3,58; 1,70]	-0,08 [-0,29; 0,14]	0,48256
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08128												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	21,94 (14,635)	27,47 (19,865)	0,56 (20,572)	42	41	24,26 (18,887)	33,08 (21,206)	3,67 (21,133)	-3,11 [-10,72; 4,50]	-0,14 [-0,58; 0,28]	0,41915

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

	Asiatisch	179	172	23,95 (18,377)	22,42 (16,963)	-0,71 (13,798)	180	172	24,83 (17,321)	22,66 (15,210)	-0,29 (13,975)	-0,42 [-3,17;2,33]	-0,04 [-0,24;0,18]	0,76329
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57609												
SETILE	Kaukasisch	183	183	27,46 (18,237)	25,75 (16,661)	-1,45 (12,542)	188	188	26,11 (17,339)	24,92 (17,089)	-1,35 (12,586)	-0,10 [-2,49;2,28]	0,00 [-0,21;0,20]	0,93169
	Asiatisch	88	88	23,72 (18,034)	25,07 (16,912)	4,50 (41,426)	85	85	24,19 (18,819)	23,53 (17,799)	2,79 (42,860)	1,71 [-2,61;6,02]	0,04 [-0,26;0,34]	0,43582
	Andere	3	3	25,00 (6,250)	27,08 (9,547)	2,43 (5,572)	2	2	21,88 (22,097)	15,56 (13,163)	-6,84 (5,583)	9,27 [-12,75;31,29]	1,66 [-0,57;3,89]	0,21166
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,57668												
<b>Kommunikation (Item 34-36)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	26,94 (21,961)	29,79 (24,813)	-0,82 (22,004)	42	41	24,21 (20,562)	26,02 (23,139)	-3,26 (22,316)	2,44 [-5,61;10,49]	0,10 [-0,33;0,55]	0,54967
	Asiatisch	180	163	27,73 (20,711)	23,31 (21,973)	-2,81 (16,896)	180	167	26,25 (20,872)	25,65 (21,934)	0,41 (17,044)	-3,22 [-6,65;0,20]	-0,18 [-0,41;0,03]	0,06495
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34270												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	26,94 (21,961)	25,42 (23,491)	-5,22 (22,695)	42	41	24,21 (20,562)	32,52 (20,817)	3,54 (23,021)	-8,76 [-17,07;-0,46]	-0,38 [-0,82;0,06]	0,03888*
	Asiatisch	180	172	27,73 (20,711)	23,50 (20,840)	-2,39 (17,013)	180	172	26,25 (20,872)	24,93 (20,195)	0,08 (17,127)	-2,47 [-5,85;0,91]	-0,14 [-0,36;0,07]	0,15224
	Andere	0	0	nb.	nb.	nb.	0	0	nb.	nb.	n.b.	nb.	nb.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20000												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	24,81 (21,356)	23,11 (23,354)	-5,57 (21,644)	42	41	24,21 (20,562)	26,02 (23,139)	-3,26 (22,316)	-2,32 [-10,29;5,65]	-0,10 [-0,53;0,32]	0,56556

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

	Asiatisch	179	166	27,33 (22,607)	22,84 (19,931)	-3,93 (16,870)	180	167	26,25 (20,872)	25,65 (21,934)	0,41 (17,044)	-4,34 [-7,74; -0,95]	-0,26 [-0,47; -0,04]	0,01234*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,34270												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	24,81 (21,356)	28,68 (22,952)	-0,27 (22,327)	42	41	24,21 (20,562)	32,52 (20,817)	3,54 (23,021)	-3,81 [-12,10; 4,48]	-0,16 [-0,60; 0,26]	0,36403
	Asiatisch	179	172	27,33 (22,607)	21,80 (19,731)	-4,18 (16,982)	180	172	26,25 (20,872)	24,93 (20,195)	0,08 (17,127)	-4,27 [-7,64; -0,89]	-0,26 [-0,46; -0,04]	0,01332*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20000												
SETILE	Kaukasisch	183	183	23,36 (20,514)	22,63 (20,145)	-1,10 (14,756)	188	188	23,68 (19,449)	22,68 (18,168)	-1,27 (14,805)	0,17 [-2,63; 2,98]	0,02 [-0,19; 0,22]	0,90380
	Asiatisch	88	88	19,22 (19,466)	18,15 (18,049)	-1,22 (49,221)	85	85	18,04 (17,949)	20,40 (20,665)	1,62 (50,964)	-2,84 [-7,99; 2,31]	-0,06 [-0,35; 0,24]	0,27762
	Andere	3	3	27,78 (9,623)	19,44 (17,347)	-17,59 (20,024)	2	2	50,00 (23,570)	23,14 (2,630)	-12,98 (21,203)	-4,61 [-96,46; 87,23]	-0,22 [-2,02; 1,57]	0,84892
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,38423												
<b>Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</b>														
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	35,47 (19,678)	41,25 (23,491)	0,12 (23,480)	42	41	42,46 (23,194)	44,11 (22,224)	-1,43 (23,469)	1,56 [-6,99; 10,10]	0,06 [-0,37; 0,50]	0,71902
	Asiatisch	180	163	24,35 (19,607)	22,55 (20,136)	0,06 (16,171)	180	167	25,65 (20,497)	23,05 (19,208)	0,01 (16,375)	0,05 [-3,24; 3,35]	0,00 [-0,21; 0,22]	0,97523
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59004												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	35,47 (19,678)	38,54 (20,298)	-7,85 (25,055)	42	41	42,46 (23,194)	44,72 (27,686)	-3,89 (25,066)	-3,96 [-13,08; 5,16]	-0,16 [-0,59; 0,28]	0,39139
	Asiatisch	180	172	24,35 (19,607)	23,30 (21,096)	0,41 (16,686)	180	172	25,65 (20,497)	22,29 (19,906)	-0,95 (16,869)	1,36 [-1,98; 4,69]	0,08 [-0,13; 0,29]	0,42459

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

	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15435												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	43,70 (23,781)	36,74 (23,592)	-8,16 (22,773)	42	41	42,46 (23,194)	44,11 (22,224)	-1,43 (23,469)	-6,73 [-15,11; 1,66]	-0,30 [-0,72; 0,14]	0,11475
	Asiatisch	179	166	24,02 (18,889)	20,08 (17,385)	-3,07 (16,152)	180	167	25,65 (20,497)	23,05 (19,208)	0,01 (16,375)	-3,07 [-6,34; 0,19]	-0,18 [-0,40; 0,03]	0,06523
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59004												
Studie 018	Kaukasisch	45	43	43,70 (23,781)	35,08 (21,940)	-13,93 (24,321)	42	41	42,46 (23,194)	44,72 (27,686)	-3,89 (25,066)	-10,04 [-19,06; -1,01]	-0,40 [-0,84; 0,03]	0,02964*
	Asiatisch	179	172	24,02 (18,889)	19,67 (17,610)	-3,17 (16,645)	180	172	25,65 (20,497)	22,29 (19,906)	-0,95 (16,869)	-2,22 [-5,55; 1,11]	-0,14 [-0,34; 0,08]	0,19017
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15435												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	38,71 (23,260)	32,91 (21,710)	-4,85 (17,654)	188	188	36,94 (21,544)	35,83 (20,233)	-0,90 (17,715)	-3,95 [-7,31; -0,59]	-0,22 [-0,43; -0,02]	0,02128*
	Asiatisch	88	88	30,78 (21,678)	24,72 (20,574)	8,07 (51,627)	85	85	27,35 (20,678)	25,92 (22,602)	11,89 (53,320)	-3,82 [-9,22; 1,57]	-0,08 [-0,37; 0,23]	0,16331
	Andere	3	3	36,11 (9,623)	19,44 (17,347)	-7,50 (26,679)	2	2	66,67 (0,000)	44,52 (19,532)	-35,89 (31,042)	28,39 [-122,06; 178,85]	1,00 [-0,96; 2,97]	0,50205
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97306												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung,</p>														

Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

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

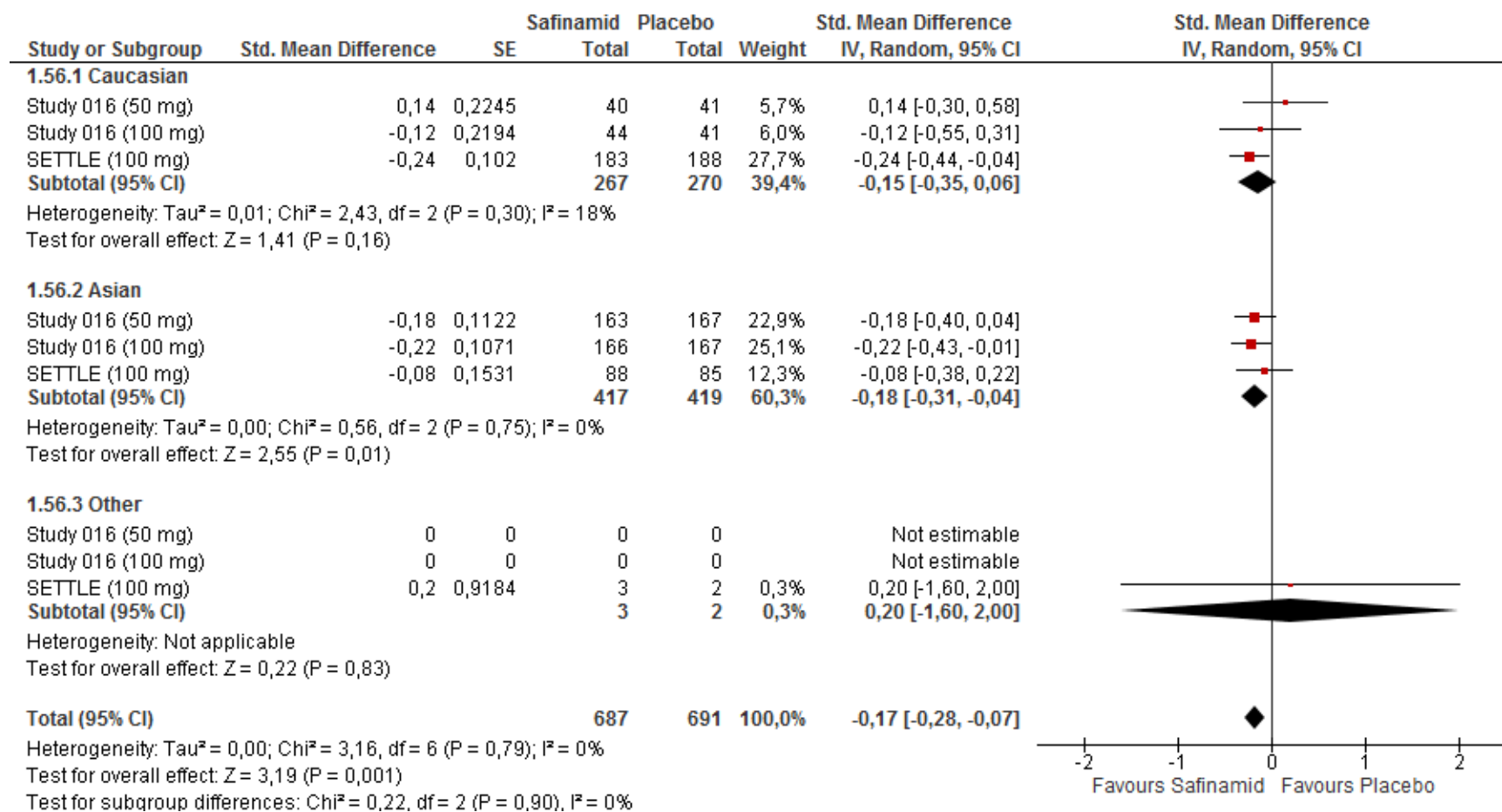


Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

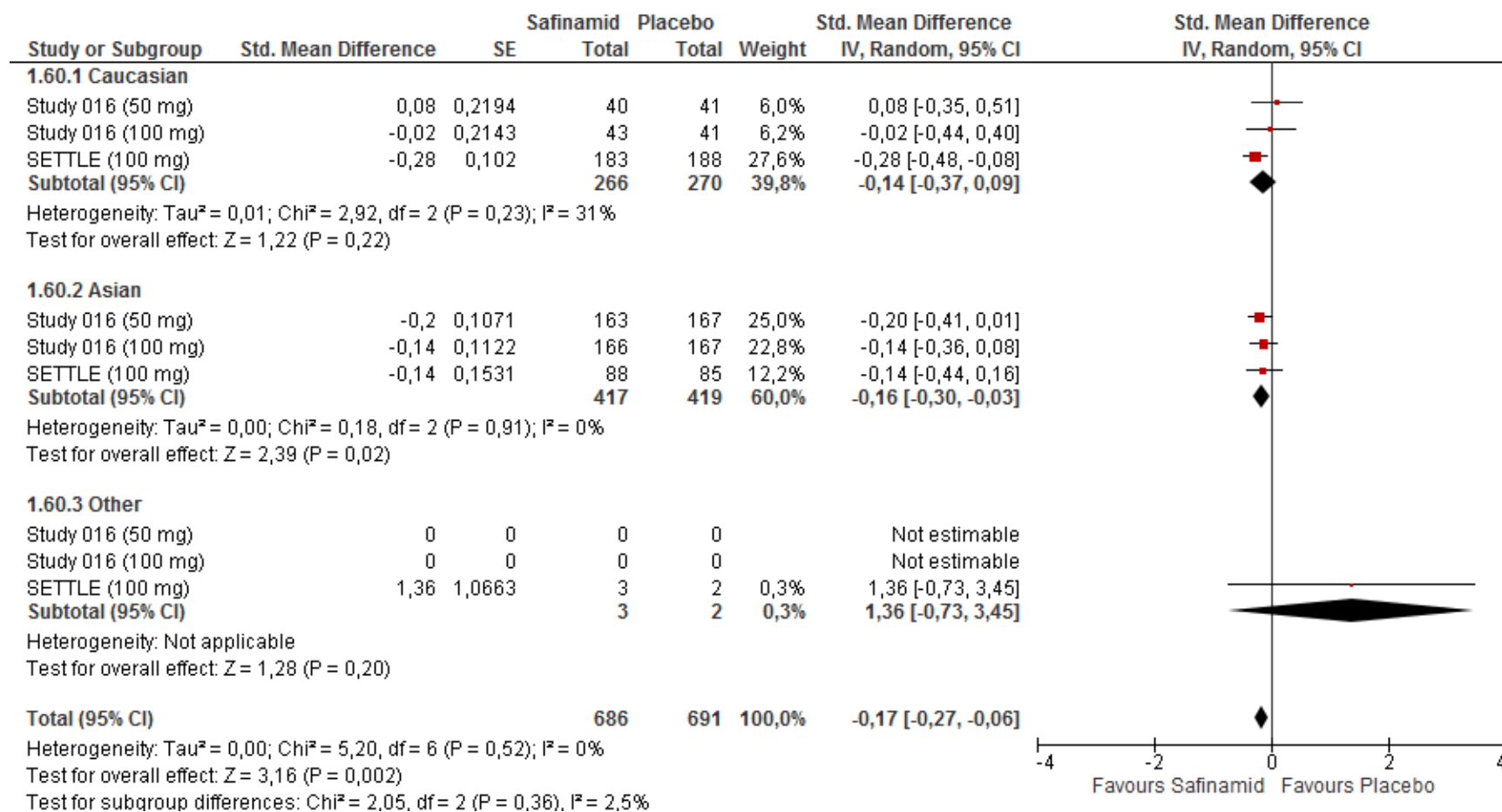


Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



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

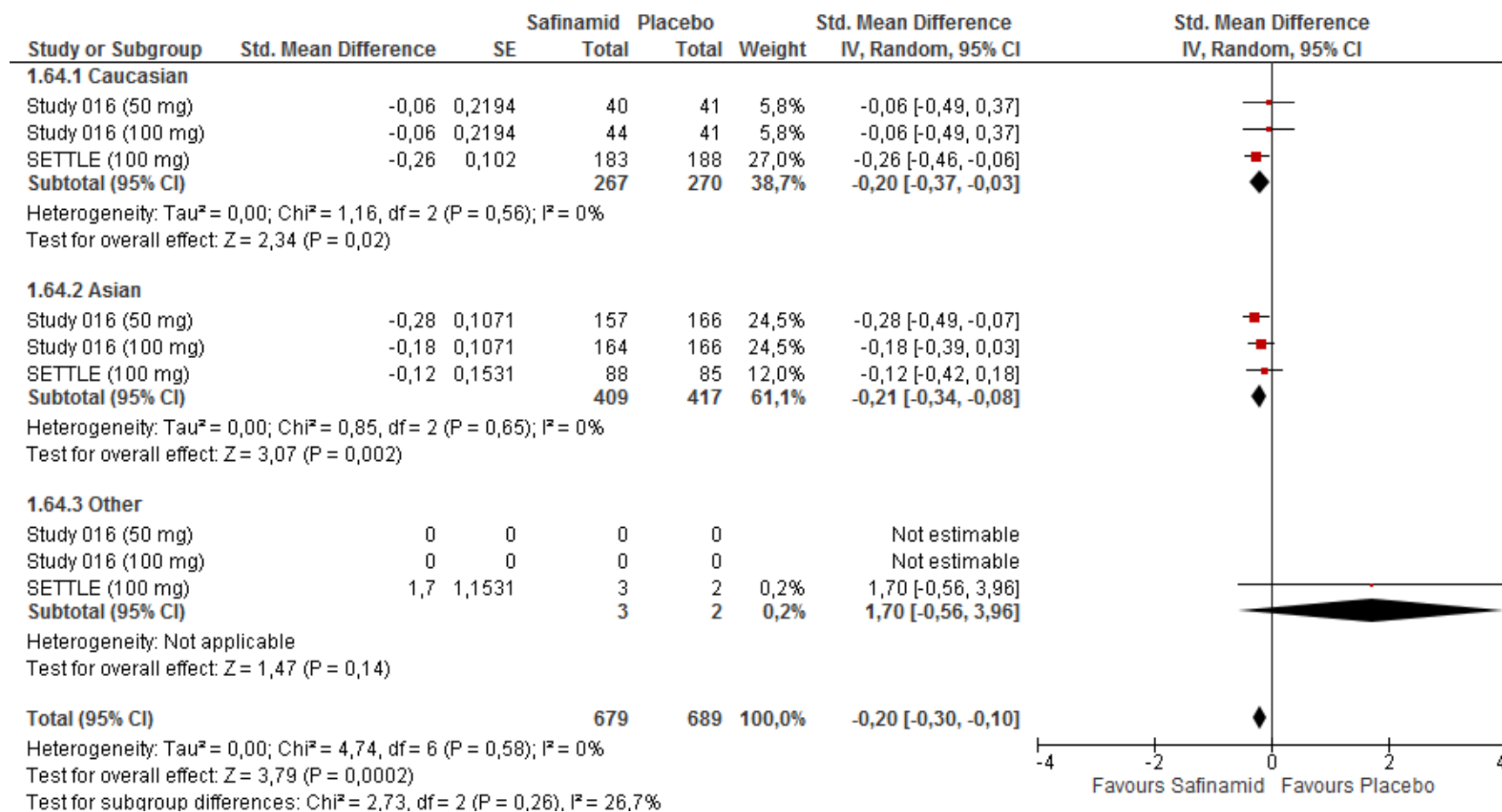


Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Alltagsaktivitäten (Item 11-16), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

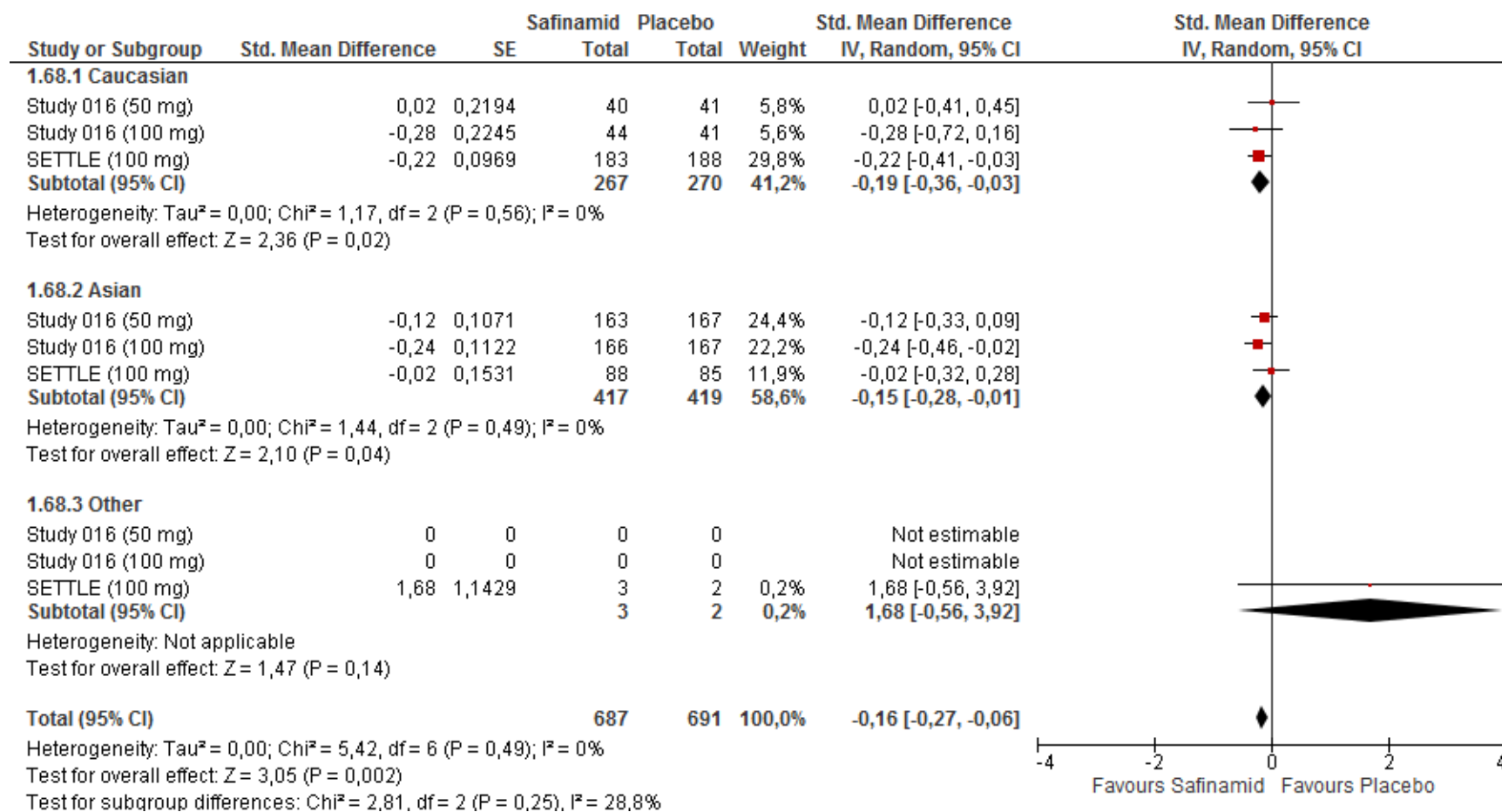


Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

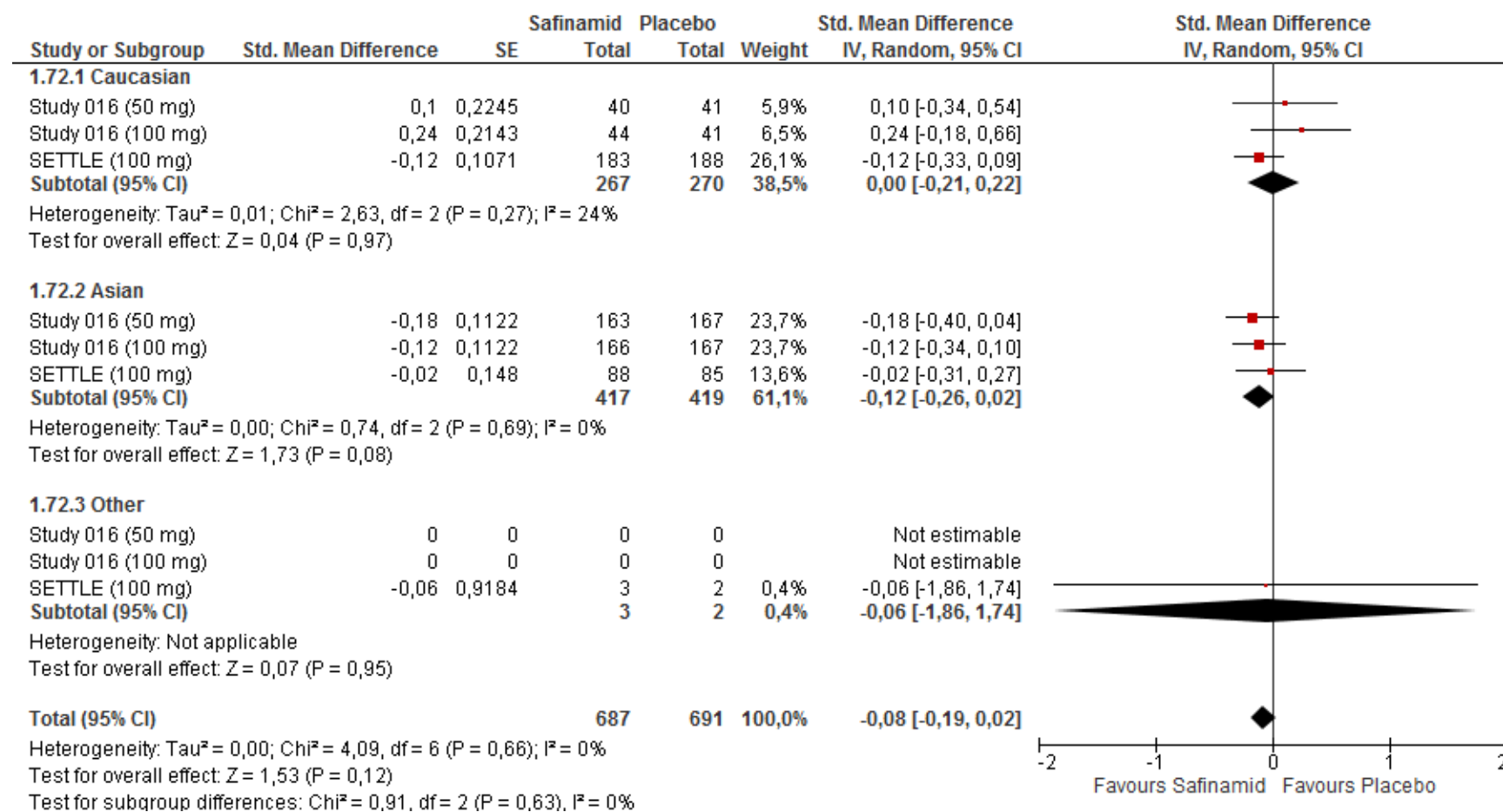


Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

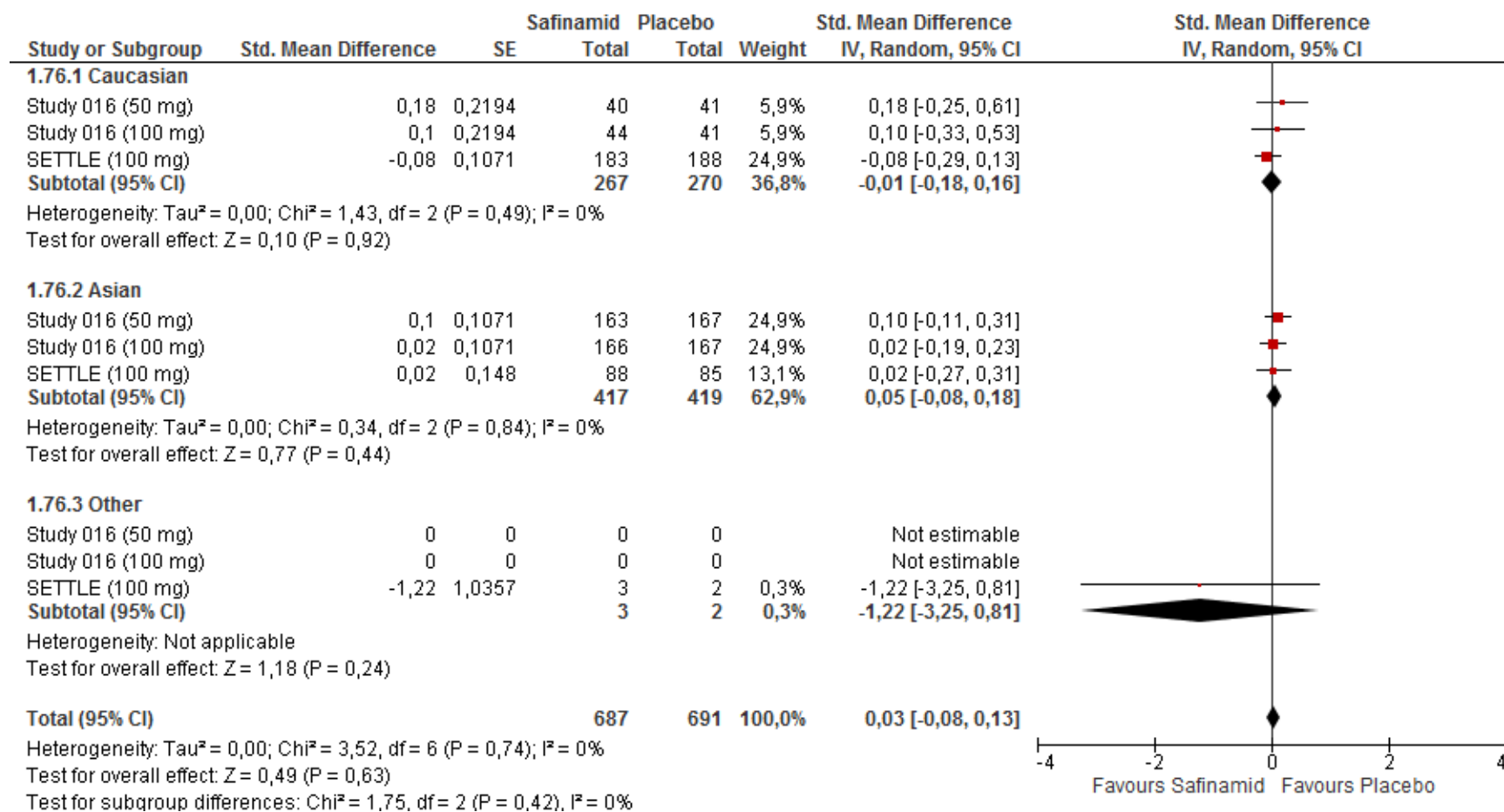


Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

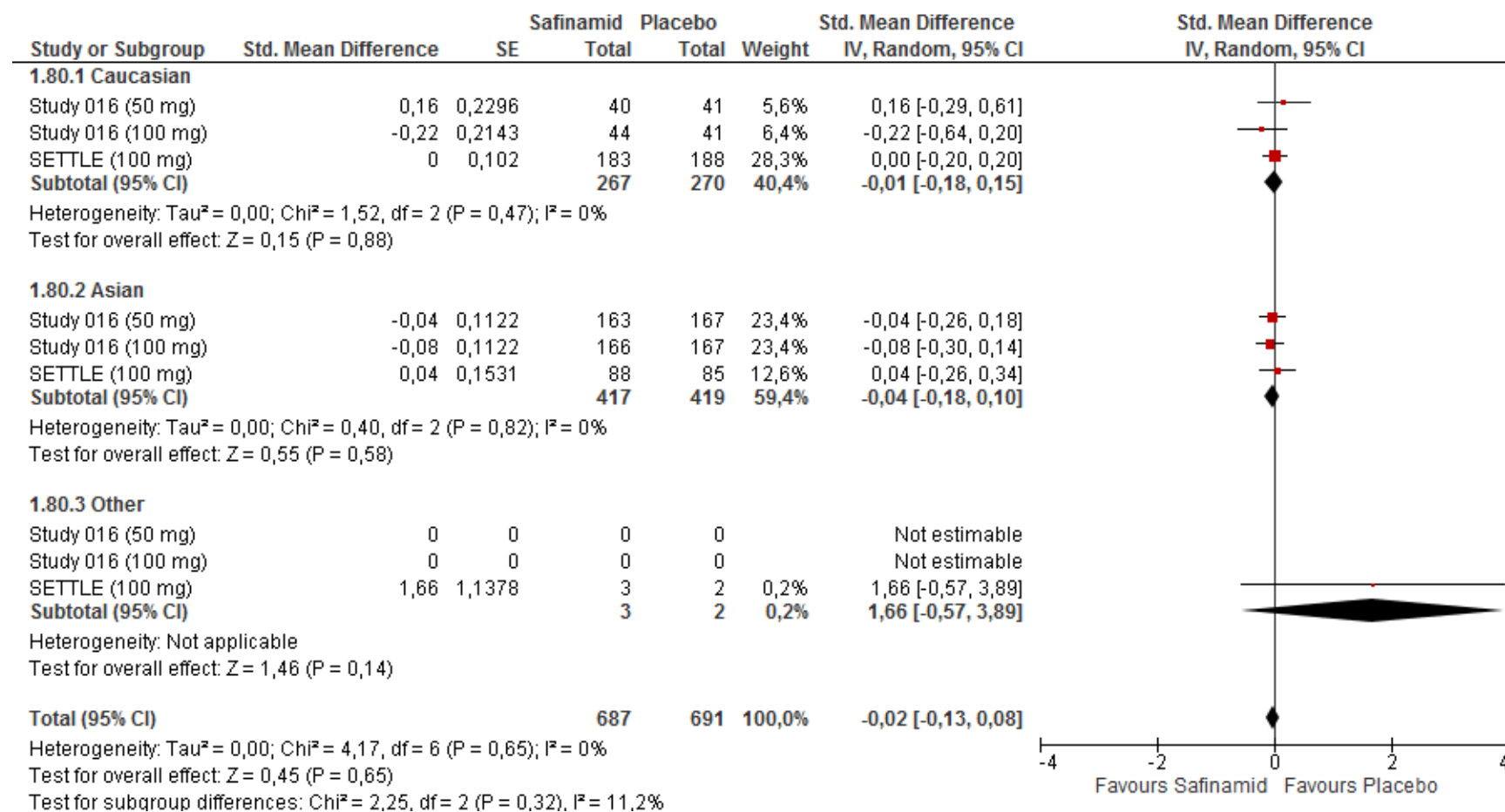


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kognition (Item 30-33), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

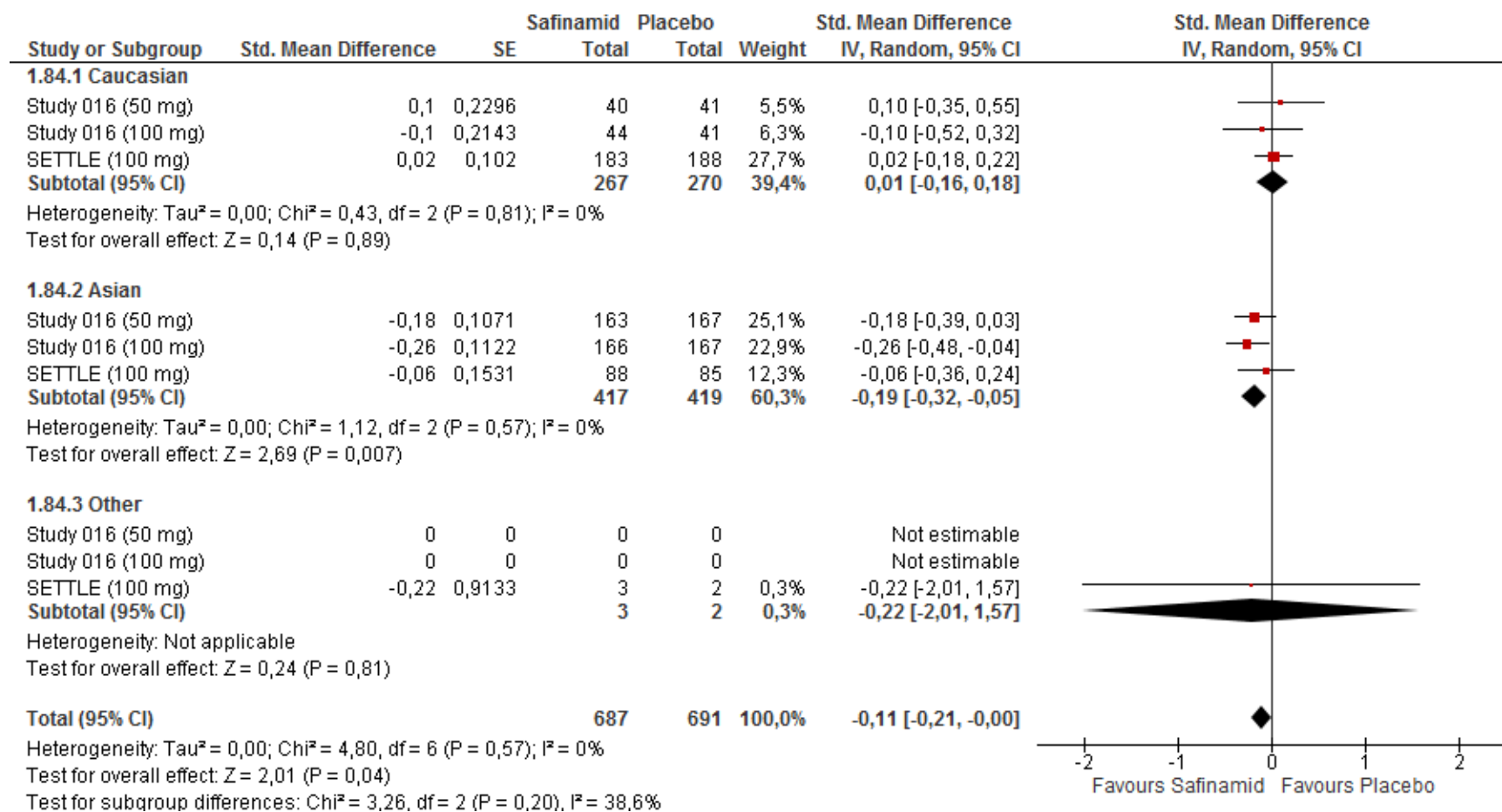


Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

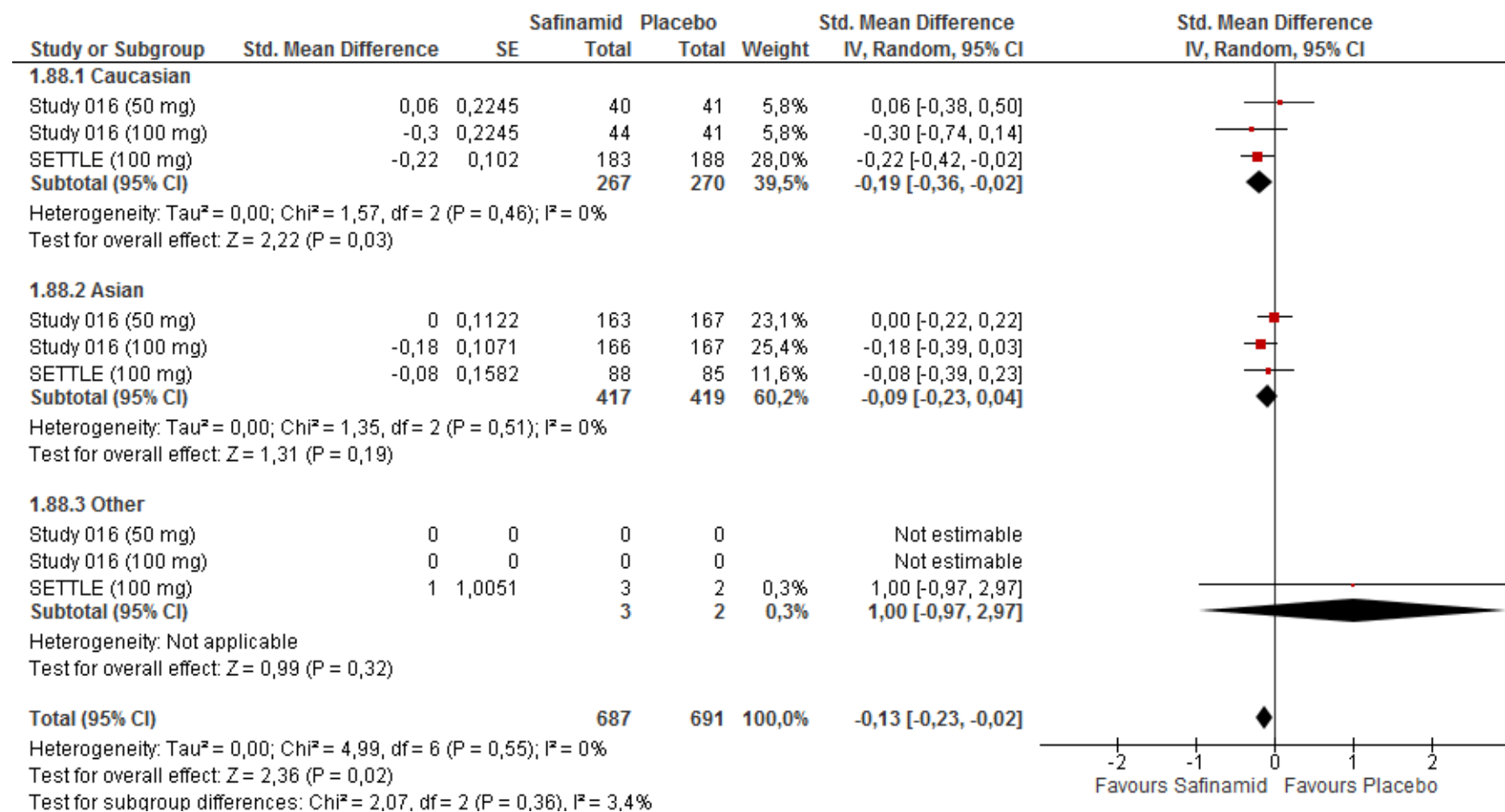


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) – Subskala Körperliches Unbehagen (Item 37-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.13.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Lebensqualität (PDQ-39)**

Hinsichtlich der Lebensqualität (PDQ-39) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie folgende Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen:

Für die **Subgruppe Geschlecht der Subskala Soziale Unterstützung (Item 27-29)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,00440 unter der Gabe von Sildenafil 50 mg/Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Frauen mit 0,00349 statistisch signifikant ist. Da bei der Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Die Studie 018 zeigt mit dem p-Wert von 0,02350 unter der Gabe von Sildenafil 50 mg/Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht. Da das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Unter Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag ) zeigte die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,02350 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Männern mit 0,04530 statistisch signifikant ist.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,079229 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den Frauen mit 0,04988 statistisch signifikant ist.

Für alle anderen Studien liegt kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Für die **Subgruppe Alter „Overall“** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,15568 unter der Gabe von Sildenafil 100 mg/Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den <65 mit 0,00540 statistisch signifikant ist. Da bei der Gabe von Sildenafil 50 mg / Tag das Ergebnis sowohl für Männer als auch Frauen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Mobilität (Item 1-10)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,09373 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da der p-Wert bei den <65 mit 0,02266 bzw. 0,01961 statistisch signifikant ist. Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,16096 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Da das Ergebnis sowohl bei den beiden Altersgruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)** zeigte die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,19342 unter der Gabe von Sildenafil 100 mg/Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da der p-Wert bei den <65 mit 0,00038 statistisch signifikant ist. Da bei der Gabe von Sildenafil 50 mg / Tag das Ergebnis für beide Altersgruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,18825 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei den > 65 der p-Wert von 0,02358 statistisch signifikant ist.



Bei der Subskala **Soziale Unterstützung (Item 27-29)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,04555 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da der p-Wert bei den  $>65$  mit 0,01992 bzw. 0,01303 statistisch signifikant ist. Die Studie 018 zeigt mit dem p-Wert von 0,097716 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Da das Ergebnis für beide Altersgruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Auch die SETTLE Studie zeigt mit dem p-Wert von 0,08312 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Da das Ergebnis für beide Altersgruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Kognition (Item 30-33)** zeigt die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,05697 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Da das Ergebnis für beide Altersgruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für alle anderen Studien liegt kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Für die **Subgruppe Krankheitsschwere „Overall“** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,10773 unter der Gabe von Safinamid 50 mg/Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\leq 2$  der p-Wert mit 0,03048 und bei der Gabe von Safinamid 100 mg / Tag bei  $\geq 2$  mit einem p-Wert von 0,01168 statistisch signifikant ist. Die SETTLE Studie zeigte mit einem p-Wert von 0,04850 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da der p-Wert bei den  $\leq 2$  von 0,0125 statistisch signifikant ist.

Bei der Subskala **Mobilität (Item 1-10)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,13012 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\leq 2$  der p-Wert von 0,00497 statistisch signifikant ist. Da bei Gabe von Safinamid 100 mg / Tag das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Alltagsaktivitäten (Item 11-16)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,12951 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\leq 2$  der p-Wert von 0,00410 signifikant ist. Da bei Gabe von Safinamid 100 mg / Tag das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,07193 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Bei Gabe von Safinamid 100 mg / Tag zeigt die Studie einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\geq 2$  der p-Wert von 0,00171 signifikant ist. Die SETTLE Studie zeigte mit einem p-Wert von 0,17325 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da der p-Wert bei den  $\leq 2$  von 0,04366 statistisch signifikant ist.

Bei der Subskala **Stigma (Item 23-26)** zeigte die SETTLE Studie mit einem p-Wert von 0,11942 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da der p-Wert bei den  $\leq 2$  von 0,03497 statistisch signifikant ist. Die Subskala **Soziale Unterstützung (Item 27-29)** zeigt für die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,04270 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\leq 2$  der p-Wert von 0,04270 statistisch signifikant ist. Da bei Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Kognition (Item 30-33)** zeigt die SETTLE Studie mit dem p-Wert von 0,04685 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für die Subskala **Kommunikation (Item 34-36)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,11576 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Bei Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag zeigt die Studie einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\geq 2$  der p-Wert von 0,02439 statistisch signifikant ist. Bei der Subskala **Körperliches Unbehagen (Item 37-39)** zeigte die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,09421 bei der Gabe von 100 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei  $\geq 2$  der p-Wert von 0,00513 statistisch signifikant ist. Bei Gabe von 100 mg / Tag zeigt das Ergebnis für beide Gruppen in die gleiche Richtung und ein Subgruppeneffekt kann ausgeschlossen werden. Die Studie 018 zeigte mit einem p-Wert von 0,08079 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da bei der Gabe von Sildenafil 50 mg / Tag bei  $\leq 2$  der p-Wert von 0,04711 und bei 100 mg / Tag bei  $\geq 2$  der p-Wert von 0,01320 statistisch signifikant ist. Für alle anderen Studien liegt kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere vor.

Für die **Subgruppe Ethnie** zeigt bei der Subskala **Alltagsaktivitäten (Item 11-16)** die SETTLE Studie mit einem p-Wert von 0,10813 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie, da bei der Ethnie Kaukasisch der p-Wert von 0,00681 und Asiatisch der p-Wert von 0,02731 statistisch signifikant ist.

Bei der Subskala **Stigma (Item 23-26)** zeigt die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,16593 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis für die Gruppen in die gleiche Richtung weisen, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Bei der Subskala **Kognition (Item 30-33)** zeigt die Studie 016 mit dem p-Wert von 0,08128 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie. Da das Ergebnis für alle Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für die Subskala **Kommunikation (Item 34-36)** zeigte die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,20000 bei der Gabe von 50 mg / Tag einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie (Kaukasisch), da hier der p-Wert von 0,03888 statistisch signifikant ist und bei der Gabe von 100 mg / Tag zwischen Behandlung und Ethnie (Asiatisch) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von 0,01332.

Bei der Subskala **Körperliches Unbehagen (Item 37-39)** zeigt die Studie 018 mit dem p-Wert von 0,15435 einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis für die Gruppen bei der Gabe von Safinamid 50 mg / Tag in die gleiche Richtung weisen, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Bei der Gabe von Safinamid 100 mg / Tag liegt bei der Ethnie Kaukasisch ein statistisch signifikanter p-Wert von 0,02964 vor.

Für alle anderen Studien liegt kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie vor.

Für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von **Meta-Analysen** zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass die SMD verwendet.

Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

Für die Subskalen:

Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22), stratifiziert nach Geschlecht,

Lebensqualität (PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere,

Mobilität (Item 1-10), stratifiziert nach Krankheitsschwere,

Stigma (Item 23-26), stratifiziert nach Krankheitsschwere,

Soziale Unterstützung (Item 27-29), stratifiziert nach Krankheitsschwere,

Kommunikation (Item 34-36), stratifiziert nach Ethnie

zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion).

Für keine der verbliebenen Subskalen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.14 Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) – RCT****4.3.1.3.2.14.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	142	25,11 (19,452)	23,30 (20,665)	-1,23 (19,070)	160	149	27,92 (22,161)	26,17 (22,281)	0,40 (19,509)	-1,63 [-5,50; 2,24]	-0,08 [-0,31; 0,15]	0,40816
	Weiblich	66	61	29,80 (21,236)	33,06 (23,861)	4,05 (18,658)	62	59	31,18 (21,548)	29,80 (19,278)	-0,14 (17,923)	4,19 [-2,08; 10,46]	0,22 [-0,13; 0,59]	0,18809
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,31653												
Studie 018	Männlich	157	150	25,11 (19,452)	23,89 (21,012)	-2,03 (19,262)	160	152	27,92 (22,161)	25,93 (23,048)	-0,52 (19,516)	-1,50 [-5,30; 2,30]	-0,08 [-0,30; 0,15]	0,43768
	Weiblich	66	62	29,80 (21,236)	31,72 (22,626)	2,67 (20,125)	62	61	31,18 (21,548)	28,28 (24,022)	-3,18 (19,607)	5,85 [-0,83; 12,52]	0,30 [-0,06; 0,65]	0,08556
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20786												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	152	26,89 (21,262)	22,09 (19,661)	-3,66 (19,297)	160	149	27,92 (22,161)	26,17 (22,281)	0,40 (19,509)	-4,06 [-7,85; -0,28]	-0,20 [-0,44; 0,02]	0,03539*
	Weiblich	61	58	30,87 (21,749)	27,44 (20,473)	-2,95 (17,752)	62	59	31,18 (21,548)	29,80 (19,278)	-0,14 (17,923)	-2,81 [-9,08; 3,47]	-0,16 [-0,52; 0,21]	0,37818
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,31653												
Studie 018	Männlich	163	157	26,89 (21,262)	20,65 (18,624)	-5,23 (19,258)	160	152	27,92 (22,161)	25,93 (23,048)	-0,52 (19,516)	-4,71 [-8,46; -0,96]	-0,24 [-0,47; -0,02]	0,01388*

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

	Weiblich	61	58	30,87 (21,749)	28,45 (20,828)	-2,84 (19,463)	62	61	31,18 (21,548)	28,28 (24,022)	-3,18 (19,607)	0,34 [-6,35; 7,04]	0,02 [-0,34; 0,38]	0,91926
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20786												
SETTLE	Männlich	171	171	32,41 (22,677)	27,99 (21,846)	-3,22 (18,450)	163	163	31,25 (20,589)	30,55 (20,292)	-0,17 (17,968)	-3,05 [-6,67; 0,56]	-0,16 [-0,38; 0,05]	0,09751
	Weiblich	103	103	42,31 (22,038)	33,69 (20,846)	-7,44 (17,805)	112	112	38,48 (22,873)	36,15 (22,677)	-2,62 (18,460)	-4,82 [-9,52; -0,13]	-0,26 [-0,53; 0,00]	0,04421*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,55680												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

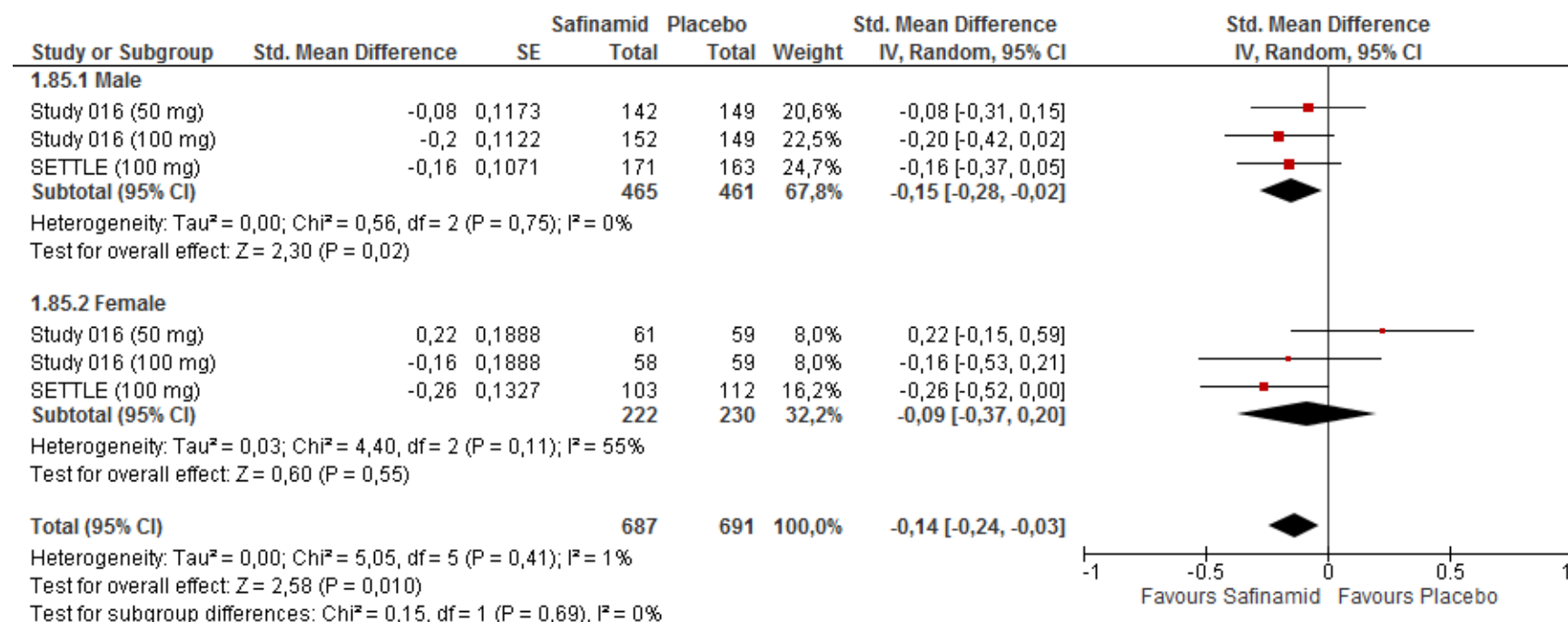


Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.14.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	131	25,92 (19,889)	26,02 (22,313)	1,12 (19,271)	150	139	30,83 (22,719)	29,44 (22,729)	1,63 (19,098)	-0,52 [-4,62; 3,58]	-0,02 [-0,27; 0,21]	0,80439
	≥65 Jahre	78	72	27,56 (20,470)	26,62 (21,786)	-0,35 (16,771)	72	69	24,65 (19,900)	22,71 (18,071)	-3,05 (16,581)	2,70 [-2,47; 7,87]	0,16 [-0,17; 0,49]	0,30337
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54743												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	25,70 (19,986)	26,16 (22,593)	-0,69 (20,620)	139	133	30,34 (21,865)	28,76 (24,564)	0,09 (20,498)	-0,78 [-5,08; 3,52]	-0,04 [-0,28; 0,20]	0,72232
	≥65 Jahre	81	76	27,88 (20,248)	26,21 (20,262)	-2,39 (17,340)	83	80	26,31 (22,105)	23,02 (20,680)	-3,96 (17,235)	1,57 [-3,46; 6,60]	0,10 [-0,22; 0,40]	0,53905
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73874												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	141	27,07 (21,332)	23,17 (20,146)	-3,13 (18,675)	150	139	30,83 (22,719)	29,44 (22,729)	1,63 (19,098)	-4,76 [-8,84; 0,68]	-0,26 [-0,49; 0,02]	0,02235*
	≥65 Jahre	75	69	29,78 (21,626)	24,40 (19,768)	-4,74 (17,232)	72	69	24,65 (19,900)	22,71 (18,071)	-3,05 (16,581)	-1,69 [-6,94; 3,56]	-0,10 [-0,43; 0,23]	0,52536
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,54743												
Studie 018	<65 Jahre	142	136	26,82 (21,496)	22,73 (20,474)	-4,13 (19,745)	139	133	30,34 (21,865)	28,76 (24,564)	0,09 (20,498)	-4,22 [-8,59; 0,15]	-0,20 [-0,45; 0,03]	0,05833
	≥65 Jahre	82	79	29,98 (21,271)	22,78 (17,839)	-5,97 (17,468)	83	80	26,31 (22,105)	23,02 (20,680)	-3,96 (17,235)	-2,01 [-6,96; 2,94]	-0,12 [-0,43; 0,20]	0,42472

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,73874												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	36,72 (23,483)	31,78 (21,560)	-2,94 (19,245)	157	157	34,24 (22,539)	33,20 (23,062)	0,16 (19,756)	-3,11 [-6,99;0,78]	-0,16 [-0,38;0,06]	0,11679
	≥65 Jahre	114	114	35,31 (22,154)	27,83 (21,574)	-7,87 (16,863)	118	118	34,14 (20,872)	32,33 (19,137)	-3,00 (16,709)	-4,87 [-8,97;-0,77]	-0,30 [-0,55;-0,03]	0,02015*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,53253												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



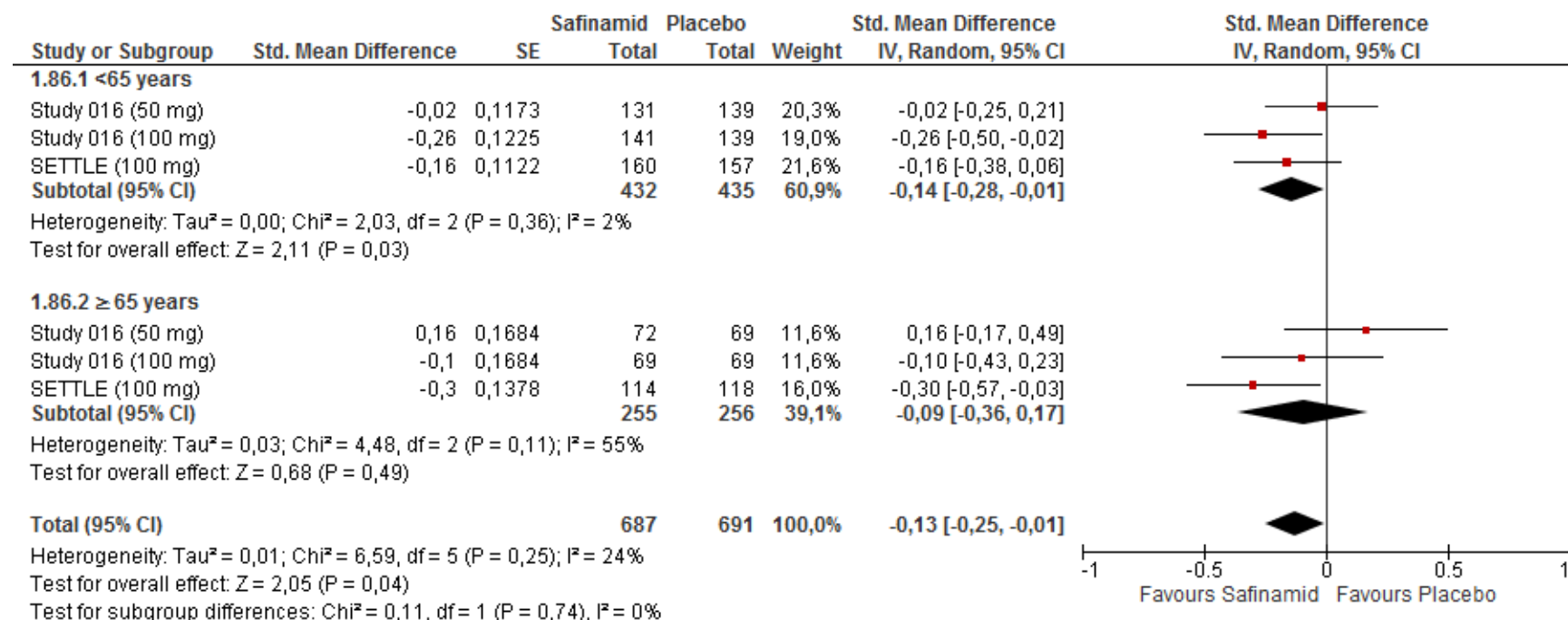


Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.14.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	37	19,17 (16,688)	19,82 (19,774)	0,27 (18,437)	45	41	22,96 (19,475)	20,93 (18,923)	3,91 (21,478)	-3,64 [-11,84;4,56]	-0,18 [-0,63;0,26]	0,37959
	H&Y>2	183	166	28,10 (20,419)	27,66 (22,361)	1,20 (18,952)	177	167	30,32 (22,393)	28,74 (21,851)	0,25 (19,169)	0,96 [-2,53;4,45]	0,06 [-0,16;0,27]	0,59012
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09421												
Studie 018	H&Y≤2	80	73	22,40 (20,395)	24,54 (24,132)	2,70 (19,709)	79	72	26,48 (20,619)	20,95 (21,026)	-3,27 (19,817)	5,97 [0,08;11,86]	0,30 [-0,03;0,63]	0,04711*
	H&Y>2	143	139	28,79 (19,574)	27,04 (20,409)	-1,88 (19,906)	143	141	30,13 (22,680)	29,49 (23,936)	0,16 (19,769)	-2,04 [-6,06;1,99]	-0,10 [-0,34;0,13]	0,32081
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08079												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	45	25,17 (21,750)	23,89 (19,511)	2,06 (19,924)	45	41	22,96 (19,475)	20,93 (18,923)	3,91 (21,478)	-1,85 [-9,60;5,90]	-0,08 [-0,51;0,33]	0,63626
	H&Y>2	175	165	28,76 (21,324)	23,48 (20,168)	-4,77 (18,791)	177	167	30,32 (22,393)	28,74 (21,851)	0,25 (19,169)	-5,02 [-8,52;-1,51]	-0,26 [-0,48;-0,05]	0,00513*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,09421												
Studie 018	H&Y≤2	93	86	26,97 (20,316)	21,12 (18,378)	-4,10 (19,959)	79	72	26,48 (20,619)	20,95 (21,026)	-3,27 (19,817)	-0,83 [-6,54;4,88]	-0,04 [-0,35;0,27]	0,77522
	H&Y>2	131	129	28,69 (22,221)	23,84 (20,219)	-5,07 (19,280)	143	141	30,13 (22,680)	29,49 (23,936)	0,16 (19,769)	-5,23 [-9,36;-1,10]	-0,26 [-0,51;-0,03]	0,01320*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08079												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	33,58 (21,594)	26,35 (19,124)	-1,60 (21,027)	111	111	27,87 (20,556)	29,39 (21,349)	3,21 (19,376)	-4,80 [-9,43;-0,18]	-0,24 [-0,51;0,03]	0,04192*
	H&Y>2	171	171	37,67 (23,593)	32,41 (22,737)	-4,96 (17,313)	164	164	38,48 (21,634)	35,15 (21,240)	-2,75 (17,588)	-2,21 [-5,79;1,37]	-0,12 [-0,34;0,09]	0,22504
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,20453												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

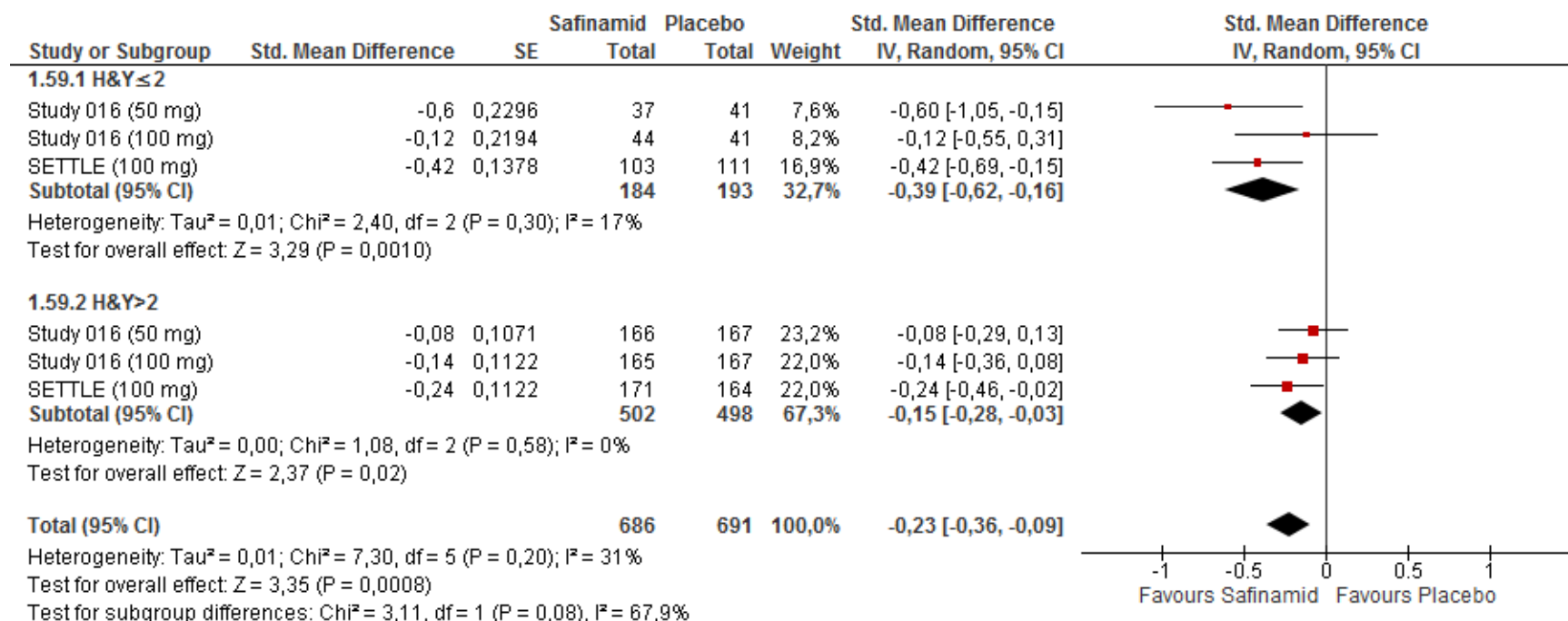


Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.14.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt , stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	40	35,47 (19,678)	41,25 (23,491)	0,12 (23,480)	42	41	42,46 (23,194)	44,11 (22,224)	-1,43 (23,469)	1,56 [-6,99; 10,10]	0,06 [-0,37; 0,50]	0,71902
	Asiatisch	180	163	24,35 (19,607)	22,55 (20,136)	0,06 (16,171)	180	167	25,65 (20,497)	23,05 (19,208)	0,01 (16,375)	0,05 [-3,24; 3,35]	0,00 [-0,21; 0,22]	0,97523
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59004												
Studie 018	Kaukasisch	43	40	35,47 (19,678)	38,54 (20,298)	-7,85 (25,055)	42	41	42,46 (23,194)	44,72 (27,686)	-3,89 (25,066)	-3,96 [-13,08; 5,16]	-0,16 [-0,59; 0,28]	0,39139
	Asiatisch	180	172	24,35 (19,607)	23,30 (21,096)	0,41 (16,686)	180	172	25,65 (20,497)	22,29 (19,906)	-0,95 (16,869)	1,36 [-1,98; 4,69]	0,08 [-0,13; 0,29]	0,42459
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15435												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	44	43,70 (23,781)	36,74 (23,592)	-8,16 (22,773)	42	41	42,46 (23,194)	44,11 (22,224)	-1,43 (23,469)	-6,73 [-15,11; 1,66]	-0,30 [-0,72; 0,14]	0,11475
	Asiatisch	179	166	24,02 (18,889)	20,08 (17,385)	-3,07 (16,152)	180	167	25,65 (20,497)	23,05 (19,208)	0,01 (16,375)	-3,07 [-6,34; 0,19]	-0,18 [-0,40; 0,03]	0,06523
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,59004												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	43	43,70 (23,781)	35,08 (21,940)	-13,93 (24,321)	42	41	42,46 (23,194)	44,72 (27,686)	-3,89 (25,066)	-10,04 [-19,06; -1,01]	-0,40 [-0,84; 0,03]	0,02964*
	Asiatisch	179	172	24,02 (18,889)	19,67 (17,610)	-3,17 (16,645)	180	172	25,65 (20,497)	22,29 (19,906)	-0,95 (16,869)	-2,22 [-5,55; 1,11]	-0,14 [-0,34; 0,08]	0,19017
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,15435												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	38,71 (23,260)	32,91 (21,710)	-4,85 (17,654)	188	188	36,94 (21,544)	35,83 (20,233)	-0,90 (17,715)	-3,95 [-7,31; -0,59]	-0,22 [-0,43; -0,02]	0,02128*
	Asiatisch	88	88	30,78 (21,678)	24,72 (20,574)	8,07 (51,627)	85	85	27,35 (20,678)	25,92 (22,602)	11,89 (53,320)	-3,82 [-9,22; 1,57]	-0,08 [-0,37; 0,23]	0,16331
	Andere	3	3	36,11 (9,623)	19,44 (17,347)	-7,50 (26,679)	2	2	66,67 (0,000)	44,52 (19,532)	-35,89 (31,042)	28,39 [-122,06; 178,85]	1,00 [-0,96; 2,97]	0,50205
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,97306												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

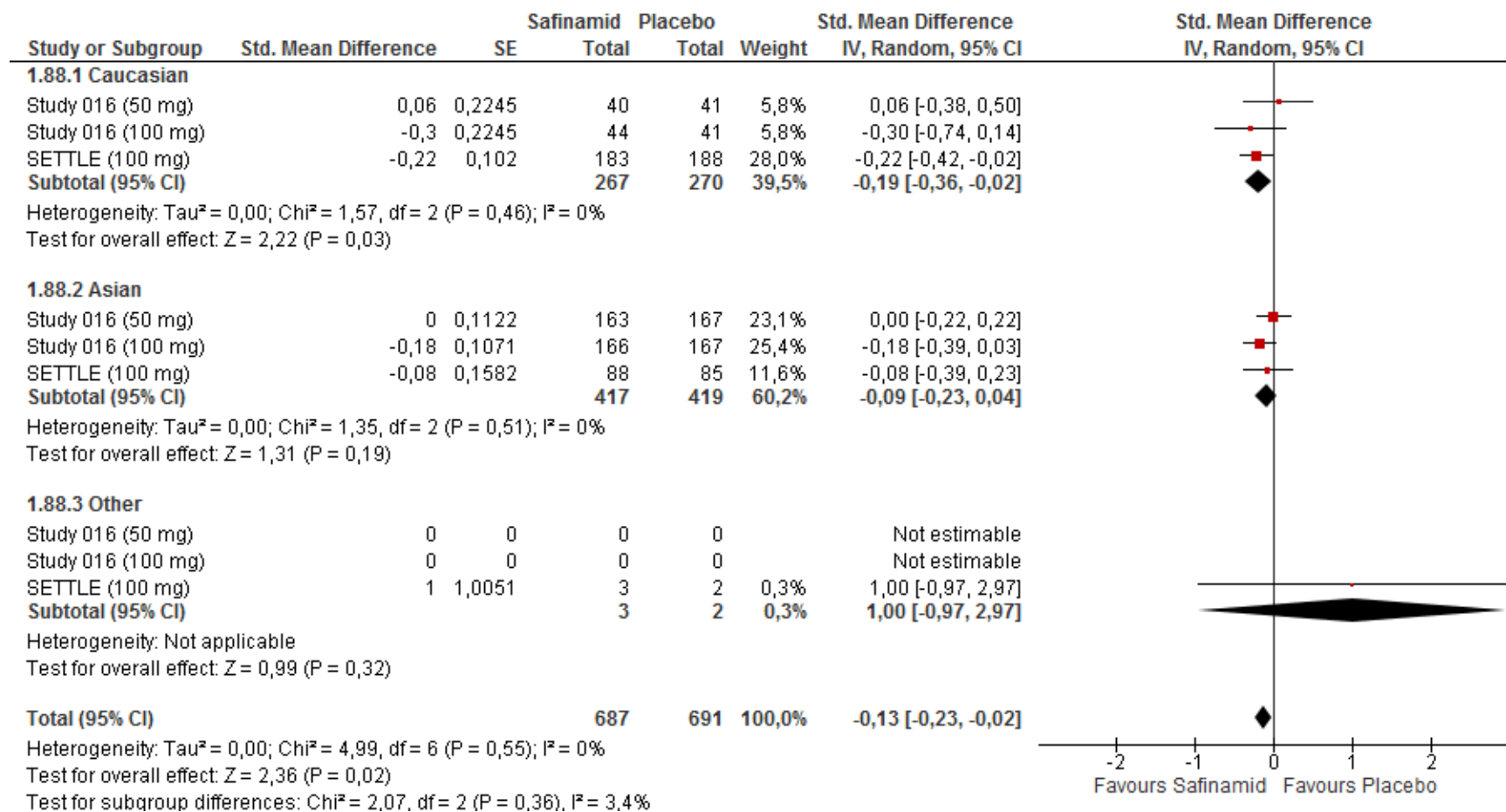


Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.14.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)**

Hinsichtlich Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht und Alter für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Bei den Subgruppe Krankheitsschwere zeigte der bei der Studie 016 aufgeführte p-Wert von 0,09421 bei der Gabe von Sildenafil 50 mg / Tag einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere. Da das Ergebnis bei Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Bei der Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag zeigt bei  $\geq 2$  der p-Wert von 0,00513 einen statistisch signifikanten Wert. Die Studie 018 zeigt mit einem p-Wert von 0,08079 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsschwere, da unter Gabe von Sildenafil 50 mg / Tag der p-Wert  $\leq 2$  mit 0,04711 und unter Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag bei  $\geq 2$  der p-Wert mit 0,00513 statistisch signifikant ist.

Bei der Subgruppe Ethnie zeigte der bei der Studie 018 aufgeführte p-Wert von 0,15435 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Ethnie. Da bei Gabe von 50 mg / Tag das Ergebnis bei den Gruppen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden. Bei der Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag für die Ethnie Kaukasisch ein p-Wert von 0,02964 statistisch signifikant ist. Für alle anderen Studien liegt kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und den Subgruppen Krankheitsschwere und Ethnie vor.

Für den Endpunkt Schmerzen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).



**4.3.1.3.2.15 Depressionen (GRID-HAMD-17) – RCT****4.3.1.3.2.15.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Männlich	157	125	5,75 (3,716)	4,66 (3,370)	-0,98 (2,926)	160	129	5,59 (3,702)	5,14 (4,142)	-0,39 (2,938)	-0,59 [-1,21; 0,04]	-0,20 [-0,45; 0,05]	0,06529
	Weiblich	66	50	6,58 (3,621)	6,36 (4,055)	-0,06 (3,604)	62	47	6,82 (3,587)	5,68 (2,979)	-0,71 (3,378)	0,65 [-0,71; 2,01]	0,18 [-0,21; 0,59]	0,34328
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08218												
Studie 018	Männlich	157	142	5,75 (3,716)	5,25 (3,873)	-0,29 (3,331)	160	143	5,60 (3,703)	5,30 (4,021)	-0,01 (3,331)	-0,28 [-0,94; 0,38]	-0,08 [-0,32; 0,15]	0,40682
	Weiblich	66	57	6,58 (3,621)	6,40 (4,140)	-0,06 (3,568)	62	60	6,82 (3,587)	7,07 (3,879)	0,34 (3,442)	-0,40 [-1,62; 0,83]	-0,12 [-0,48; 0,25]	0,52285
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58887												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Männlich	163	130	5,93 (3,641)	4,55 (3,140)	-1,05 (2,966)	160	129	5,59 (3,702)	5,14 (4,142)	-0,39 (2,938)	-0,66 [-1,28; -0,05]	-0,22 [-0,47; 0,02]	0,03508*
	Weiblich	61	47	6,28 (3,312)	5,38 (3,499)	-0,68 (3,546)	62	47	6,82 (3,587)	5,68 (2,979)	-0,71 (3,378)	0,03 [-1,34; 1,41]	0,00 [-0,39; 0,41]	0,96116
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,08218												
Studie 018	Männlich	163	146	5,91 (3,637)	4,60 (3,609)	-1,02 (3,331)	160	143	5,60 (3,703)	5,30 (4,021)	-0,01 (3,331)	-1,01 [-1,67; -0,35]	-0,30 [-0,53; -0,07]	0,00283*

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

	Weiblich	61	55	6,28 (3,312)	6,45 (3,332)	-0,13 (3,451)	62	60	6,82 (3,587)	7,07 (3,879)	0,34 (3,442)	-0,47 [-1,69;0,74]	-0,14 [-0,50;0,23]	0,44288
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,58887												
SETTLE	Männlich	171	171	4,61 (4,049)	4,60 (4,359)	-0,12 (4,086)	163	163	4,33 (3,823)	4,70 (4,749)	0,21 (3,983)	-0,32 [-1,12;0,48]	-0,08 [-0,29;0,13]	0,42753
	Weiblich	103	103	4,96 (4,036)	5,18 (4,284)	0,03 (3,728)	112	112	5,86 (4,308)	6,11 (5,046)	0,27 (3,846)	-0,24 [-1,22;0,74]	-0,06 [-0,33;0,20]	0,62342
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,91313												
<p>N=Anzahl der Patienten                      n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.                      *statistisch signifikant                      Analysen basieren auf der ITT-Population                      ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

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

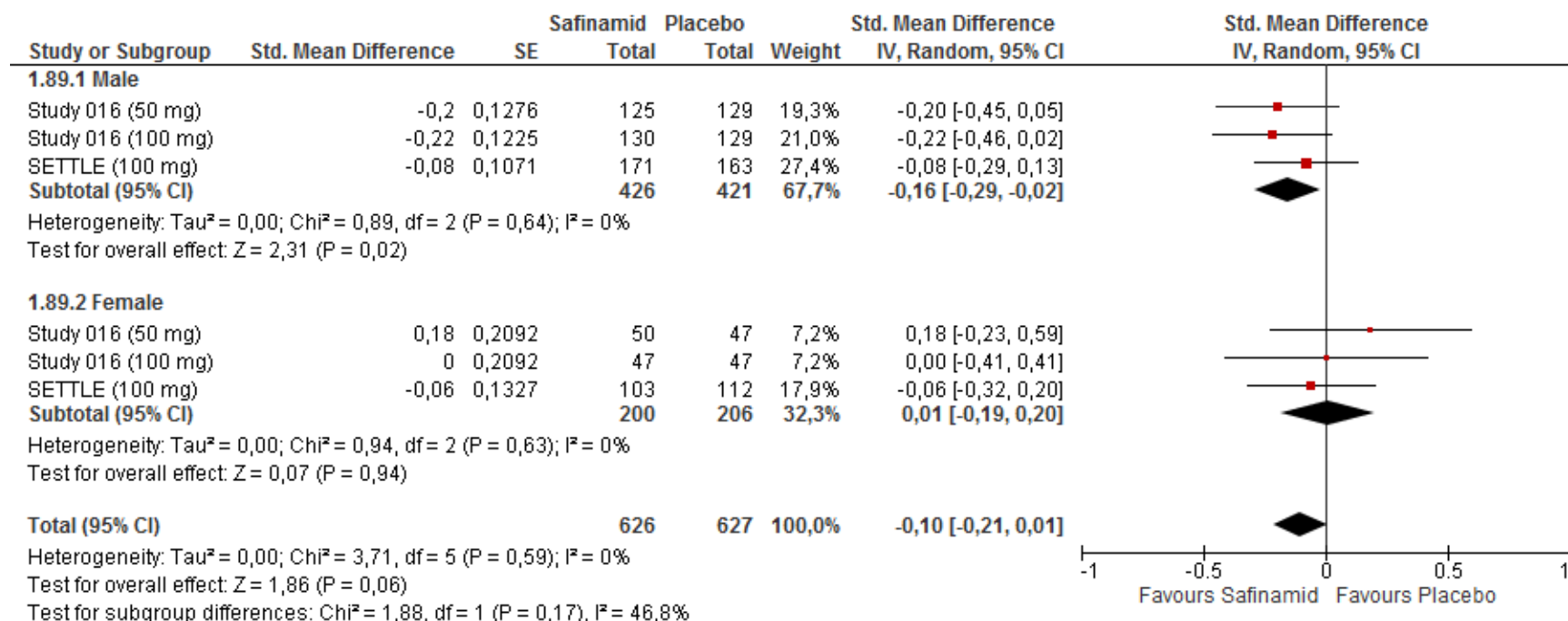


Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.15.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	145	115	5,88 (3,884)	4,79 (3,455)	-0,94 (3,243)	150	117	5,91 (3,780)	5,49 (4,168)	-0,43 (3,260)	-0,51 [-1,24; 0,21]	-0,16 [-0,42; 0,10]	0,16437
	≥65 Jahre	78	60	6,21 (3,343)	5,83 (3,932)	-0,80 (2,598)	72	59	5,99 (3,566)	4,88 (3,174)	-1,04 (2,525)	0,24 [-0,63; 1,12]	0,10 [-0,26; 0,45]	0,58552
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,01948												
Studie 018	<65 Jahre	142	127	5,95 (3,878)	5,46 (4,059)	-0,20 (3,493)	139	126	5,84 (3,682)	5,76 (4,226)	0,41 (3,486)	-0,61 [-1,35; 0,12]	-0,18 [-0,42; 0,07]	0,10185
	≥65 Jahre	81	72	6,06 (3,385)	5,79 (3,842)	-0,48 (3,273)	83	77	6,11 (3,758)	5,92 (3,772)	-0,46 (3,193)	-0,02 [-0,99; 0,95]	0,00 [-0,33; 0,32]	0,96984
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,14754												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	<65 Jahre	149	122	5,90 (3,832)	4,46 (3,321)	-1,49 (3,211)	150	117	5,91 (3,780)	5,49 (4,168)	-0,43 (3,260)	-1,07 [-1,78; -0,35]	-0,34 [-0,59; -0,07]	0,00360*
	≥65 Jahre	75	55	6,27 (2,919)	5,47 (2,999)	-0,24 (2,682)	72	59	5,99 (3,566)	4,88 (3,174)	-1,04 (2,525)	0,80 [-0,11; 1,71]	0,30 [-0,06; 0,68]	0,08419
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,01948												
Studie 018	<65 Jahre	142	129	5,87 (3,785)	4,71 (3,561)	-0,90 (3,339)	139	126	5,84 (3,682)	5,76 (4,226)	0,41 (3,486)	-1,31 [-2,05; -0,56]	-0,38 [-0,63; -0,13]	0,00063*
	≥65 Jahre	82	72	6,27 (3,099)	5,83 (3,646)	-0,45 (3,248)	83	77	6,11 (3,758)	5,92 (3,772)	-0,46 (3,193)	0,02 [-0,96; 0,99]	0,00 [-0,32; 0,33]	0,97368

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,14754												
SETTLE	<65 Jahre	160	160	5,25 (4,363)	5,20 (4,693)	-0,03 (4,336)	157	157	4,99 (4,136)	5,29 (4,971)	0,22 (4,472)	-0,26 [-1,14;0,62]	-0,06 [-0,28;0,16]	0,56768
	≥65 Jahre	114	114	4,04 (3,433)	4,29 (3,724)	-0,01 (3,461)	118	118	4,90 (4,043)	5,26 (4,854)	0,39 (3,415)	-0,40 [-1,24;0,45]	-0,12 [-0,37;0,14]	0,35334
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,78702												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*

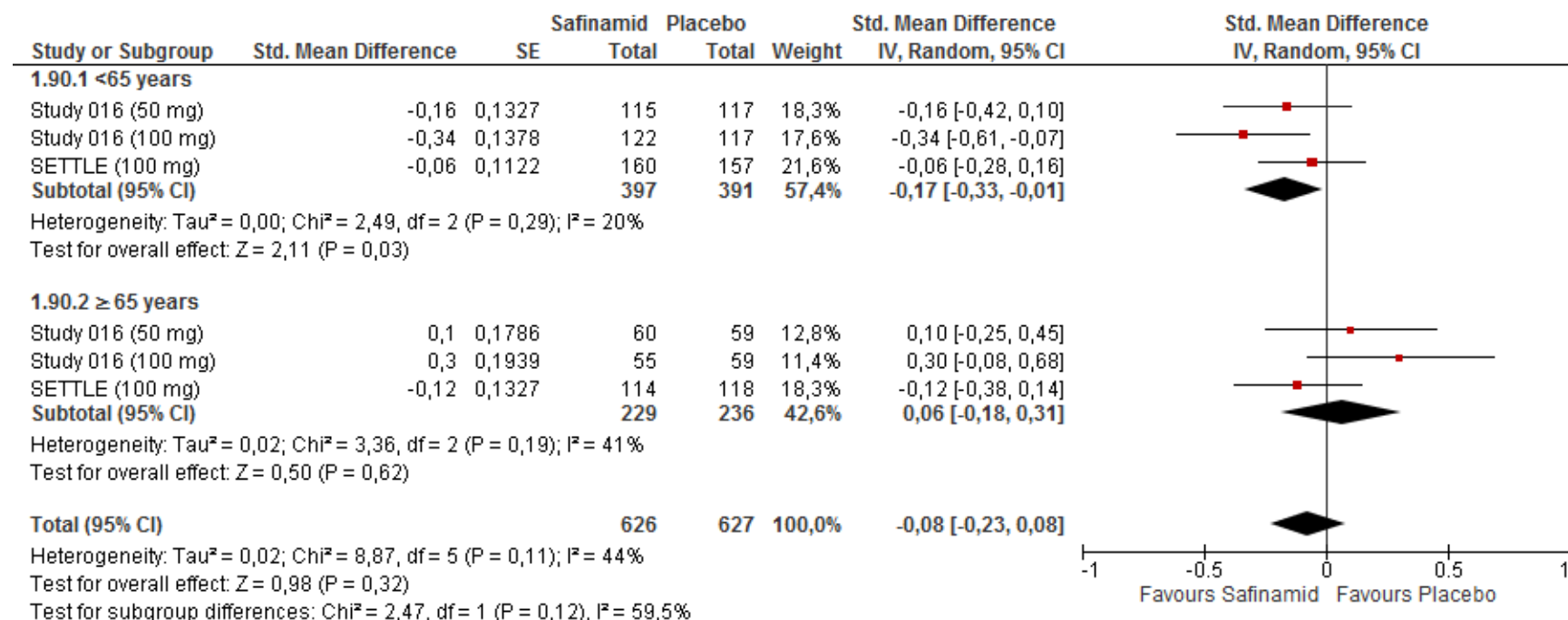


Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.15.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	40	33	4,63 (3,168)	4,12 (2,955)	-0,27 (2,243)	45	38	4,11 (3,563)	4,34 (3,466)	-0,14 (2,552)	-0,13 [-1,18; 0,92]	-0,06 [-0,52; 0,41]	0,80444
	H&Y>2	183	142	6,29 (3,747)	5,39 (3,760)	-0,70 (3,324)	177	138	6,40 (3,604)	5,54 (3,940)	-0,57 (3,209)	-0,14 [-0,78; 0,51]	-0,04 [-0,28; 0,19]	0,67968
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82950												
Studie 018	H&Y≤2	80	63	5,89 (3,708)	5,49 (3,797)	0,31 (3,242)	79	65	5,51 (4,095)	5,57 (4,123)	0,48 (3,188)	-0,17 [-1,16; 0,82]	-0,06 [-0,40; 0,29]	0,72948
	H&Y>2	143	136	6,05 (3,706)	5,63 (4,068)	-0,26 (3,402)	143	138	6,18 (3,461)	5,94 (4,027)	0,07 (3,365)	-0,33 [-1,02; 0,37]	-0,10 [-0,33; 0,14]	0,35252
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,43348												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	H&Y≤2	49	42	4,82 (3,167)	4,31 (3,382)	-0,70 (2,407)	45	38	4,11 (3,563)	4,34 (3,466)	-0,14 (2,552)	-0,56 [-1,53; 0,41]	-0,22 [-0,66; 0,22]	0,25718
	H&Y>2	175	135	6,36 (3,587)	4,92 (3,207)	-1,19 (3,284)	177	138	6,40 (3,604)	5,54 (3,940)	-0,57 (3,209)	-0,62 [-1,28; 0,03]	-0,20 [-0,43; 0,05]	0,06238
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,82950												
Studie 018	H&Y≤2	93	78	5,49 (3,541)	4,60 (4,216)	-1,02 (3,221)	79	65	5,51 (4,095)	5,57 (4,123)	0,48 (3,188)	-1,50 [-2,45; -0,55]	-0,46 [-0,80; -0,13]	0,00222*
	H&Y>2	131	123	6,38 (3,520)	5,43 (3,168)	-0,70 (3,290)	143	138	6,18 (3,461)	5,94 (4,027)	0,07 (3,365)	-0,78 [-1,49; -0,06]	-0,24 [-0,48; 0,01]	0,03427*

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

	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,43348												
SETTLE	H&Y≤2	103	103	4,16 (4,097)	4,07 (4,412)	-0,23 (3,946)	111	111	3,71 (3,396)	3,82 (3,203)	-0,16 (3,654)	-0,07 [-0,93;0,80]	-0,02 [-0,29;0,25]	0,87606
	H&Y>2	171	171	5,09 (3,977)	5,27 (4,232)	-0,01 (4,096)	164	164	5,79 (4,309)	6,26 (5,586)	0,47 (4,147)	-0,48 [-1,32;0,37]	-0,12 [-0,33;0,10]	0,26885
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,51314												
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 Für Studie 018).  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus</p>														
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE														

*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.*



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

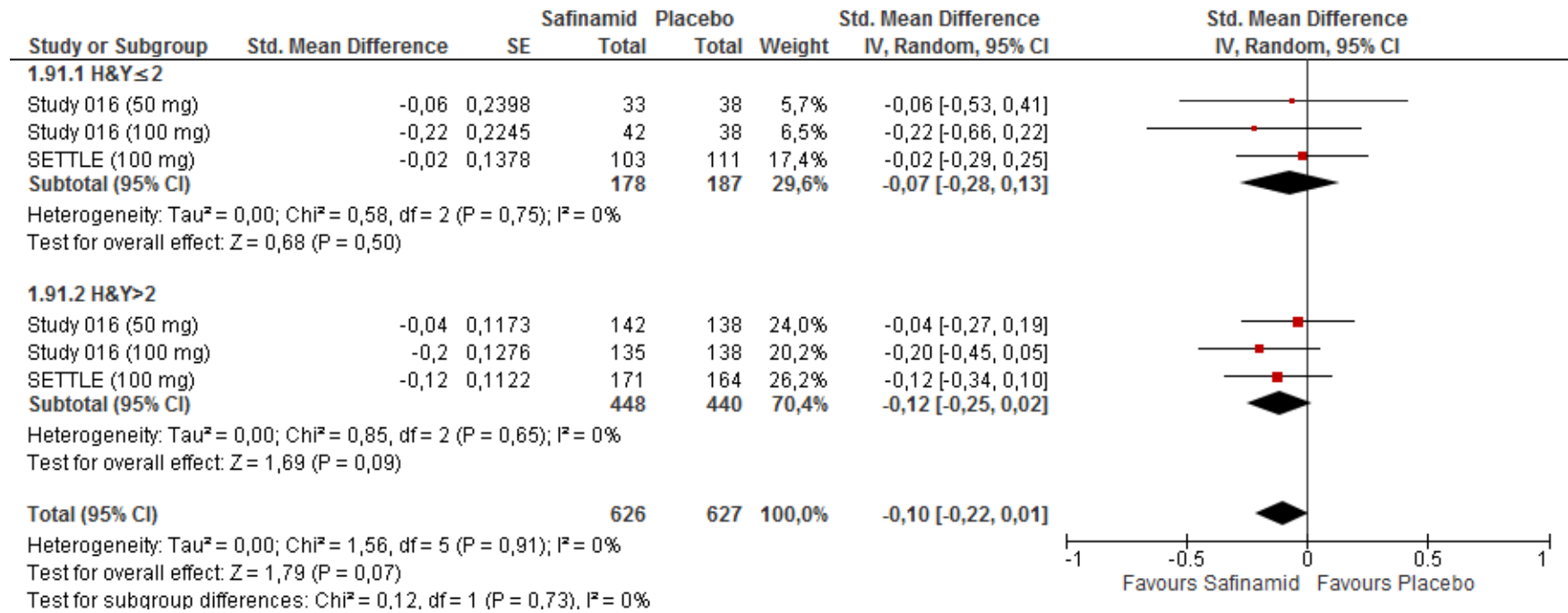


Abbildung 4-136: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.15.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	43	35	6,93 (3,930)	5,46 (3,689)	-0,69 (3,875)	42	36	6,40 (3,927)	5,31 (3,883)	-0,56 (3,848)	-0,13 [-1,58; 1,31]	-0,04 [-0,50; 0,43]	0,85359
	Asiatisch	180	140	5,77 (3,617)	5,07 (3,647)	-0,68 (2,757)	180	140	5,82 (3,653)	5,28 (3,874)	-0,47 (2,761)	-0,21 [-0,80; 0,39]	-0,08 [-0,31; 0,16]	0,49479
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,99538												
Studie 018	Kaukasisch	43	38	6,93 (3,930)	6,05 (4,667)	-0,50 (3,890)	42	40	6,40 (3,927)	5,68 (3,996)	-0,52 (3,859)	0,02 [-1,35; 1,39]	0,00 [-0,44; 0,45]	0,97599
	Asiatisch	180	161	5,77 (3,617)	5,47 (3,801)	-0,14 (3,088)	180	163	5,83 (3,653)	5,86 (4,076)	0,23 (3,112)	-0,38 [-1,00; 0,25]	-0,12 [-0,34; 0,10]	0,24052
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68093												
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Kaukasisch	45	36	6,18 (3,786)	4,50 (3,194)	-1,14 (3,606)	42	36	6,40 (3,927)	5,31 (3,883)	-0,56 (3,848)	-0,59 [-2,06; 0,88]	-0,16 [-0,62; 0,31]	0,42868
	Asiatisch	179	141	5,98 (3,499)	4,84 (3,272)	-1,05 (2,791)	180	140	5,82 (3,653)	5,28 (3,874)	-0,47 (2,761)	-0,58 [-1,18; 0,01]	-0,20 [-0,44; 0,02]	0,05458
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,99538												

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

Studie 018	Kaukasisch	45	41	6,18 (3,786)	5,20 (4,143)	-0,85 (3,666)	42	40	6,40 (3,927)	5,68 (3,996)	-0,52 (3,859)	-0,33 [-1,70; 1,04]	-0,08 [-0,52; 0,35]	0,63307
	Asiatisch	179	160	5,97 (3,495)	5,09 (3,492)	-0,75 (3,112)	180	163	5,83 (3,653)	5,86 (4,076)	0,23 (3,112)	-0,99 [-1,61; -0,36]	-0,32 [-0,54; -0,10]	0,00210*
	Andere	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,68093												
SETTLE	Kaukasisch	183	183	4,82 (4,206)	4,93 (4,255)	-0,03 (3,624)	188	188	4,83 (4,090)	4,99 (4,262)	0,02 (3,636)	-0,05 [-0,74; 0,64]	-0,02 [-0,22; 0,19]	0,88652
	Asiatisch	88	88	4,65 (3,733)	4,64 (4,543)	-0,73 (12,378)	85	85	5,24 (4,134)	5,95 (6,122)	0,05 (12,762)	-0,78 [-2,07; 0,50]	-0,06 [-0,36; 0,24]	0,23185
	Andere	3	3	3,00 (2,646)	3,00 (3,000)	-0,02 (1,154)	2	2	4,00 (2,828)	3,41 (1,997)	-0,55 (1,160)	0,53 [-4,08; 5,13]	0,46 [-1,37; 2,28]	0,67162
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,48904												

N=Anzahl der Patienten

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24 (Woche 78 für Studie 018).

<sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.

<sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE), Behandlung, Behandlung\*Ethnie und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

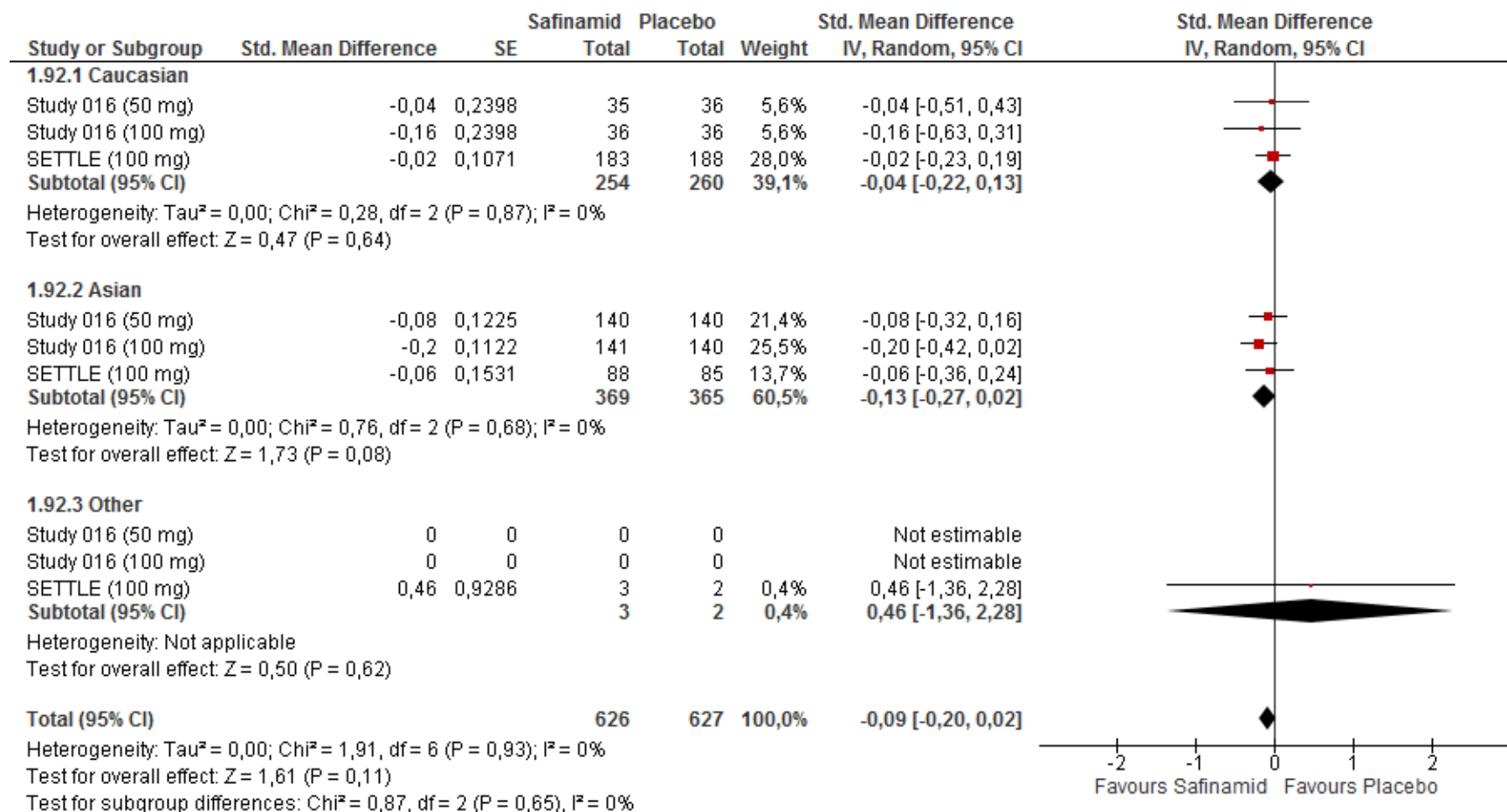


Abbildung 4-137: Meta-Analyse für Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17), stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.15.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Depressionen (GRID-HAMD-17)**

Hinsichtlich Depressionen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht (Studien 018 und SETTLE), Alter (SETTLE), Krankheitsschwere und Ethnie für keine der genannten Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte der bei Studie 016 aufgeführte p-Wert von 0,08218 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht, da bei Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag bei den Männern der p-Wert mit 0,03508 statistisch signifikant ist.

Für die Subgruppe Alter zeigt der bei der Studie 016 aufgeführte p-Wert von 0,01948 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag bei den < 65 Jahren der p-Wert mit 0,000360 statistisch signifikant ist. Bei der Studie 018 zeigte der aufgeführte p-Wert von 0,14754 einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter, da bei Gabe von Sildenafil 100 mg / Tag bei den < 65 Jahren der p-Wert mit 0,00063 statistisch signifikant ist.

Für den Endpunkt Depressionen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß die SMD verwendet. Für die Subgruppen Alter und Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.16 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT**

**4.3.1.3.2.16.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
SETTLE	Männlich	171	171	0,69 (0,182)	0,71 (0,177)	0,02 (0,179)	163	163	0,68 (0,206)	0,65 (0,213)	-0,04 (0,175)	0,06 [0,02;0,09]	0,32 [0,10;0,53]	0,00191*
	Weiblich	103	103	0,66 (0,175)	0,70 (0,187)	0,04 (0,182)	112	112	0,67 (0,202)	0,64 (0,216)	-0,02 (0,189)	0,06 [0,01;0,11]	0,30 [0,04;0,58]	0,01903*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,92218												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.														

<sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung\*Geschlecht basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region, Behandlung\*Geschlecht und Ausgangswert als unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

Der Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) wurde nur in der SETTLE Studie erhoben, somit konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.16.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
SETTLE	<65 Jahre	160	160	0,66 (0,195)	0,69 (0,171)	0,02 (0,177)	157	157	0,67 (0,188)	0,65 (0,204)	-0,02 (0,182)	0,04 [0,01;0,08]	0,24 [0,02;0,46]	0,01840*
	≥65 Jahre	114	114	0,71 (0,153)	0,73 (0,192)	0,04 (0,186)	118	118	0,68 (0,225)	0,63 (0,227)	-0,04 (0,185)	0,08 [0,03;0,12]	0,42 [0,16;0,68]	0,00081*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,19503												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Alter basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region, Behandlung*Alter und Ausgangswert als unabhängige Variable. *statistisch signifikant														



Analysen basieren auf der ITT-Population
ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

Der Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) wurde nur in der SETTLE Studie erhoben, somit konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.16.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
SETILE	H&Y≤2	103	103	0,71 (0,167)	0,77 (0,161)	0,06 (0,179)	111	111	0,73 (0,186)	0,70 (0,179)	-0,02 (0,165)	0,08 [0,04;0,12]	0,46 [0,18;0,73]	0,00011*
	H&Y>2	171	171	0,67 (0,186)	0,67 (0,181)	0,01 (0,187)	164	164	0,64 (0,208)	0,61 (0,227)	-0,04 (0,189)	0,05 [0,01;0,09]	0,26 [0,05;0,48]	0,01267*
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,33077												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region, Behandlung*Krankheitsschwere und Ausgangswert als unabhängige Variable.														

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

Der Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) wurde nur in der SETTLE Studie erhoben, somit konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.16.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D), stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
		N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
<b>Safinamid 100 mg</b>														
Studie 016	Nicht erhoben													
Studie 018	Nicht erhoben													
SETILE	Kaukasisch	183	183	0,69 (0,192)	0,71 (0,194)	0,02 (0,194)	188	188	0,68 (0,222)	0,64 (0,238)	-0,04 (0,195)	0,06 [0,03;0,10]	0,32 [0,11;0,52]	0,00102*
	Asiatisch	88	88	0,67 (0,154)	0,71 (0,153)	0,07 (0,403)	85	85	0,66 (0,161)	0,65 (0,150)	0,02 (0,417)	0,05 [0,01;0,09]	0,12 [-0,17;0,42]	0,01843*
	Andere	3	3	0,78 (0,001)	0,79 (0,023)	0,03 (0,024)	2	2	0,71 (0,157)	0,73 (0,067)	0,00 (0,025)	0,03 [-0,07;0,13]	1,16 [-0,86;3,17]	0,35482
	p-Wert für Interaktion <sup>5</sup>	0,86561												
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basiert auf einem zweiseitigen t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> p-Wert der Interaktion Behandlung*Ethnie basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Region, Behandlung*Ethnie und Ausgangswert als														

unabhängige Variable.

\*statistisch signifikant

Analysen basieren auf der ITT-Population

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

Der Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D) wurde nur in der SETTLE Studie erhoben, somit konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.2.16.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Lebensqualität (EQ-5D)**

Hinsichtlich Lebensqualität wurden nur Daten für die SETTLE Studie erhoben.

Hier zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Der bei der SETTLE-Studie aufgeführte p-Wert von 0,19503 zeigt einen möglichen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Da das Ergebnis sowohl für die unter als auch über 65jährigen in die gleiche Richtung weist, kann ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt Lebensqualität waren die Subgruppenergebnisse für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie nur für die Studie SETTLE verfügbar. Demzufolge wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.2.17 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT****4.3.1.3.2.17.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	108 (68,8)	160	111 (69,4)	0,99 [0,84; 1,17]	0,93 [0,51; 1,72]	-0,01 [-0,11; 0,10]		
	Weiblich	66	39 (59,1)	62	41 (66,1)	0,96 [0,70; 1,32]	1,08 [0,44; 2,68]	-0,07 [-0,24; 0,10]		
									0,9411	0,8425
Studie 018	Männlich	140	125 (89,3)	127	114 (89,8)	0,97 [0,83; 1,13]	1,06 [0,44; 2,58]	-0,00 [-0,08; 0,07]		
	Weiblich	49	42 (85,7)	48	47 (97,9)	0,65 [0,39; 1,08]	0,14 [0,02; 1,03]	-0,12 [-0,23; -0,02]		
									0,4306	0,0307
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	103 (63,2)	160	111 (69,4)	0,90 [0,78; 1,04]	0,76 [0,43; 1,34]	-0,06 [-0,16; 0,04]		
	Weiblich	61	44 (72,1)	62	41 (66,1)	1,30 [0,81; 2,09]	1,47 [0,50; 4,30]	0,06 [-0,10; 0,22]		
									0,7495	0,3800
Studie 018	Männlich	133	115 (86,5)	127	114 (89,8)	0,95 [0,81; 1,10]	0,68 [0,27; 1,71]	-0,03 [-0,11; 0,05]		
	Weiblich	47	42 (89,4)	48	47 (97,9)	0,68 [0,46; 1,03]	0,43 [0,08; 2,16]	-0,09 [-0,18; 0,01]		
									0,8021	0,5255
SETTLE	Männlich	171	105 (61,4)	163	109 (66,9)	0,91 [0,78; 1,06]	0,77 [0,49; 1,22]	-0,05 [-0,16; 0,05]		
	Weiblich	103	81 (78,6)	112	81 (72,3)	1,05 [0,90; 1,21]	1,39 [0,73; 2,65]	0,06 [-0,05; 0,18]		
									0,5445	0,1270
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

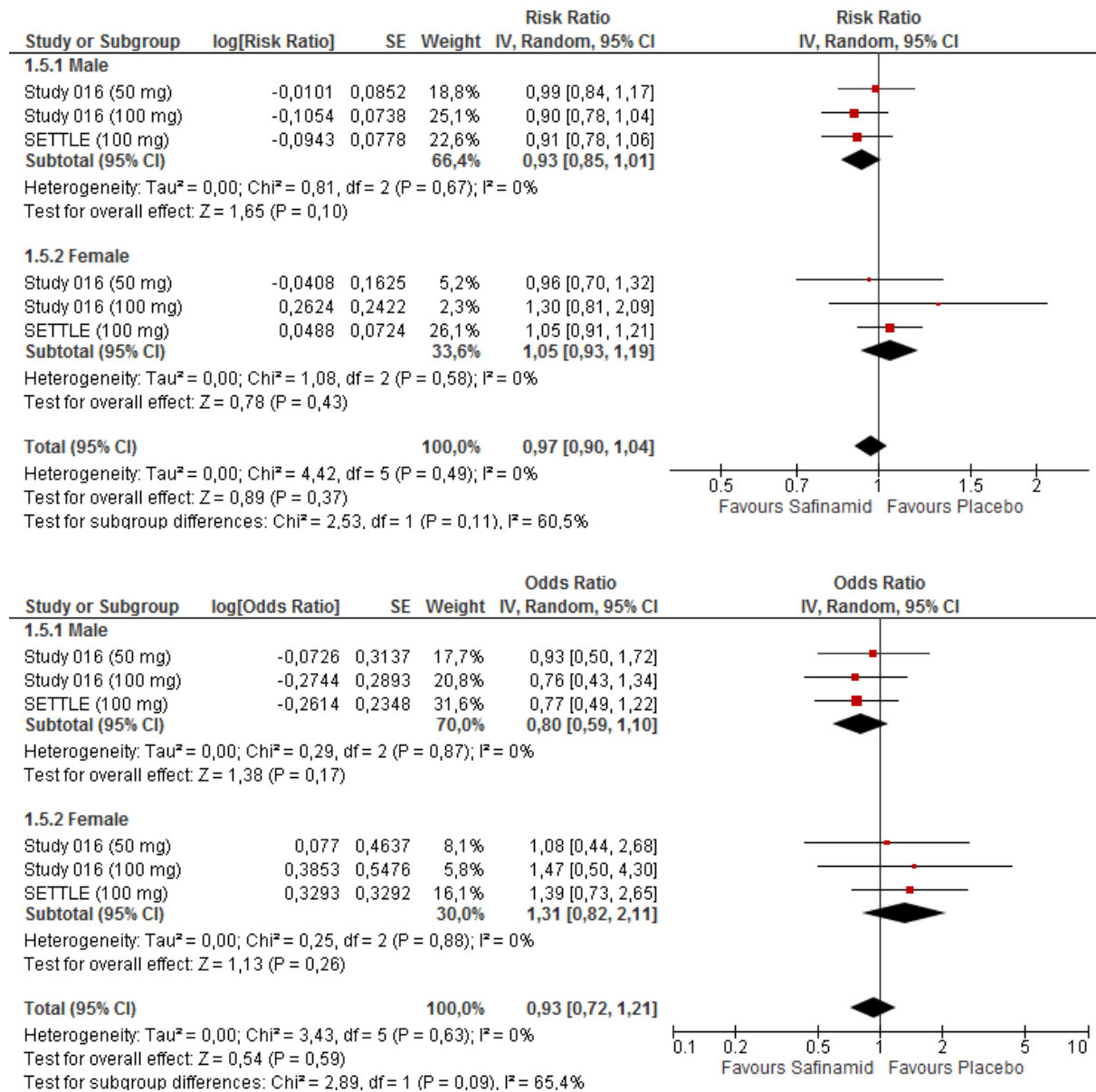


Abbildung 4-138: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.17.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	89 (61,4)	150	102 (68,0)	0,94 [0,81; 1,08]	0,72 [0,40; 1,27]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,5387	0,0896
	≥65 Jahre	78	58 (74,4)	72	50 (69,4)	0,97 [0,76; 1,23]	1,54 [0,63; 3,81]	0,05 [-0,09; 0,19]		
Studie 018	<65 Jahre	125	112 (89,6)	108	99 (91,7)	0,98 [0,84; 1,15]	0,83 [0,32; 2,15]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,6178	0,1722
	≥65 Jahre	64	55 (85,9)	67	62 (92,5)	0,79 [0,52; 1,19]	0,62 [0,16; 2,37]	-0,07 [-0,17; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	92 (61,7)	150	102 (68,0)	0,99 [0,84; 1,17]	0,71 [0,40; 1,27]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,7466	0,3930
	≥65 Jahre	75	55 (73,3)	72	50 (69,4)	0,89 [0,72; 1,10]	1,24 [0,49; 3,14]	0,04 [-0,11; 0,18]		
Studie 018	<65 Jahre	116	99 (85,3)	108	99 (91,7)	0,95 [0,84; 1,07]	0,63 [0,25; 1,61]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,8236	0,5496
	≥65 Jahre	64	58 (90,6)	67	62 (92,5)	0,93 [0,58; 1,48]	1,08 [0,25; 4,69]	0,04 [-0,11; 0,18]		
SETTLE	<65 Jahre	160	108 (67,5)	157	106 (67,5)	0,98 [0,85;1,13]	1,01 [0,62;1,64]	-0,00 [-0,10;0,10]	0,8711	0,6840
	≥65 Jahre	114	78 (68,4)	118	84 (71,2)	0,97 [0,82;1,14]	0,89 [0,50;1,57]	-0,03 [-0,15;0,09]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

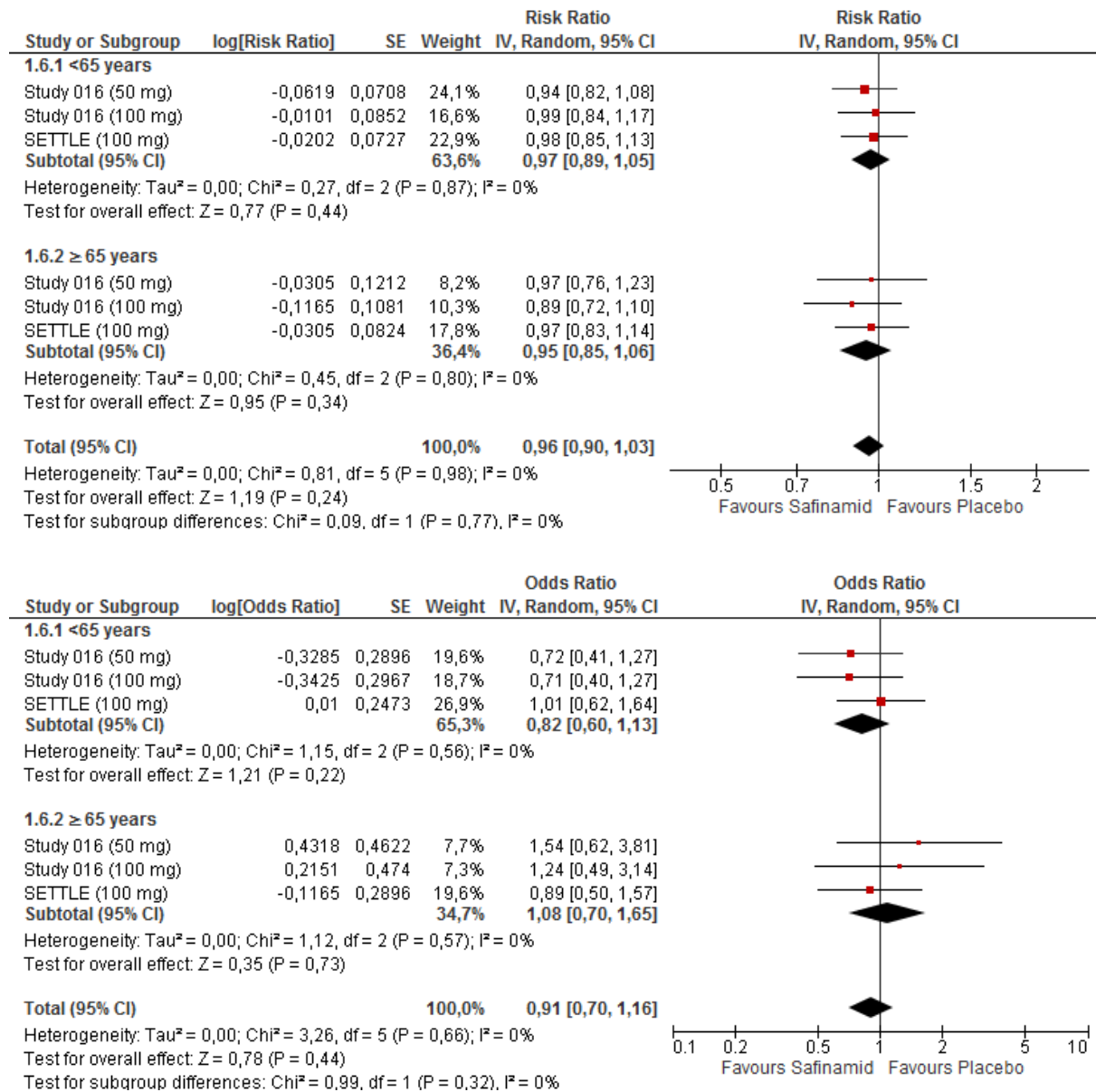


Abbildung 4-139: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.17.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	24 (60,0)	45	28 (62,2)	0,89 [0,62; 1,26]	1,03 [0,34; 3,14]	-0,02 [-0,23; 0,19]		
	H&Y>2	183	123 (67,2)	177	124 (70,1)	0,89 [0,76; 1,04]	0,78 [0,46; 1,35]	-0,03 [-0,12; 0,07]		
									0,9265	0,7989
Studie 018	H&Y≤2	34	28 (82,4)	39	33 (84,6)	0,70 [0,28; 1,78]	0,43 [0,07; 2,76]	-0,02 [-0,19; 0,15]		
	H&Y>2	155	139 (89,7)	136	128 (94,1)	0,97 [0,83; 1,14]	0,64 [0,25; 1,65]	-0,04 [-0,11; 0,02]		
									0,6855	0,2740
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	29 (59,2)	45	28 (62,2)	0,73 [0,51; 1,07]	0,83 [0,27; 2,60]	-0,03 [-0,23; 0,17]		
	H&Y>2	175	118 (67,4)	177	124 (70,1)	0,95 [0,82; 1,10]	0,79 [0,45; 1,38]	-0,03 [-0,12; 0,07]		
									0,9935	0,9715
Studie 018	H&Y≤2	39	32 (82,1)	39	33 (84,6)	1,25 [0,63; 2,48]	0,75 [0,11; 5,32]	-0,03 [-0,19; 0,14]		
	H&Y>2	141	125 (88,7)	136	128 (94,1)	0,95 [0,85; 1,05]	0,53 [0,20; 1,35]	-0,05 [-0,12; 0,01]		
									0,8892	0,7245
SETTLE	H&Y≤2	103	74 (71,8)	110	74 (67,3)	1,06 [0,89; 1,26]	1,21 [0,67; 2,20]	0,05 [-0,08; 0,17]		
	H&Y>2	171	112 (65,5)	165	116 (70,3)	0,92 [0,80; 1,07]	0,82 [0,51; 1,31]	-0,05 [-0,15; 0,05]		
									0,6959	0,3318
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

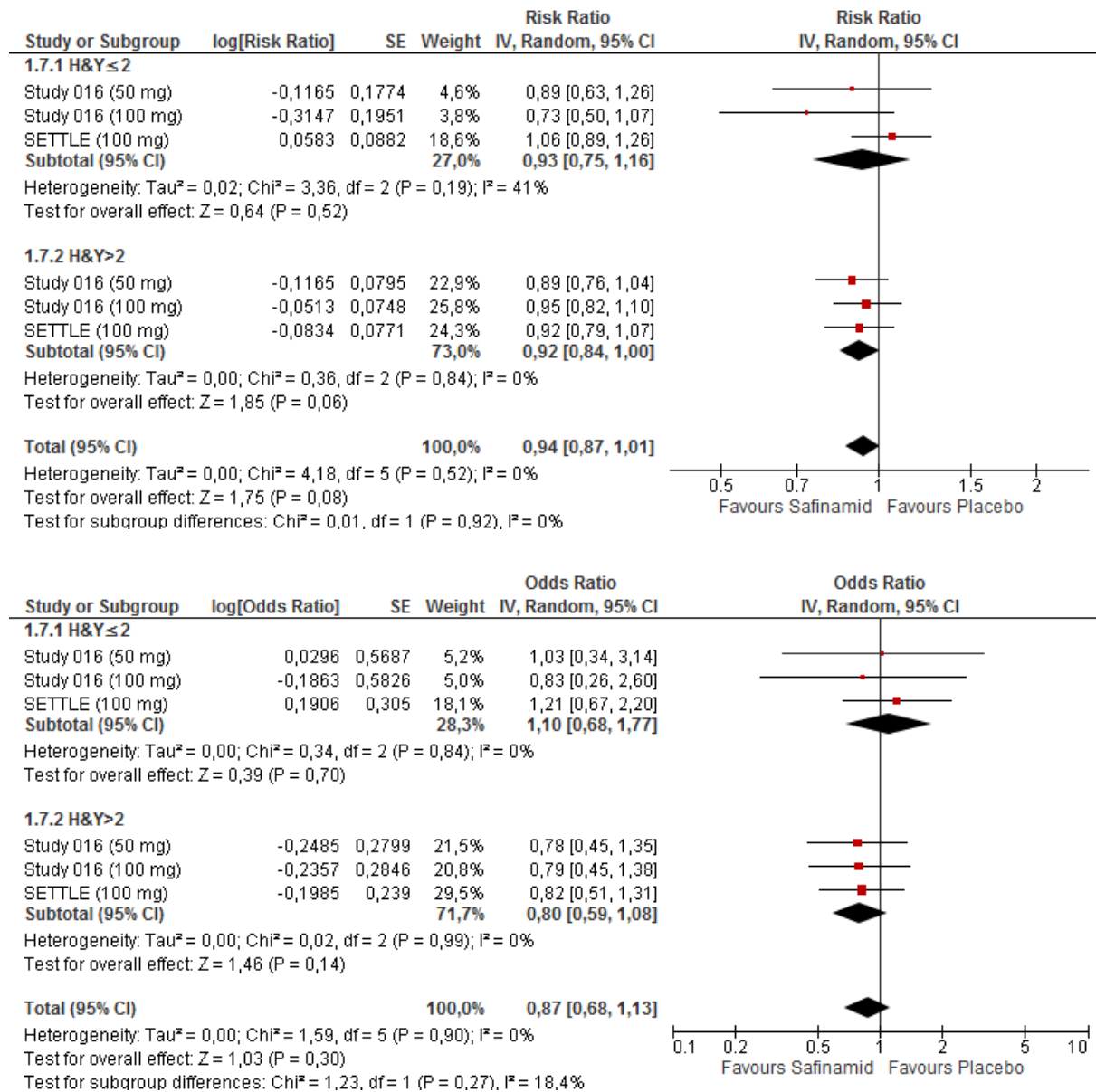


Abbildung 4-140: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.17.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	27 (62,8)	42	31 (73,8)	0,90 [0,65; 1,24]	0,57 [0,20; 1,61]	-0,11 [-0,31; 0,09]		
	Asiatisch	180	120 (66,7)	180	121 (67,2)	0,95 [0,84; 1,06]	0,92 [0,54; 1,56]	-0,01 [-0,10; 0,09]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,7449	0,4354
Studie 018	Kaukasisch	35	31 (88,6)	37	36 (97,3)	0,97 [0,51; 1,85]	0,37 [0,05; 2,78]	-0,09 [-0,20; 0,03]		
	Asiatisch	154	136 (88,3)	138	125 (90,6)	0,96 [0,84; 1,08]	0,74 [0,32; 1,73]	-0,02 [-0,09; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,6737	0,2507
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	30 (66,7)	42	31 (73,8)	1,02 [0,79; 1,31]	0,62 [0,22; 1,75]	-0,07 [-0,26; 0,12]		
	Asiatisch	179	117 (65,4)	180	121 (67,2)	0,95 [0,82; 1,10]	0,95 [0,55; 1,63]	-0,02 [-0,12; 0,08]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,7786	0,5190
Studie 018	Kaukasisch	34	31 (91,2)	37	36 (97,3)	0,91 [0,78; 1,06]	0,28 [0,03; 2,33]	-0,06 [-0,17; 0,05]		
	Asiatisch	146	126 (86,3)	138	125 (90,6)	0,98 [0,86; 1,11]	0,67 [0,28; 1,57]	-0,04 [-0,12; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,4587	0,0458
SETTLE	Kaukasisch	183	131 (71,6)	188	135 (71,8)	0,98 [0,87; 1,11]	0,99 [0,63; 1,57]	-0,00 [-0,09; 0,09]		
	Asiatisch	88	54 (61,4)	85	54 (63,5)	0,94 [0,74; 1,19]	0,86 [0,47; 1,60]	-0,02 [-0,17; 0,12]		

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

	Andere	3	1 (33,3)	2	1 (50,0)	0,67 [0,08;5,54]	0,50 [0,01;19,56]	-0,17 [-1,04;0,71]		
									0,8875	0,9059
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*



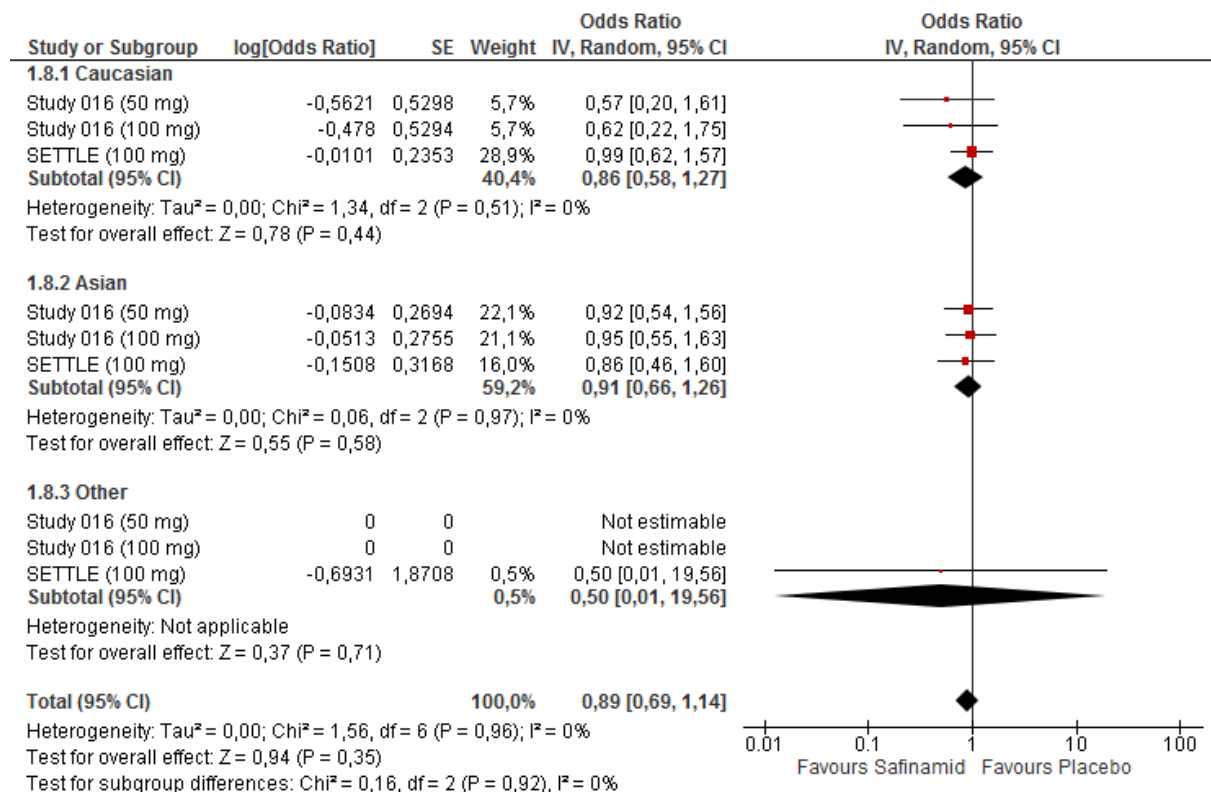
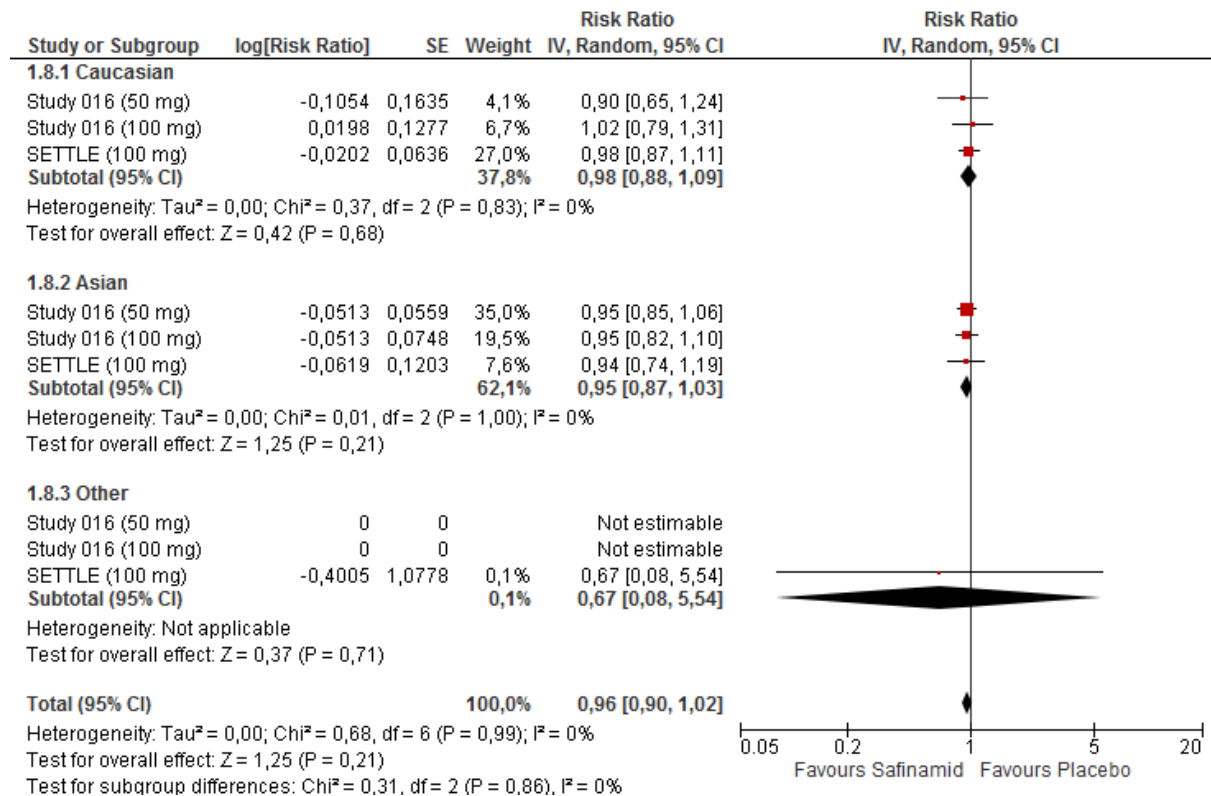


Abbildung 4-141: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.17.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**

Hinsichtlich Unerwünschte Ereignisse zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmaß das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.18 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT****4.3.1.3.2.18.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	7 (4,5)	160	15 (9,4)	0,65 [0,34; 1,25]	0,53 [0,21; 1,29]	-0,05 [-0,10; 0,01]		
	Weiblich	66	1 (1,5)	62	3 (4,8)	0,76 [0,20; 2,91]	0,57 [0,08; 4,04]	-0,03 [-0,09; 0,03]		
									0,9465	0,8395
Studie 018	Männlich	140	22 (15,7)	127	18 (14,2)	0,86 [0,53; 1,40]	1,13 [0,54; 2,38]	0,02 [-0,07; 0,10]		
	Weiblich	49	7 (14,3)	48	4 (8,3)	1,12 [0,42; 2,99]	0,70 [0,12; 4,19]	0,06 [-0,07; 0,18]		
									0,9985	0,8509
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	12 (7,4)	160	15 (9,4)	0,86 [0,47; 1,55]	0,93 [0,40; 2,14]	-0,02 [-0,08; 0,04]		
	Weiblich	61	10 (16,4)	62	3 (4,8)	1,92 [0,79; 4,66]	2,72 [0,77; 9,68]	0,12 [0,01; 0,22]		
									0,7414	0,1233
Studie 018	Männlich	133	21 (15,8)	127	18 (14,2)	0,92 [0,58; 1,46]	1,12 [0,53; 2,36]	0,02 [-0,07; 0,10]		
	Weiblich	47	5 (10,6)	48	4 (8,3)	1,03 [0,35; 3,03]	1,01 [0,19; 5,36]	0,02 [-0,09; 0,14]		
									0,9496	0,9046
SETTLE	Männlich	171	10 (5,8)	163	12 (7,4)	0,76 [0,32; 1,77]	0,75 [0,30; 1,87]	-0,02 [-0,07; 0,04]		
	Weiblich	103	8 (7,8)	112	14 (12,5)	0,72 [0,26; 2,03]	0,68 [0,22; 2,05]	-0,05 [-0,13; 0,03]		
									0,8895	0,6451
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

---

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

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

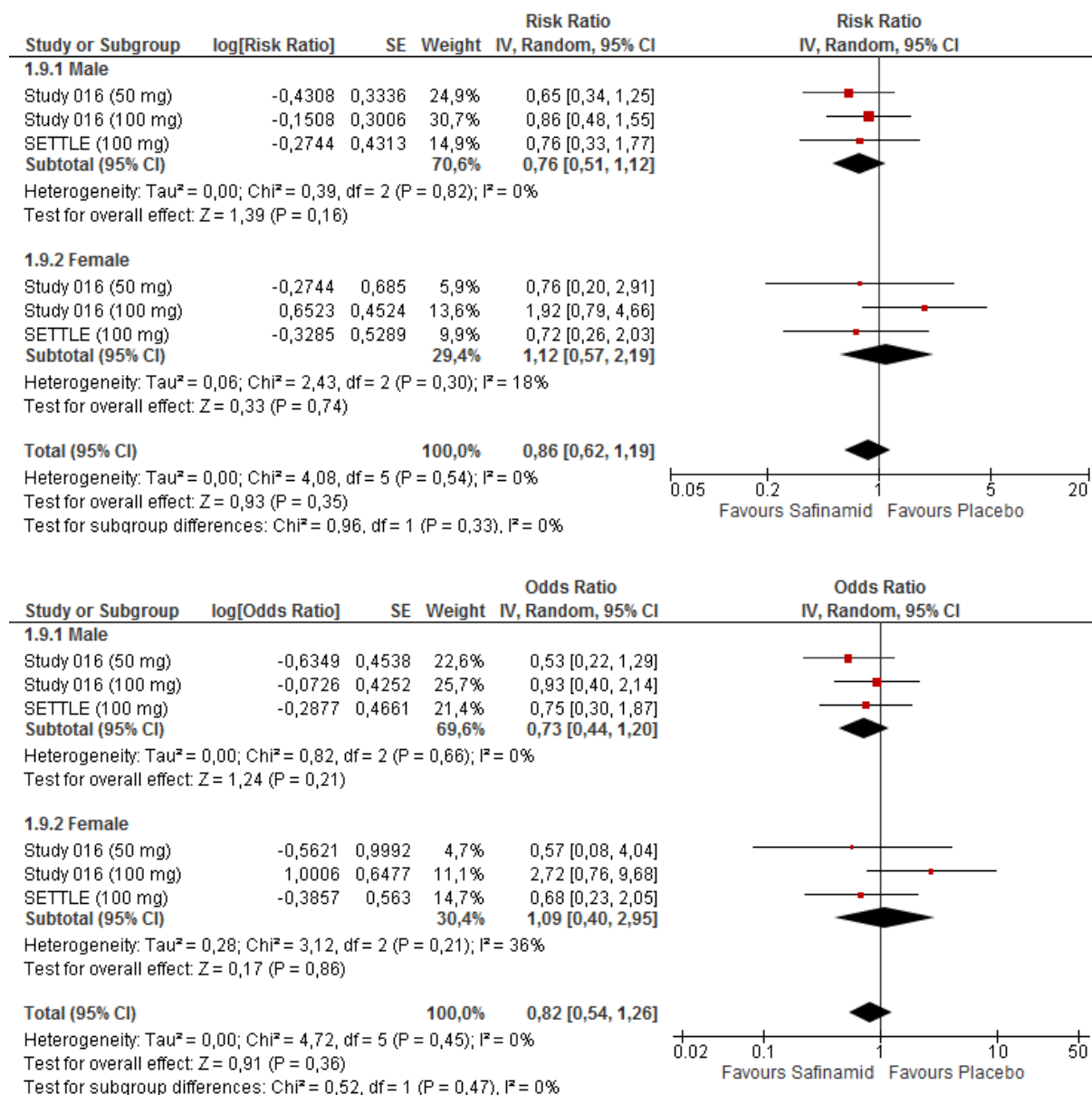


Abbildung 4-142: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.18.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	3 (2,1)	150	12 (8,0)	0,47 [0,21; 1,09]	0,35 [0,11; 1,13]	-0,06 [-0,11; -0,01]		
	≥65 Jahre	78	5 (6,4)	72	6 (8,3)	0,91 [0,37; 2,24]	0,87 [0,24; 3,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]		
									0,9298	0,2923
Studie 018	<65 Jahre	125	16 (12,8)	108	9 (8,3)	0,95 [0,49; 1,83]	1,17 [0,46; 2,99]	0,04 [-0,03; 0,12]		
	≥65 Jahre	64	13 (20,3)	67	13 (19,4)	1,34 [0,82; 2,18]	1,19 [0,46; 3,08]	0,01 [-0,13; 0,15]		
									0,9942	0,8038
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	13 (8,7)	150	12 (8,0)	0,82 [0,45; 1,49]	0,97 [0,41; 2,26]	0,01 [-0,06; 0,07]		
	≥65 Jahre	75	9 (12,0)	72	6 (8,3)	1,05 [0,45; 2,43]	1,11 [0,29; 4,27]	0,04 [-0,06; 0,13]		
									0,9181	0,6662
Studie 018	<65 Jahre	116	12 (10,3)	108	9 (8,3)	0,88 [0,41; 1,91]	0,90 [0,32; 2,57]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	14 (21,9)	67	13 (19,4)	1,00 [0,57; 1,76]	1,06 [0,41; 2,75]	0,04 [-0,06; 0,13]		
									0,9955	0,9272
SETTLE	<65 Jahre	160	11 (6,9)	157	10 (6,4)	0,92 [0,38; 2,20]	0,93 [0,36; 2,40]	0,01 [-0,05; 0,06]		
	≥65 Jahre	114	7 (6,1)	118	16 (13,6)	0,51 [0,19; 1,37]	0,46 [0,16; 1,34]	-0,07 [-0,15; 0,00]		
									0,7539	0,1737
N=Anzahl der Patienten										

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

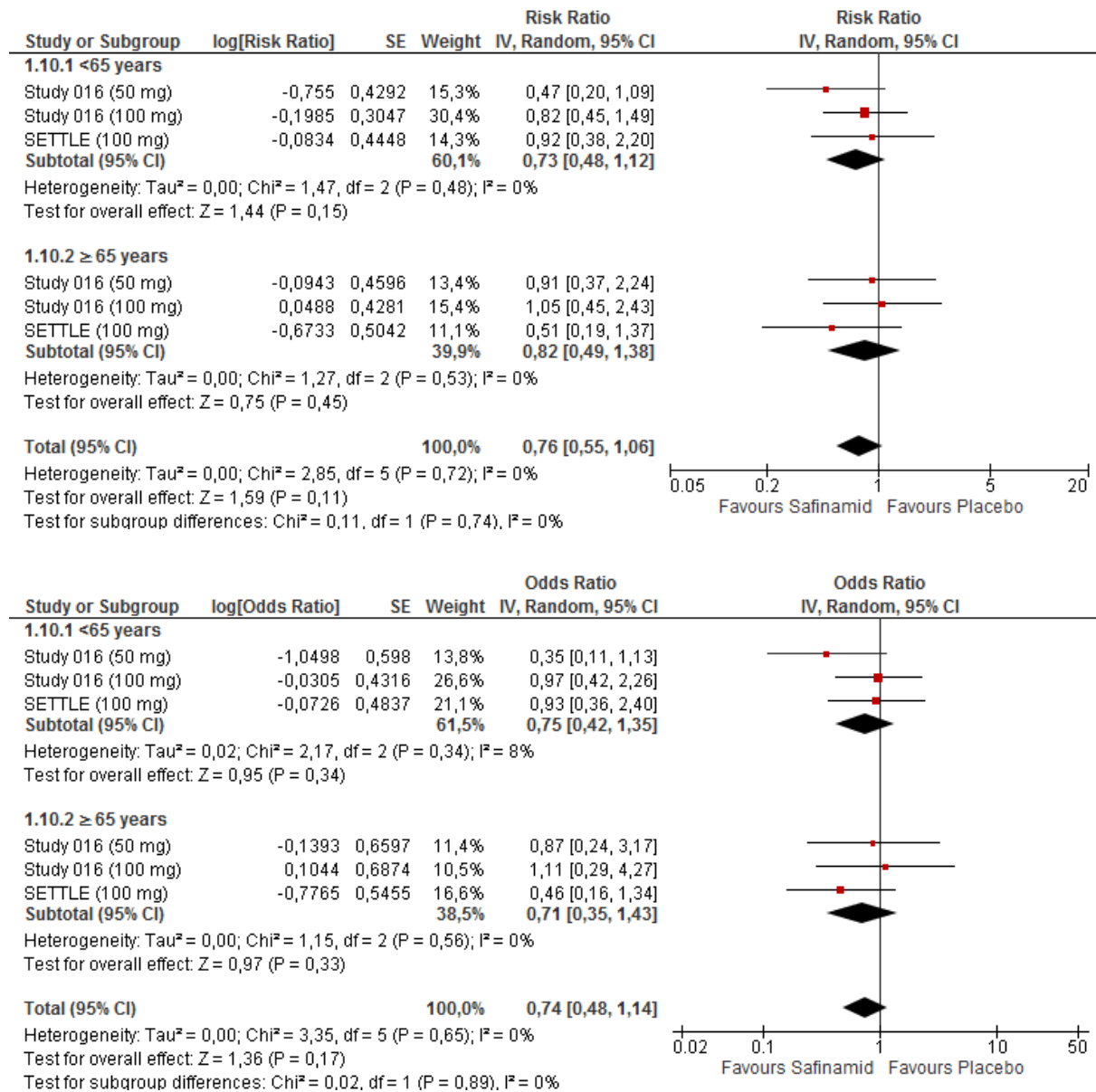


Abbildung 4-143: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.18.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	1 (2,2)	0,83 [0,05; 13,02]	0,78 [0,02; 32,37]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9102	0,9936
	H&Y>2	183	8 (4,4)	177	17 (9,6)	0,61 [0,33; 1,14]	0,48 [0,21; 1,12]	-0,05 [-0,10; 0,00]		
Studie 018	H&Y≤2	34	3 (8,8)	39	1 (2,6)	1,70 [0,36; 7,97]	2,05 [0,21; 19,94]	0,06 [-0,04; 0,17]	0,9914	0,5707
	H&Y>2	155	26 (16,8)	136	21 (15,4)	0,89 [0,58; 1,38]	1,01 [0,50; 2,02]	0,01 [-0,07; 0,10]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	3 (6,1)	45	1 (2,2)	1,39 [0,28; 6,91]	1,55 [0,18; 13,17]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,9960	0,7431
	H&Y>2	175	19 (10,9)	177	17 (9,6)	0,95 [0,56; 1,63]	1,10 [0,53; 2,30]	0,01 [-0,05; 0,08]		
Studie 018	H&Y≤2	39	5 (12,8)	39	1 (2,6)	2,15 [0,60; 7,73]	2,73 [0,54; 13,65]	0,10 [-0,01; 0,22]	0,8423	0,2609
	H&Y>2	141	21 (14,9)	136	21 (15,4)	0,99 [0,59; 1,64]	0,99 [0,47; 2,12]	-0,01 [-0,09; 0,08]		
SETTLE	H&Y≤2	103	5 (4,9)	110	6 (5,5)	0,97 [0,31; 3,03]	0,98 [0,29; 3,32]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,8605	0,5524
	H&Y>2	171	13 (7,6)	165	20 (12,1)	0,66 [0,31; 1,40]	0,62 [0,27; 1,41]	-0,05 [-0,11; 0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

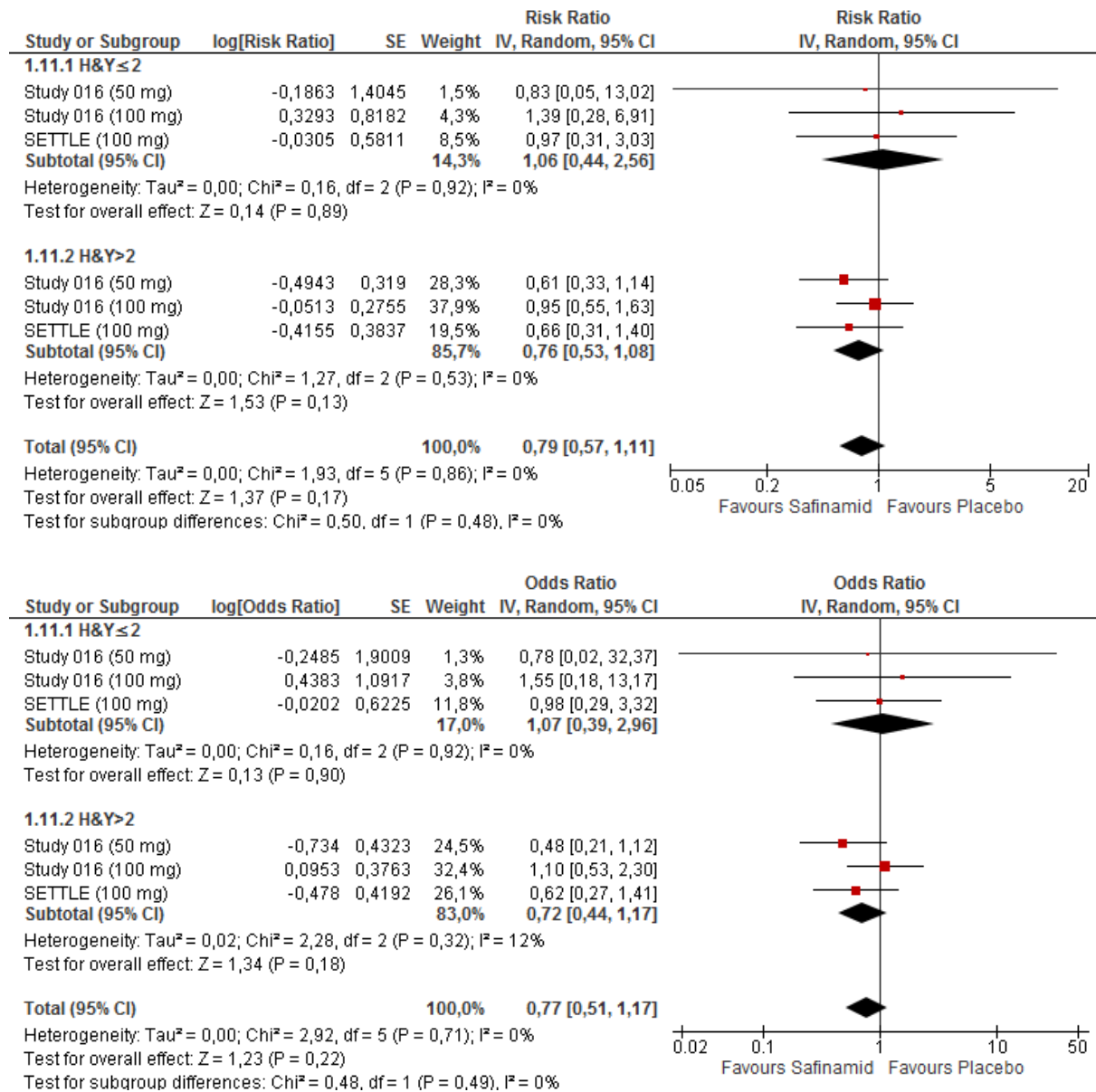


Abbildung 4-144: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.18.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	2 (4,7)	42	5 (11,9)	0,56 [0,18; 1,70]	0,44 [0,10; 1,90]	-0,07 [-0,19; 0,04]	0,9050	0,9410
	Asiatisch	180	6 (3,3)	180	13 (7,2)	0,60 [0,29; 1,26]	0,50 [0,19; 1,32]	-0,04 [-0,08; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	7 (20,0)	37	8 (21,6)	0,93 [0,42; 2,06]	0,80 [0,19; 3,37]	-0,02 [-0,20; 0,17]	0,8580	0,3852
	Asiatisch	154	22 (14,3)	138	14 (10,1)	0,96 [0,58; 1,58]	1,25 [0,60; 2,59]	0,04 [-0,03; 0,12]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	4 (8,9)	42	5 (11,9)	0,81 [0,29; 2,30]	0,83 [0,22; 3,17]	-0,03 [-0,16; 0,10]	0,9205	0,6149
	Asiatisch	179	18 (10,1)	180	13 (7,2)	1,01 [0,57; 1,79]	1,22 [0,57; 2,62]	0,03 [-0,03; 0,09]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	5 (14,7)	37	8 (21,6)	0,83 [0,35; 1,96]	0,66 [0,15; 2,91]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,7107	0,1119
	Asiatisch	146	21 (14,4)	138	14 (10,1)	1,12 [0,64; 1,99]	1,22 [0,57; 2,59]	0,04 [-0,03; 0,12]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	14 (7,7)	188	24 (12,8)	0,64 [0,33;1,25]	0,59 [0,28;1,24]	-0,05 [-0,11;0,01]		
	Asiatisch	88	4 (4,5)	85	2 (2,4)	2,00 [0,38;10,63]	2,05 [0,37;11,51]	0,02 [-0,03;0,08]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9668	0,3994
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

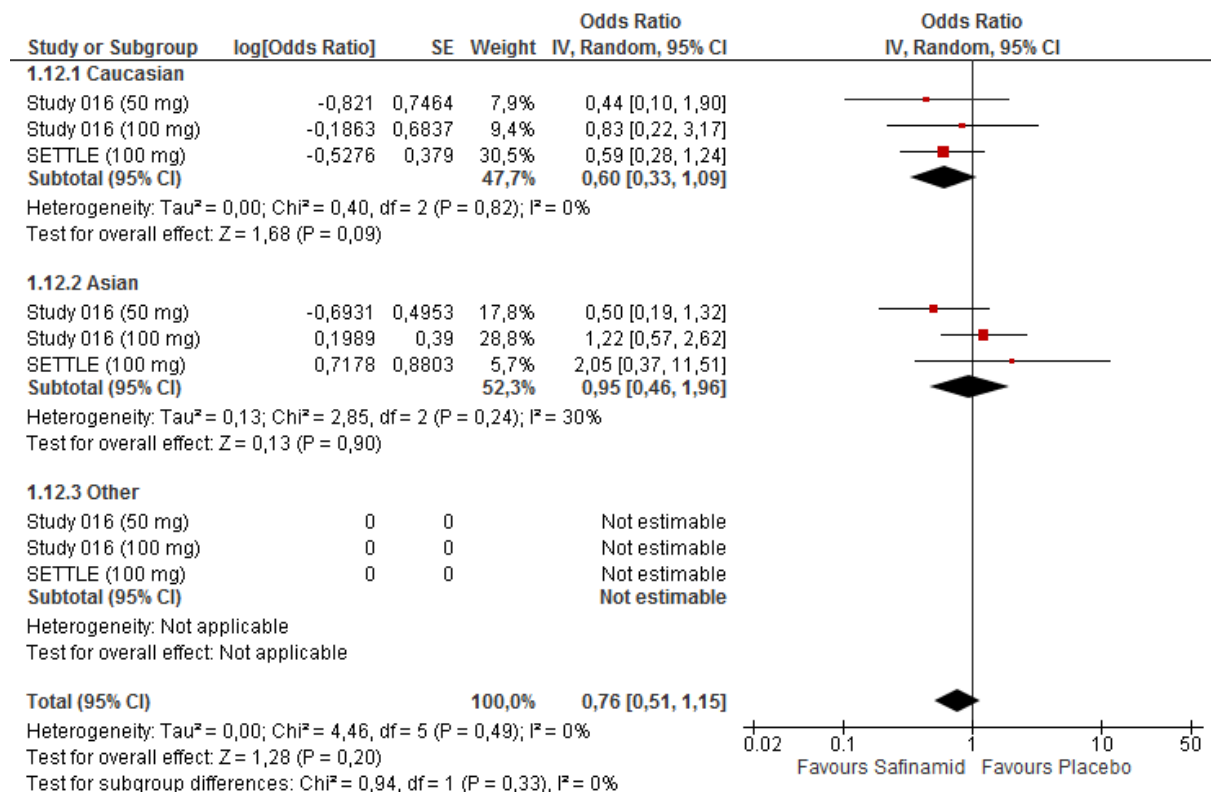
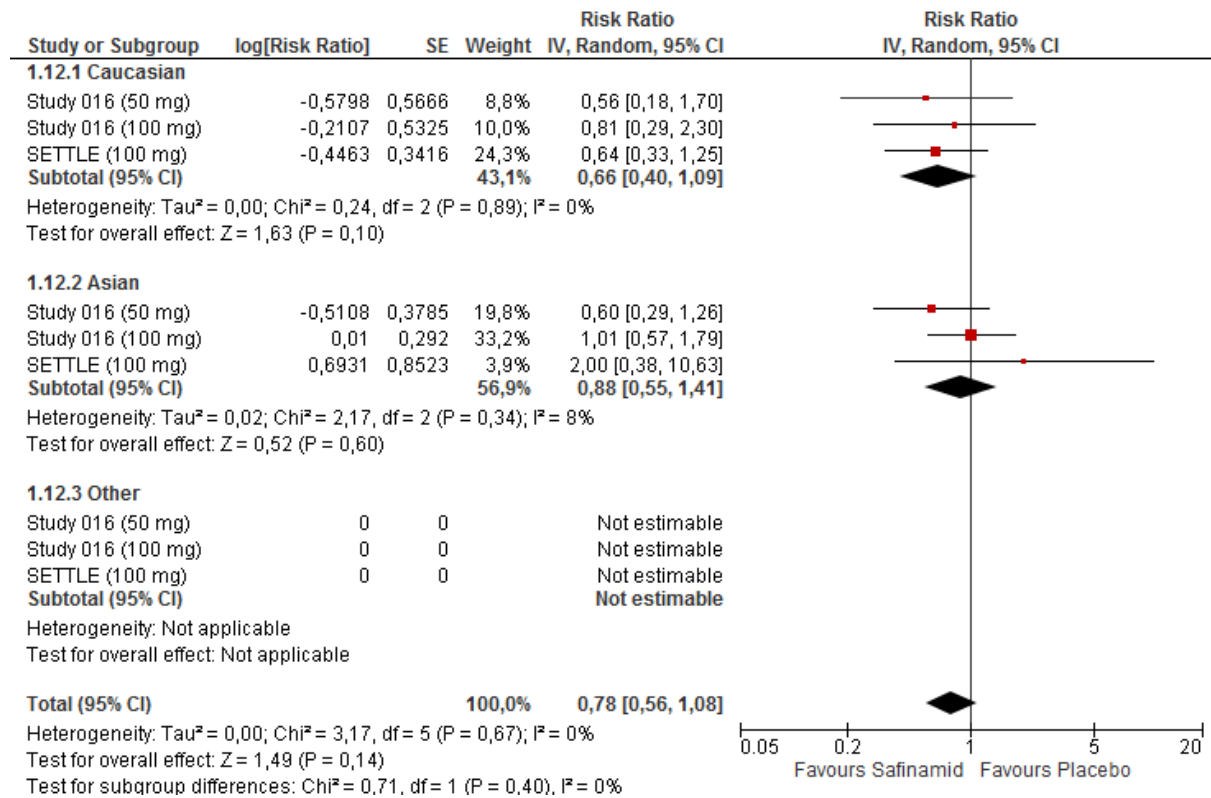


Abbildung 4-145: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.18.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Hinsichtlich SUE zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt SUE wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der untersuchten Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.19 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT**

**4.3.1.3.2.19.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	7 (4,5)	160	8 (5,0)	0,89 [0,38; 2,10]	0,84 [0,30; 2,41]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
	Weiblich	66	4 (6,1)	62	3 (4,8)	1,49 [0,46; 4,81]	1,81 [0,29; 11,38]	0,01 [-0,07; 0,09]		
									0,9387	0,5630
Studie 018	Männlich	140	4 (2,9)	127	4 (3,1)	1,01 [0,35; 2,96]	0,98 [0,25; 3,88]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	0 (0,0)	4,50 [0,32; 63,94]	15,00 [0,18; 1236,2]	0,04 [0,04; 0,04]		
									0,9156	0,9956
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	9 (5,5)	160	8 (5,0)	1,09 [0,50; 2,38]	1,10 [0,42 ;2,91]	0,01 [-0,04; 0,05]		
	Weiblich	61	4 (6,6)	62	3 (4,8)	0,95 [0,25; 3,58]	1,02 [0,14; 7,58]	0,02 [-0,06; 0,10]		
									0,9772	0,8795
Studie 018	Männlich	133	6 (4,5)	127	4 (3,1)	1,18 [0,46; 3,03]	1,30 [0,41; 4,16]	0,01 [-0,03; 0,06]		
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	0 (0,0)	3,00 [0,24; 37,67]	9,00 [0,10; 831,78]	0,04 [0,04; 0,04]		
									0,9871	0,9953
SETTLE	Männlich	171	7 (4,1)	163	4 (2,5)	1,28 [0,38; 4,34]	1,33 [0,36; 4,83]	0,02 [-0,02; 0,05]		
	Weiblich	103	5 (4,9)	112	6 (5,4)	1,09 [0,36; 3,33]	1,07 [0,33; 3,53]	-0,01 [-0,06; 0,05]		
									0,9398	0,5283
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										



Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

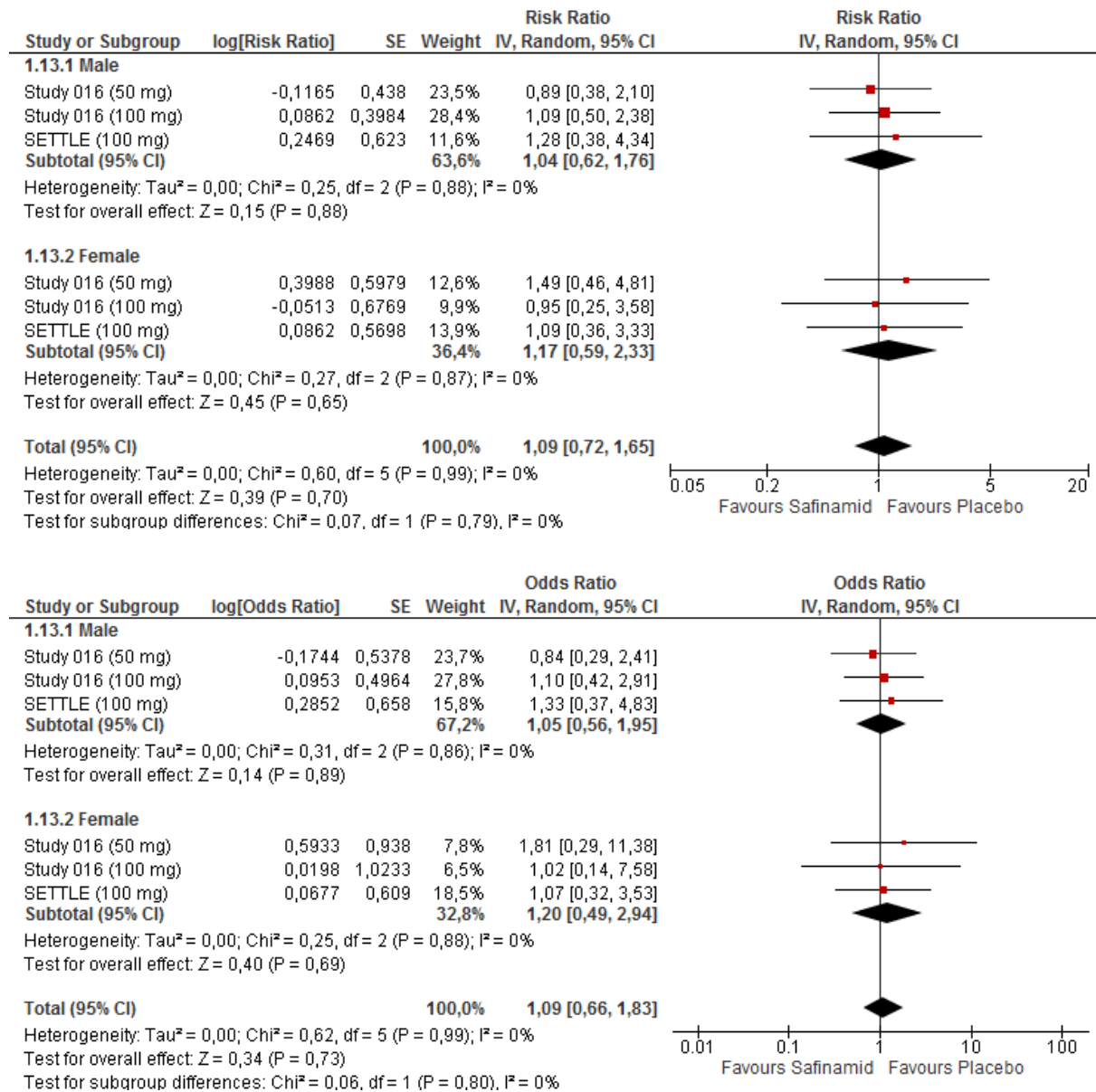


Abbildung 4-146: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.19.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	5 (3,4)	150	8 (5,3)	0,65 [0,27; 1,60]	0,60 [0,19; 1,90]	-0,02 [-0,07; 0,03]		
	≥65 Jahre	78	6 (7,7)	72	3 (4,2)	0,97 [0,27;3,46]	0,88 [0,14; 5,47]	0,04 [-0,04; 0,11]		
									0,9192	0,4505
Studie 018	<65 Jahre	125	4 (3,2)	108	4 (3,7)	0,85 [0,29; 2,50]	0,84 [0,21; 3,35]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	0 (0,0)	3,00 [0,46; 19,44]	6,37[0,35;116,28]	0,03 [0,03; 0,03]		
									0,9144	0,9941
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	7 (4,7)	150	8 (5,3)	0,72 [0,33; 1,56]	0,77 [0,25; 2,35]	-0,01 [-0,06; 0,04]		
	≥65 Jahre	75	6 (8,0)	72	3 (4,2)	1,02 [0,34; 3,04]	1,07 [0,25; 4,64]	0,04 [-0,04; 0,12]		
									0,8599	0,3003
Studie 018	<65 Jahre	116	5 (4,3)	108	4 (3,7)	0,86 [0,31; 2,39]	0,87 [0,22; 3,56]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	0 (0,0)	2,03 [0,41; 10,04]	2,81 [0,33; 24,11]	0,04 [-0,04; 0,12]		
									0,8712	0,9938
SETTLE	<65 Jahre	160	9 (5,6)	157	8 (5,1)	1,20 [0,46;3,11]	1,21 [0,43;3,41]	0,01 [-0,04;0,05]		
	≥65 Jahre	114	3 (2,6)	118	2 (1,7)	1,45 [0,28;7,46]	1,48 [0,27;8,13]	0,01 [-0,03;0,05]		
									0,9881	0,7618
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

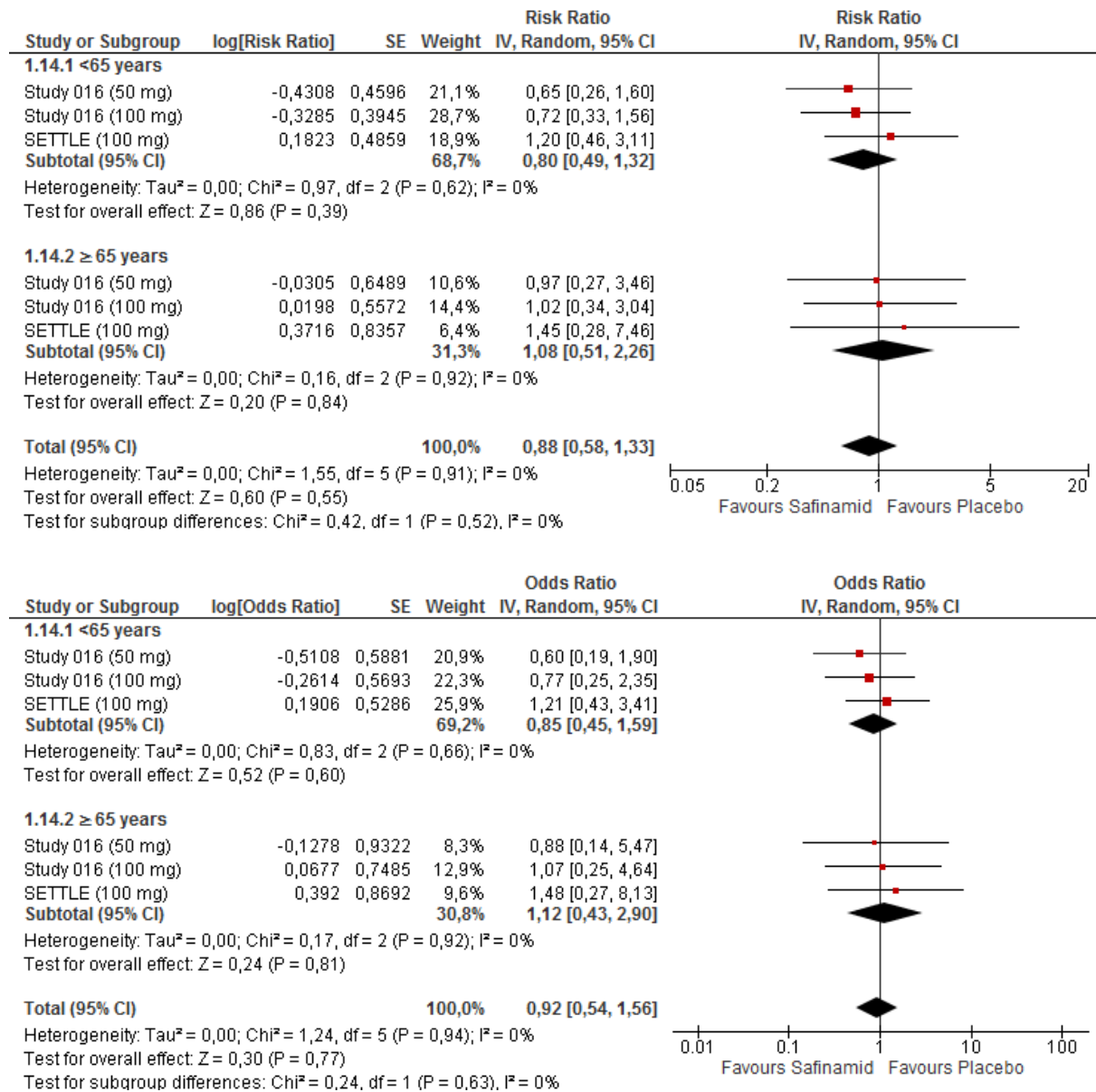


Abbildung 4-147: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

**4.3.1.3.2.19.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	2 (5,0)	45	0 (0,0)	3,75 [0,20; 69,40]	5,40[0,15;188,83]	0,05 [0,05; 0,05]	0,8787	0,9924
	H&Y>2	183	9 (4,9)	177	11 (6,2)	0,79 [0,38; 1,64]	0,65 [0,25; 1,69]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9679	0,9999
	H&Y>2	155	6 (3,9)	136	4 (2,9)	1,17 [0,48; 2,89]	1,22 [0,39; 3,85]	0,01 [-0,03; 0,05]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9994	0,9912
	H&Y>2	175	12 (6,9)	177	11 (6,2)	1,00 [0,49; 2,04]	0,99 [0,41; 2,40]	0,01 [-0,05; 0,06]		
Studie 018	H&Y≤2	39	2 (5,1)	39	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00[0,17;291,34]	0,05 [0,05; 0,05]	0,9652	0,9936
	H&Y>2	141	6 (4,3)	136	4 (2,9)	1,28 [0,46; 3,58]	1,38 [0,42; 4,61]	0,01 [-0,03; 0,06]		
SETTLE	H&Y≤2	103	3 (2,9)	110	3 (2,7)	0,90 [0,20;4,12]	0,91 [0,18;4,51]	0,00 [-0,04;0,05]	0,9553	0,7655
	H&Y>2	171	9 (5,3)	165	7 (4,2)	1,37 [0,52;3,60]	1,38 [0,49;3,85]	0,01 [-0,04;0,06]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

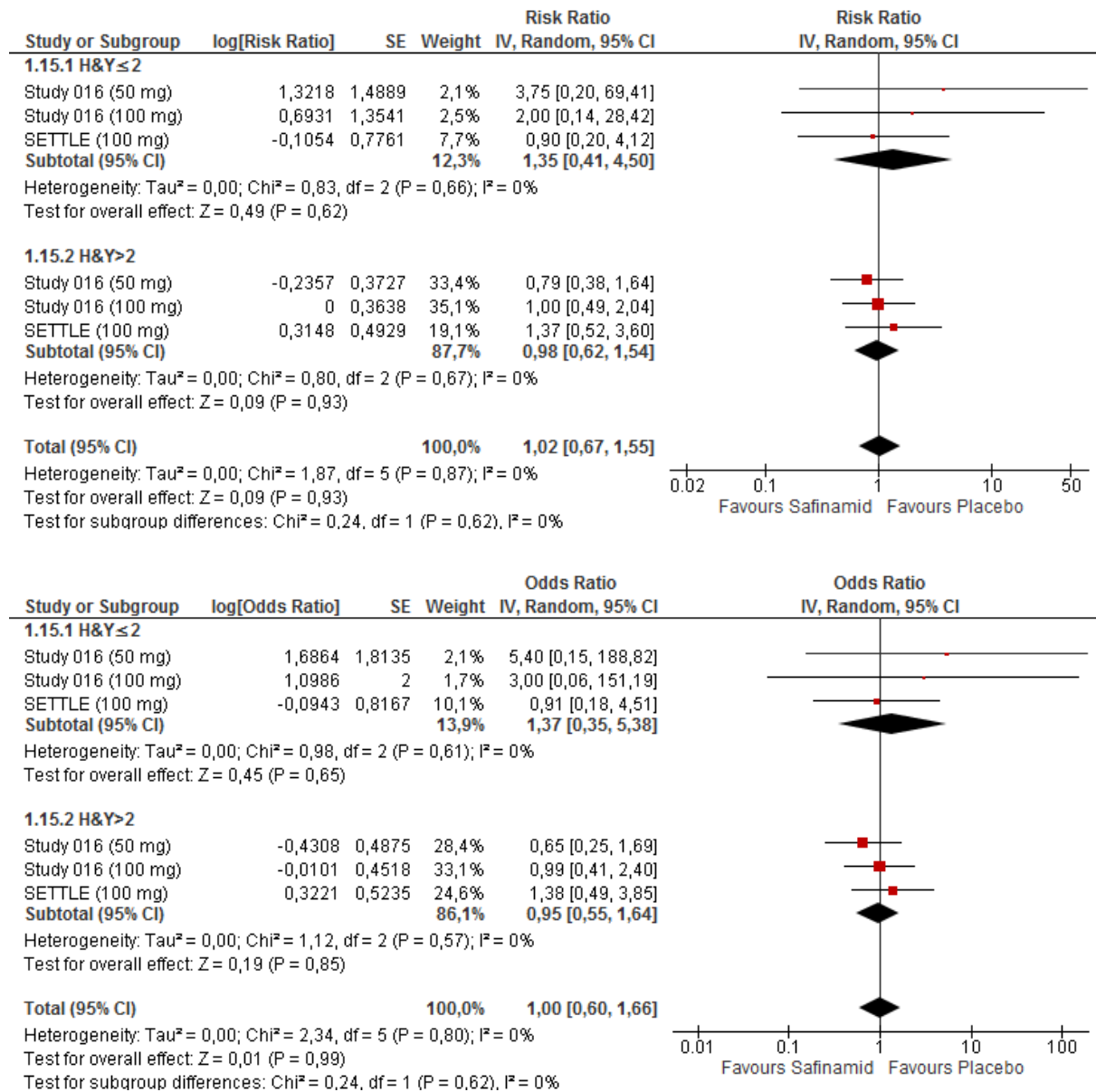


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.19.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	3 (7,0)	42	1 (2,4)	1,00 [0,14; 7,10]	1,00 [0,02; 50,40]	0,05 [-0,04; 0,13]	0,9715	0,8867
	Asiatisch	180	8 (4,4)	180	10 (5,6)	0,91 [0,43; 1,91]	0,86 [0,35; 2,10]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	1 (2,9)	37	3 (8,1)	0,59 [0,14; 2,40]	0,47 [0,07; 2,97]	-0,05 [-0,16; 0,05]	0,8324	0,0958
	Asiatisch	154	5 (3,2)	138	1 (0,7)	1,74 [0,53; 5,75]	1,94 [0,46; 8,15]	0,03 [-0,01; 0,06]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	4 (8,9)	42	1 (2,4)	1,65 [0,40; 6,75]	2,09 [0,34; 13,05]	0,07 [-0,03; 0,16]	0,8624	0,2919
	Asiatisch	179	9 (5,0)	180	10 (5,6)	0,90 [0,42; 1,95]	0,88 [0,35; 2,24]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	2 (5,9)	37	3 (8,1)	0,83 [0,23; 2,94]	0,81 [0,16; 4,10]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,8996	0,1637
	Asiatisch	146	6 (4,1)	138	1 (0,7)	1,90 [0,51; 7,05]	2,06 [0,48; 8,90]	0,03 [-0,00; 0,07]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	12 (6,6)	188	8 (4,3)	1,46 [0,62; 3,46]	1,51 [0,60; 3,77]	0,02 [-0,02; 0,07]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	2 (2,4)	0,20 [0,01; 4,10]	0,20 [0,01; 4,13]	-0,02 [-0,02; -0,02]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9854	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

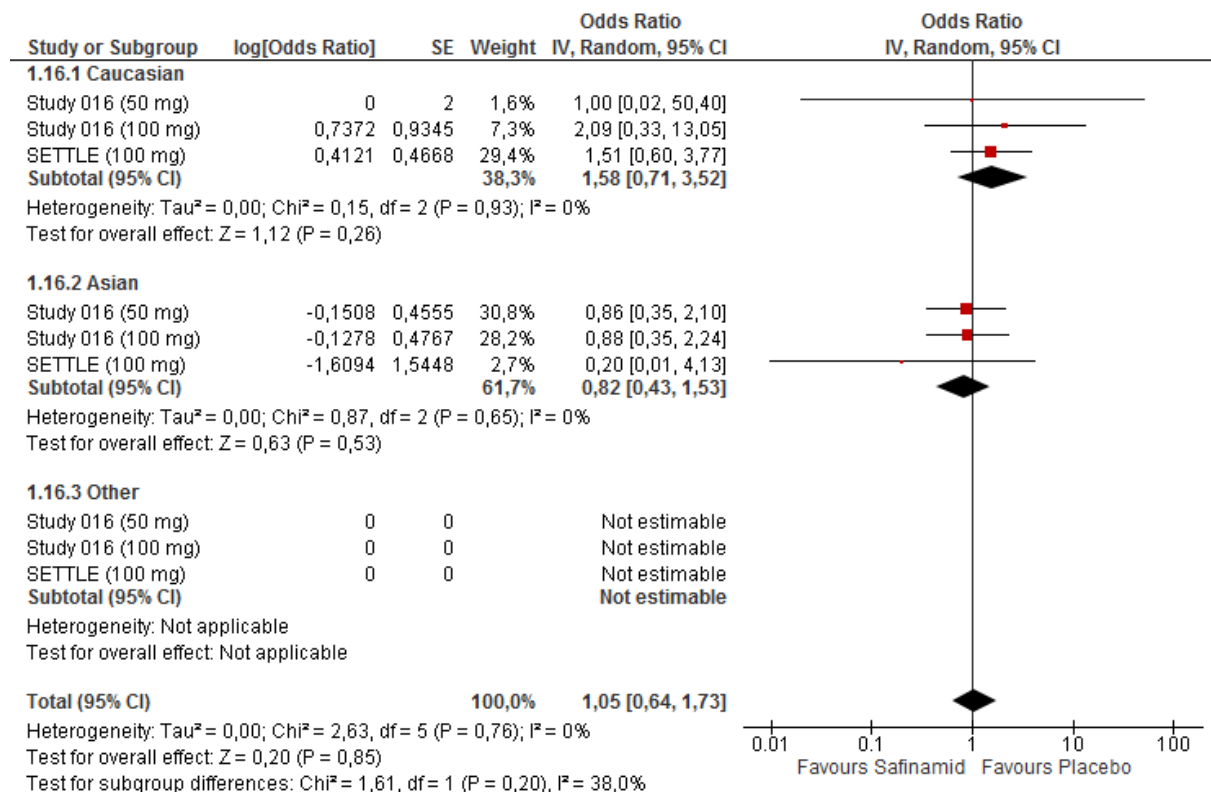
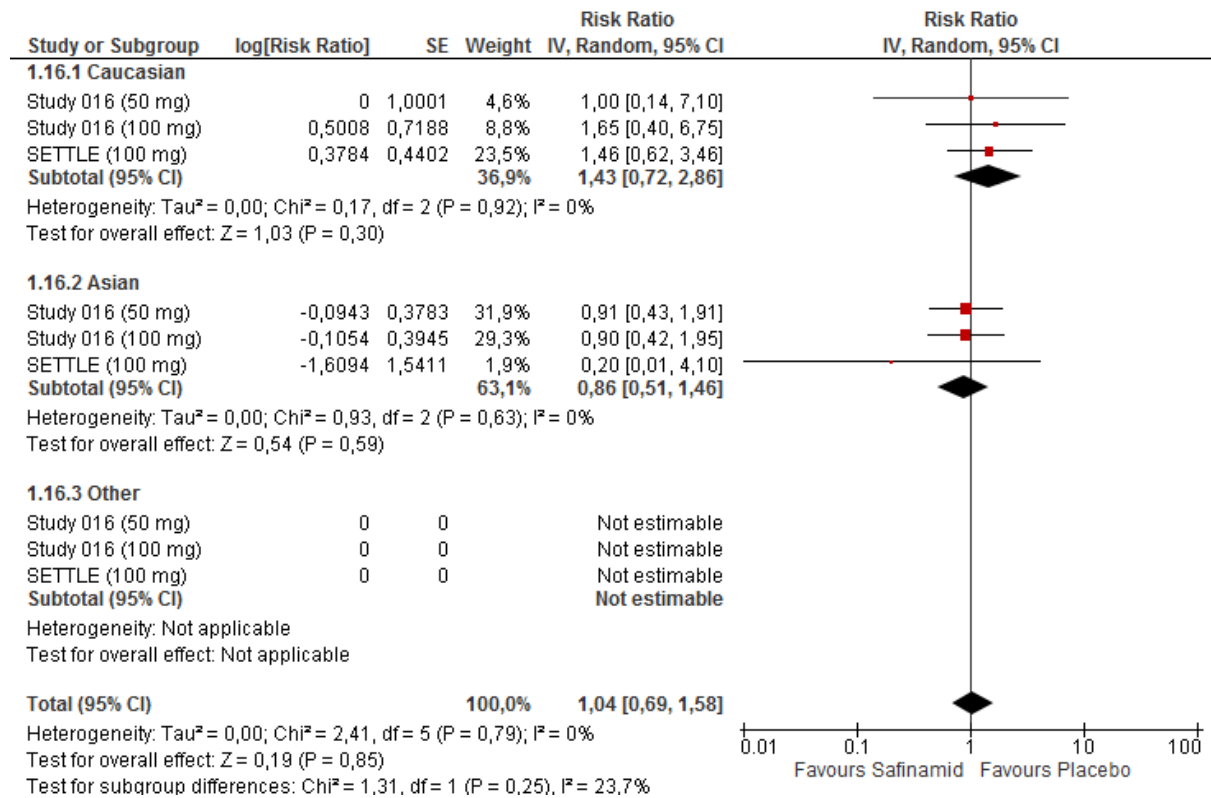


Abbildung 4-149: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.19.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Hinsichtlich Therapieabbrüche UE zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Therapieabbrüche UE wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \geq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.20 Abdominale Schmerzen – RCT**

**4.3.1.3.2.20.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	2 (1,3)	160	0 (0,0)	2,06 [0,26; 16,17]	2,47 [0,20; 29,90]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9700	0,9960
	Weiblich	66	2 (3,0)	62	1 (1,6)	1,62 [0,34; 7,68]	2,11 [0,22; 20,23]	0,01 [-0,04; 0,07]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	0 (0,0)	1,29 [0,07; 23,39]	1,36 [0,04; 46,65]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9202	0,9989
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	0 (0,0)	2,07 [0,27; 16,00]	2,54 [0,21; 31,46]	0,04 [0,04; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	1 (0,6)	160	0 (0,0)	1,71 [0,08; 37,32]	1,80 [0,06; 50,10]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9854	0,9976
	Weiblich	61	2 (3,3)	62	1 (1,6)	3,00 [0,24; 37,67]	9,00 [0,10; 831,78]	0,02 [-0,04; 0,07]		
Studie 018	Männlich	133	1 (0,8)	127	0 (0,0)	1,80 [0,10; 31,52]	2,14 [0,06; 77,54]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9529	0,9999
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	0 (0,0)	3,00 [0,24; 37,67]	9,00 [0,10; 831,78]	0,04 [0,04; 0,04]		
SETTLE	Männlich	171	0 (0,0)	163	2 (1,2)	0,34 [0,04; 3,21]	0,33 [0,03; 3,26]	-0,01 [-0,01; -0,01]	0,9228	0,9998
	Weiblich	103	0 (0,0)	112	4 (3,6)	0,21 [0,02; 1,81]	0,20 [0,02; 1,80]	-0,04 [-0,23; 0,16]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

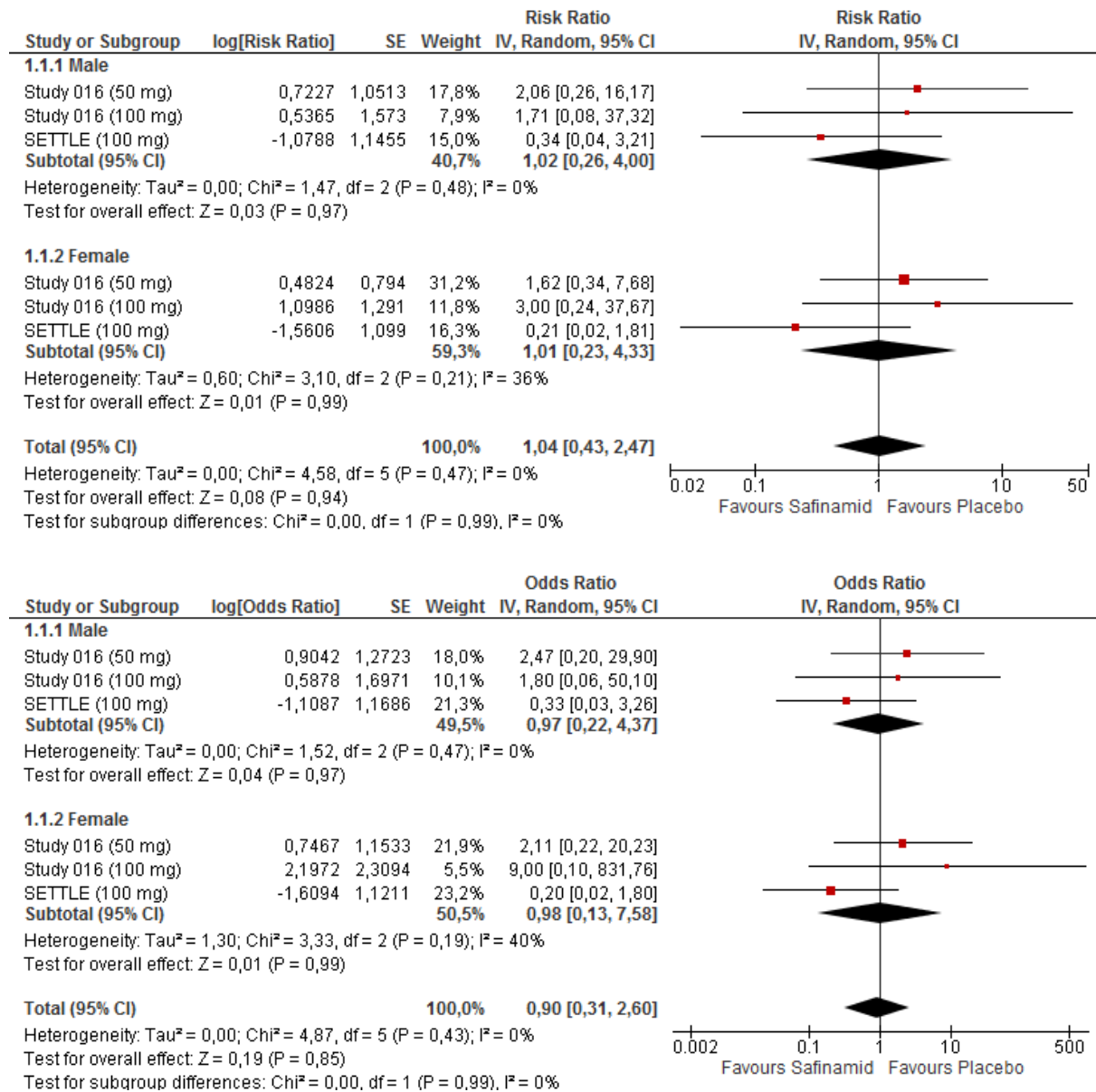


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.20.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	1 (0,7)	0,99 [0,13; 7,68]	0,87 [0,07; 10,78]	0,00 [-0,02; 0,02]		
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	0 (0,0)	3,16 [0,68; 14,69]	6,53 [0,60; 71,15]	0,04 [0,04; 0,04]		
									0,8641	0,9980
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	0 (0,0)	3,00 [0,16; 57,36]	3,86[0,12;126,73]	0,01 [0,01; 0,01]		
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	0 (0,0)	3,00 [0,44; 20,48]	5,29 [0,33; 84,01]	0,03 [0,03; 0,03]		
									0,9467	0,9999
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	3 (2,0)	150	1 (0,7)	1,86 [0,45; 7,70]	2,04 [0,32; 12,88]	0,01 [-0,01; 0,04]		
	≥65 Jahre	75	0 (0,0)	72	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9547	0,9999
Studie 018	<65 Jahre	116	2 (1,7)	108	0 (0,0)	4,50 [0,32; 63,94]	15,00[0,18;1236,2]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	n.b.		
									0,9898	1,0000
SETTLE	<65 Jahre	160	0 (0,0)	157	3 (1,9)	0,24 [0,03;2,16]	0,23 [0,03;2,17]	-0,02 [-0,18;0,14]		
	≥65 Jahre	114	0 (0,0)	118	3 (2,5)	0,27 [0,03;2,35]	0,26 [0,03;2,36]	-0,03 [-0,03;-0,03]		
									0,9788	1,0000
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										



Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

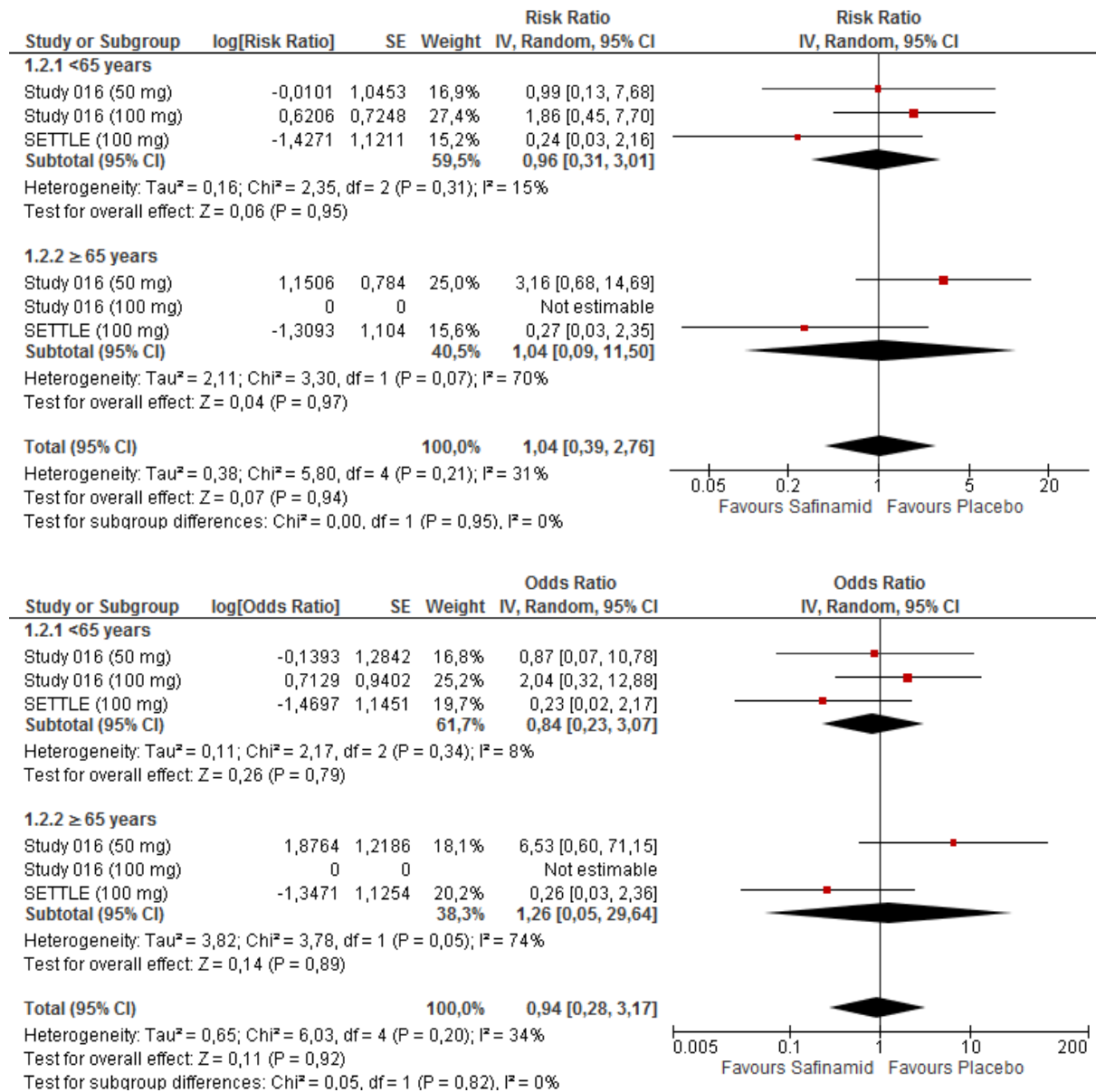


Abbildung 4-151: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

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

**4.3.1.3.2.0.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9291	0,9998
	H&Y>2	183	4 (2,2)	177	1 (0,6)	2,62 [0,71; 9,66]	3,10 [0,62; 15,49]	0,02 [-0,01; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,03 [0,03; 0,03]	0,9677	1,0000
	H&Y>2	155	2 (1,3)	136	0 (0,0)	2,88 [0,33; 24,73]	3,30 [0,30; 35,87]	0,01 [0,01; 0,01]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	1,62 [0,08; 34,66]	1,70 [0,06; 47,95]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9964	0,9969
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	1 (0,6)	1,68 [0,33; 8,40]	1,77 [0,20; 15,40]	0,01 [-0,01; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9376	n.b.
	H&Y>2	141	3 (2,1)	136	0 (0,0)	2,79 [0,35; 22,36]	3,52 [0,30; 41,72]	0,02 [0,02; 0,02]		
SETTLE	H&Y≤2	103	0 (0,0)	110	1 (0,9)	0,31 [0,01;7,39]	0,30 [0,01;7,63]	-0,01 [-0,01;-0,01]	0,9376	0,9998
	H&Y>2	171	0 (0,0)	165	5 (3,0)	0,17 [0,02;1,39]	0,16 [0,02;1,36]	-0,03 [-0,03;-0,03]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

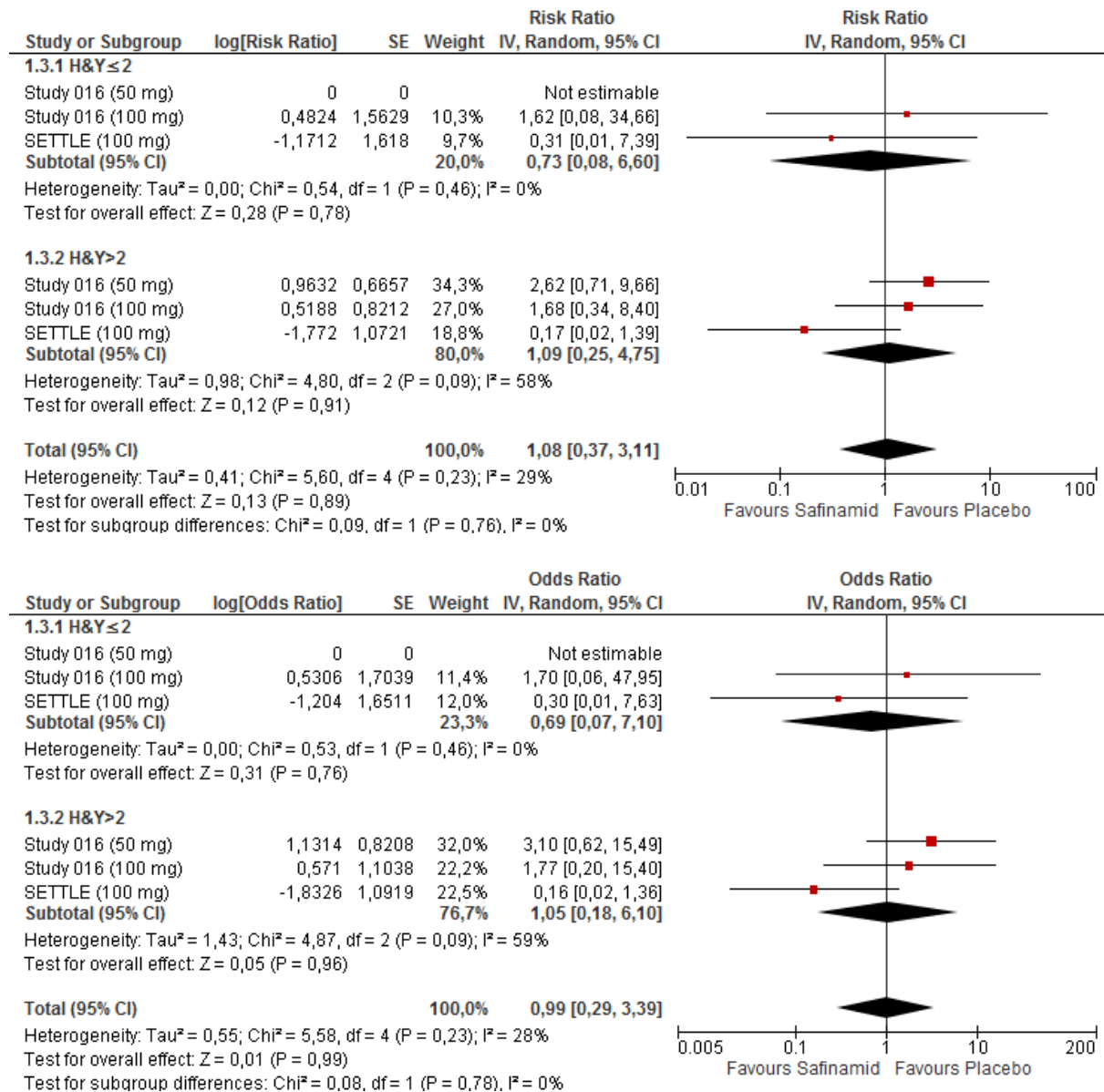


Abbildung 4-152: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.0.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9580	n.b.
	Asiatisch	180	4 (2,2)	180	1 (0,6)	2,16 [0,57; 8,21]	2,44 [0,52; 11,46]	0,02 [-0,01; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9612	n.b.
	Asiatisch	154	3 (1,9)	138	0 (0,0)	2,85 [0,49; 16,40]	3,30 [0,47; 23,31]	0,02 [0,02; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9791	n.b.
	Asiatisch	179	3 (1,7)	180	1 (0,6)	1,59 [0,37; 6,83]	1,72 [0,30; 9,94]	0,01 [-0,01; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9648	n.b.
	Asiatisch	146	3 (2,1)	138	0 (0,0)	2,79 [0,35; 22,36]	3,52 [0,30; 41,72]	0,02 [0,02; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	0 (0,0)	188	5 (2,7)	0,19 [0,02;1,62]	0,18 [0,02;1,61]	-0,03 [-0,17;0,12]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01;4,23]	0,14 [0,00;5,95]	-0,50 [-0,50;-0,50]		
									0,6996	0,9998
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

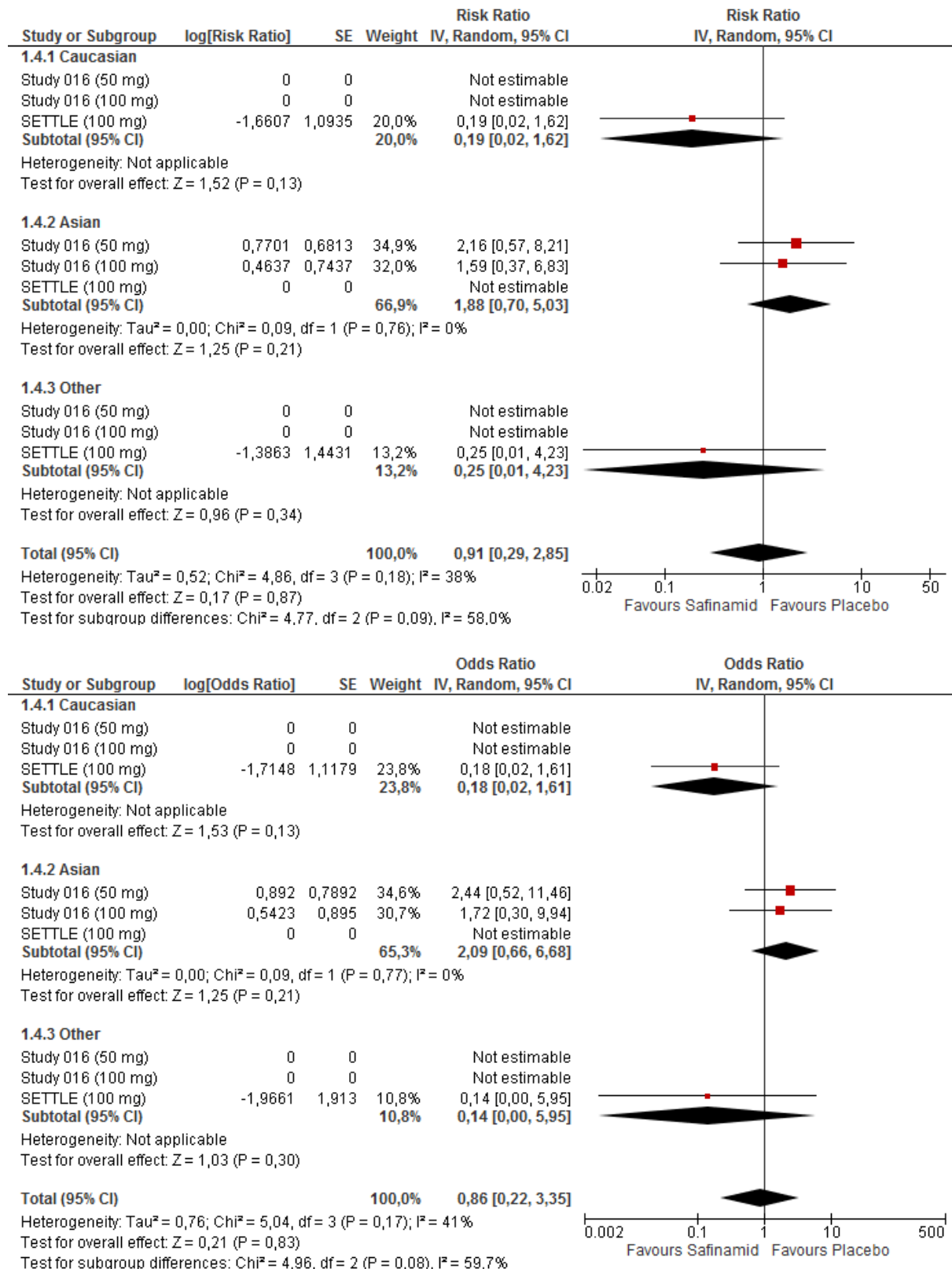


Abbildung 4-153: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.20.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Abdominale Schmerzen**

Hinsichtlich Abdominale Schmerzen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.21 Diarrhoe – RCT****4.3.1.3.2.21.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	1 (0,6)	160	3 (1,9)	0,51 [0,11; 2,40]	0,42 [0,06; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,9176	0,2538
	Weiblich	66	2 (3,0)	62	1 (1,6)	1,62 [0,34; 7,68]	2,11 [0,22; 20,23]	0,01 [-0,04; 0,07]		
Studie 018	Männlich	140	6 (4,3)	127	2 (1,6)	2,17 [0,68; 6,88]	2,79 [0,62; 12,64]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,9897	0,9957
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	0 (0,0)	2,32 [0,30; 17,70]	3,00 [0,24; 37,89]	0,04 [0,04; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	0 (0,0)	160	3 (1,9)	0,37 [0,04; 3,11]	0,31 [0,03; 3,46]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9704	0,9999
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)	0,33 [0,02; 5,33]	0,20 [0,00; 8,82]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
Studie 018	Männlich	133	4 (3,0)	127	2 (1,6)	1,42 [0,37; 5,39]	1,53 [0,30; 7,67]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,9809	0,9999
	Weiblich	47	0 (0,0)	48	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Männlich	171	4 (2,3)	163	3 (1,8)	1,10 [0,27; 4,37]	1,11 [0,27; 4,61]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9612	0,6657
	Weiblich	103	3 (2,9)	112	4 (3,6)	0,71 [0,15; 3,41]	0,71 [0,14; 3,65]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.= nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

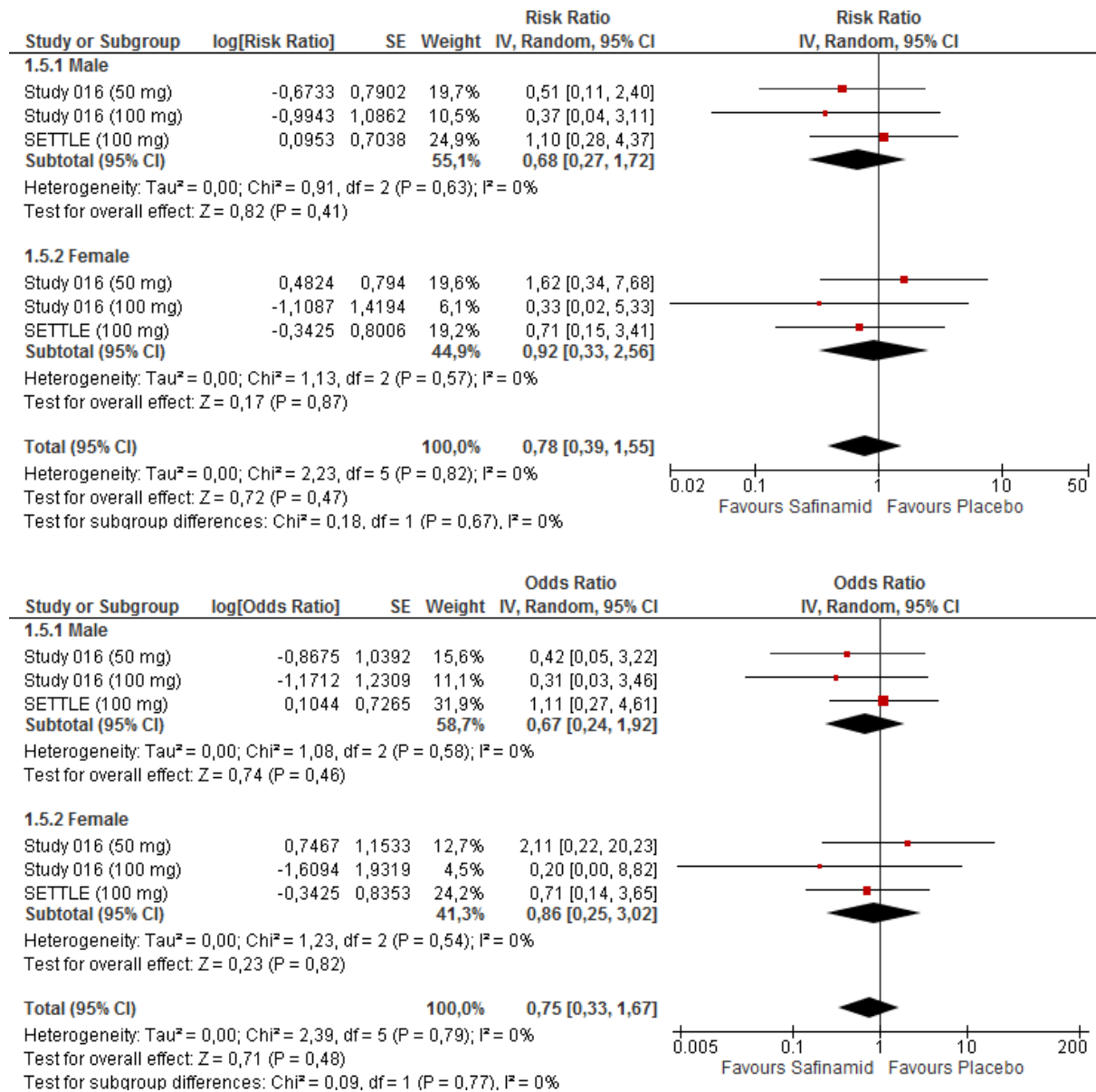


Abbildung 4-154: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	2 (1,3)	0,60 [0,12; 2,95]	0,50 [0,05; 4,70]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9665	0,4651
	≥65 Jahre	78	2 (2,6)	72	2 (2,8)	1,18 [0,25; 5,54]	1,04 [0,13; 8,09]	-0,00 [-0,05; 0,05]		
Studie 018	<65 Jahre	125	5 (4,0)	108	1 (0,9)	3,92 [0,78; 19,54]	6,83 [0,85; 55,09]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,9728	0,9197
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	1 (1,5)	1,96 [0,50; 7,72]	2,35 [0,33; 16,64]	0,03 [-0,03; 0,09]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	0 (0,0)	150	2 (1,3)	0,24 [0,03; 1,72]	0,12 [0,01; 1,97]	-0,01 [-0,01; -0,01]	0,9852	1,0000
	≥65 Jahre	75	0 (0,0)	72	2 (2,8)	0,46 [0,06; 3,62]	0,38 [0,03; 4,53]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	116	2 (1,7)	108	1 (0,9)	1,80 [0,25; 12,77]	2,04 [0,22; 19,20]	n.b.	0,9827	0,9943
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	1 (1,5)	1,43 [0,29; 7,16]	1,59 [0,18; 13,80]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
SETTLE	<65 Jahre	160	4 (2,5)	157	2 (1,3)	1,52 [0,31;7,56]	1,55 [0,30;7,99]	0,01 [-0,02;0,04]	0,9024	0,2827
	≥65 Jahre	114	3 (2,6)	118	5 (4,2)	0,61 [0,15;2,59]	0,60 [0,13;2,67]	-0,02 [-0,06;0,03]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

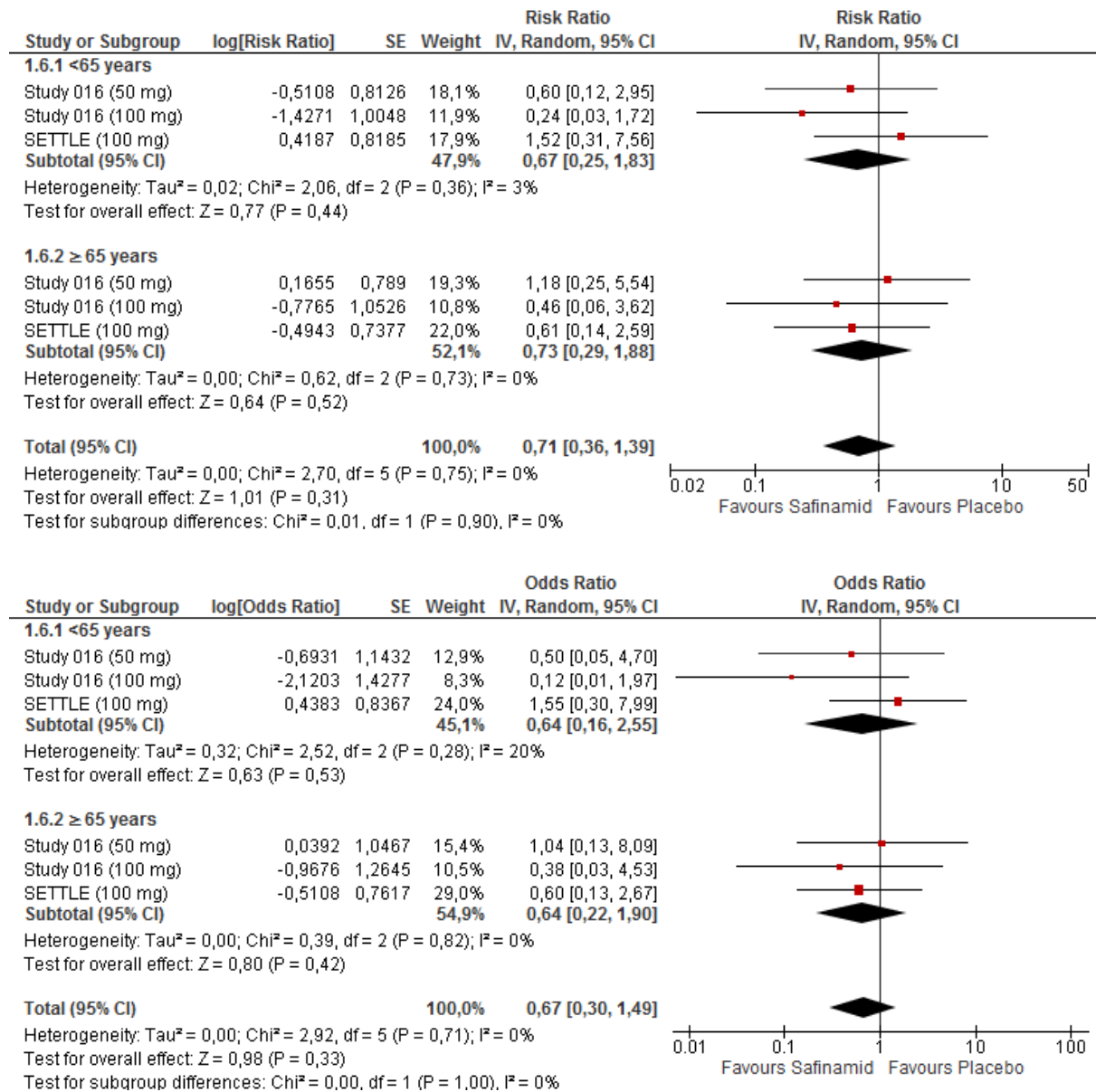


Abbildung 4-155: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9931	1,0000
	H&Y>2	183	3 (1,6)	177	4 (2,3)	0,95 [0,30; 2,96]	0,92 [0,21; 3,98]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	34	2 (5,9)	39	1 (2,6)	6,00[0,34; 107,42]	11,00[0,28; 433,80]	0,03 [-0,06; 0,13]	0,9912	0,9957
	H&Y>2	155	6 (3,9)	136	1 (0,7)	2,06 [0,55; 7,67]	2,47 [0,55; 11,21]	0,03 [-0,00; 0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9660	0,9993
	H&Y>2	175	0 (0,0)	177	4 (2,3)	0,37 [0,09; 1,54]	0,27 [0,04; 1,68]	-0,02 [-0,17; 0,13]		
Studie 018	H&Y≤2	39	1 (2,6)	39	1 (2,6)	0,68 [0,10; 4,76]	0,73 [0,05; 10,81]	-0,00 [-0,07; 0,07]	0,9440	0,3546
	H&Y>2	141	3 (2,1)	136	1 (0,7)	1,77 [0,32; 9,73]	2,07 [0,30; 14,45]	0,01 [-0,01; 0,04]		
SETTLE	H&Y≤2	103	4 (3,9)	110	1 (0,9)	2,51 [0,50; 12,63]	2,61 [0,49; 13,96]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,8537	0,1145
	H&Y>2	171	3 (1,8)	165	6 (3,6)	0,52 [0,11; 2,36]	0,51 [0,11; 2,40]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als										



Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

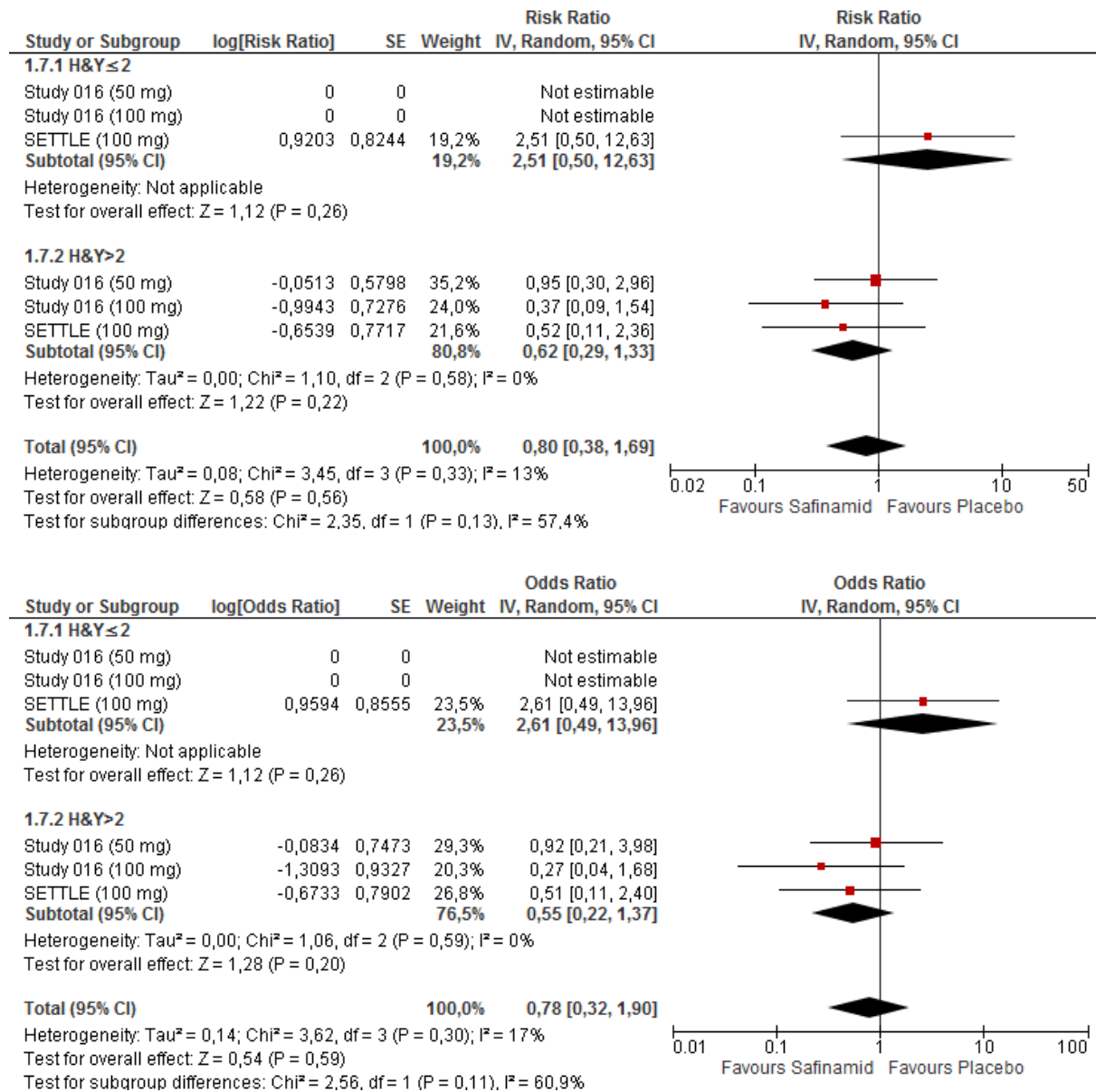


Abbildung 4-156: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.1.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9882	n.b.
	Asiatisch	180	3 (1,7)	180	4 (2,2)	0,85 [0,27; 2,68]	0,85 [0,20; 3,54]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9185	n.b.
	Asiatisch	154	8 (5,2)	138	2 (1,4)	2,47 [0,82; 7,44]	3,07 [0,83; 11,40]	0,04 [-0,00; 0,08]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9464	n.b.
	Asiatisch	179	0 (0,0)	180	4 (2,2)	0,31 [0,07; 1,34]	0,24 [0,04; 1,44]	-0,02 [-0,17; 0,13]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9669	n.b.
	Asiatisch	146	4 (2,7)	138	2 (1,4)	1,66 [0,42; 6,53]	1,83 [0,38; 8,79]	0,01 [-0,02; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	4(2,2)	188	7(3,7)	0,61 [0,18;2,09]	0,59 [0,16;2,13]	-0,02 [-0,05;0,02]		
	Asiatisch	88	3(3,4)	85	0(0,0)	7,00 [0,37;133,46]	7,26 [0,37;142,71]	0,03 [0,03;0,03]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9905	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

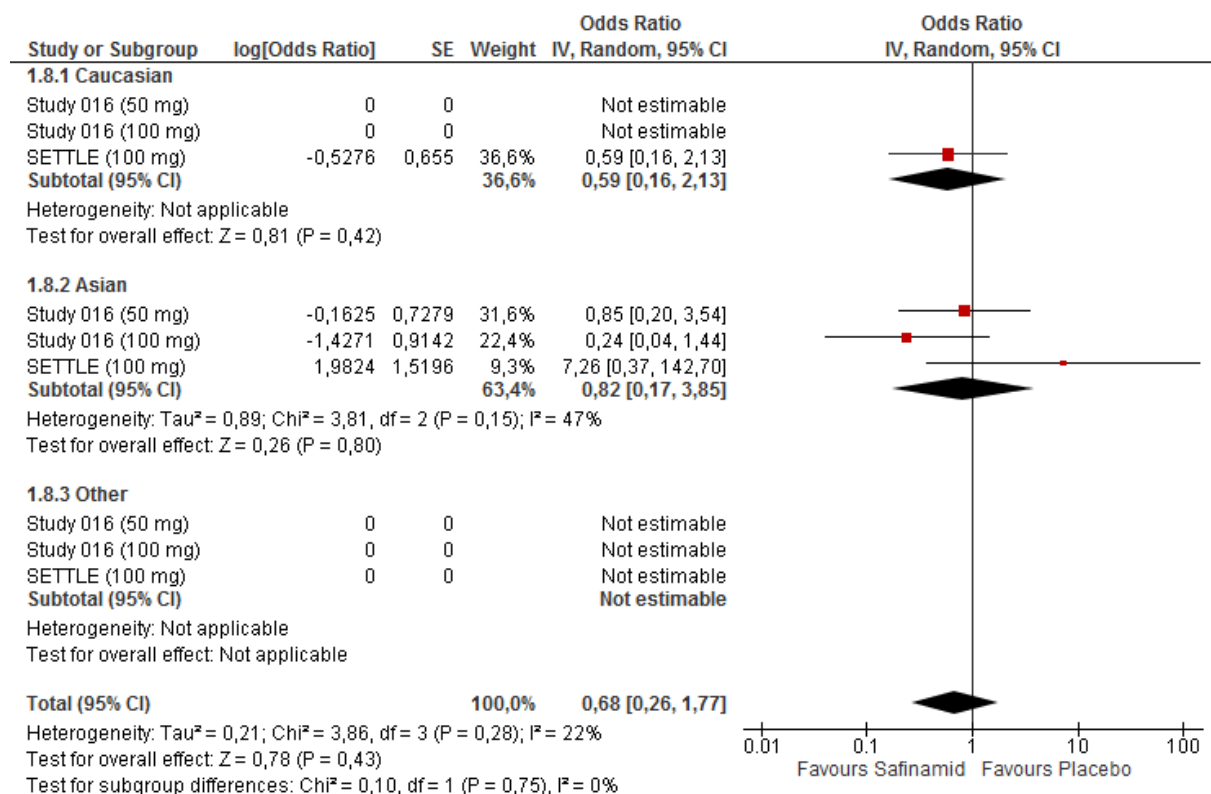
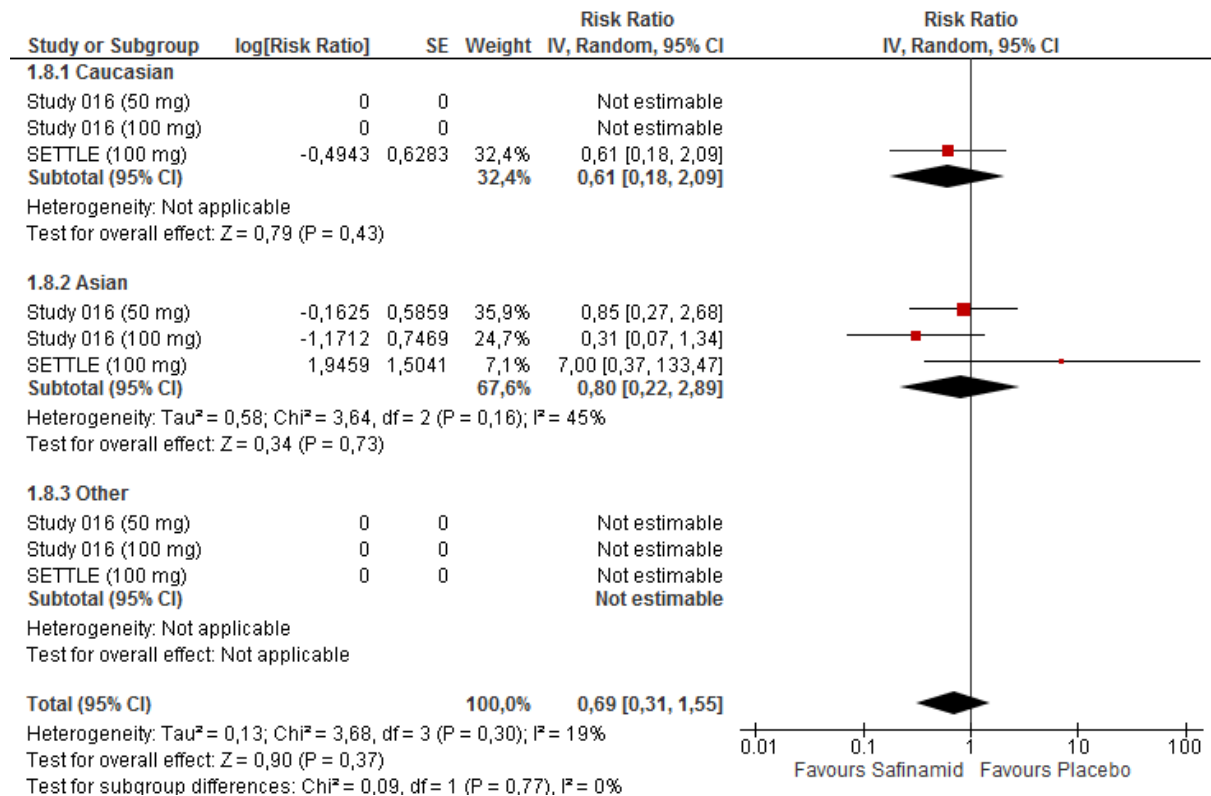


Abbildung 4-157: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.21.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Diarrhoe**

Hinsichtlich Diarrhoe zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Diarrhoe wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.22 Erbrechen – RCT****4.3.1.3.2.22.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	0 (0,0)	160	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Weiblich	66	2 (3,0)	62	3 (4,8)	1,44 [0,37; 5,66]	1,54 [0,22; 10,57]	-0,02 [-0,09; 0,05]		
									0,9739	0,9999
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	0 (0,0)	3,38 [0,16; 71,67]	3,92 [0,14; 112,90]	0,01 [0,01; 0,01]		
	Weiblich	49	1 (2,0)	48	1 (2,1)	0,44 [0,03; 7,52]	0,33 [0,01; 12,82]	-0,00 [-0,06; 0,06]		
									0,9812	0,9965
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	1 (0,6)	160	0 (0,0)	2,57 [0,13; 52,12]	3,00 [0,10; 90,96]	0,01 [0,01; 0,01]		
	Weiblich	61	1 (1,6)	62	3 (4,8)	0,82 [0,21; 3,18]	0,79 [0,11; 5,47]	-0,03 [-0,09; 0,03]		
									0,9125	0,9962
Studie 018	Männlich	133	5 (3,8)	127	0 (0,0)	3,06 [0,72; 13,06]	4,07 [0,72; 22,97]	0,04 [0,04; 0,04]		
	Weiblich	47	1 (2,1)	48	1 (2,1)	1,49 [0,23; 9,48]	1,75 [0,10; 31,93]	0,00 [-0,06; 0,06]		
									0,9298	0,9943
SETTLE	Männlich	171	3 (1,8)	163	1 (0,6)	2,03 [0,30; 13,62]	2,06 [0,30; 14,32]	0,01 [-0,01; 0,03]		
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	4 (3,6)	0,47 [0,09; 2,57]	0,45 [0,07; 2,73]	-0,02 [-0,06; 0,03]		
									0,9044	0,2146
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



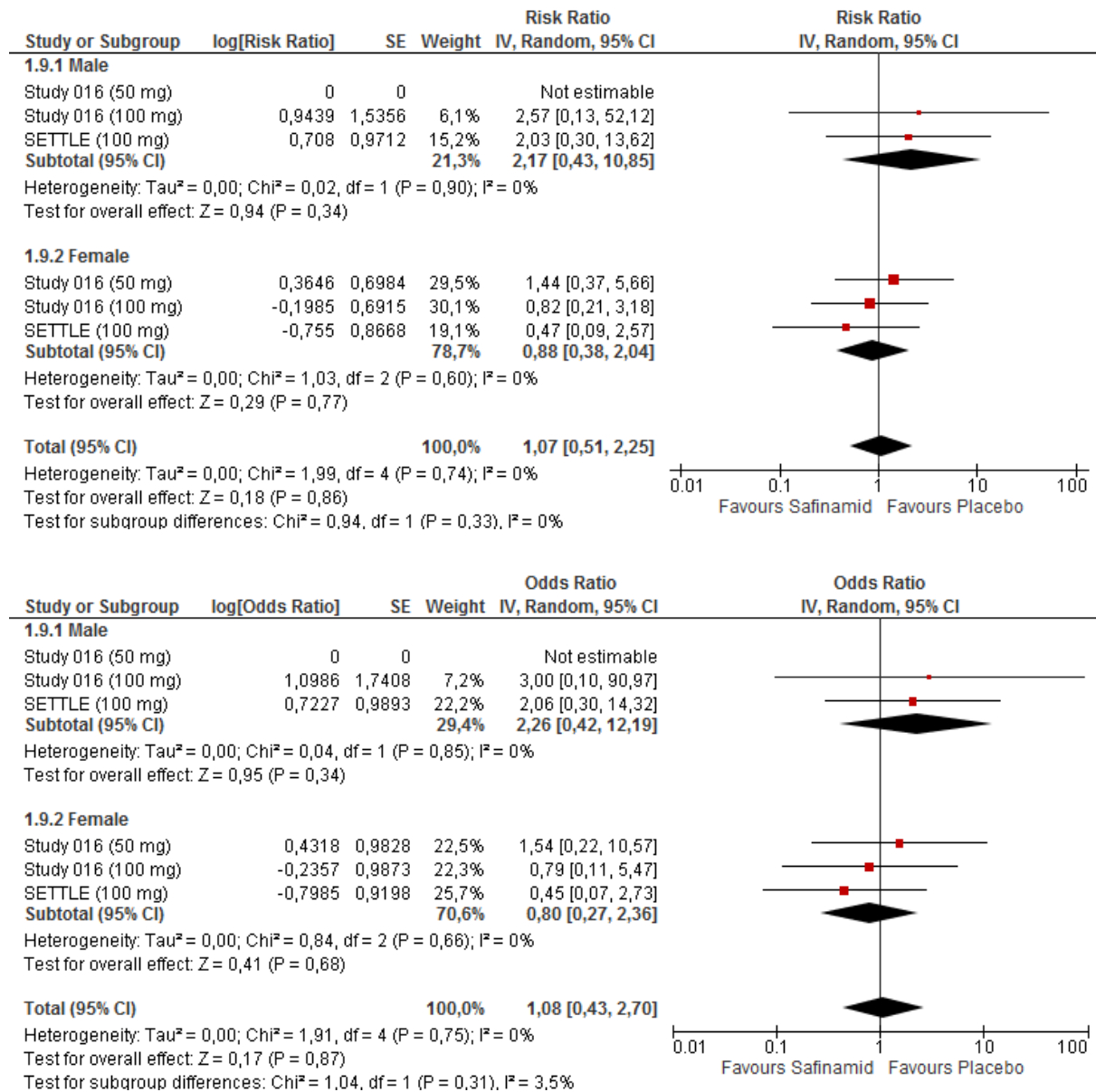


Abbildung 4-158: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.2.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	3 (2,0)	0,65 [0,15; 2,81]	0,57 [0,10; 3,29]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
	≥65 Jahre	78	1 (1,3)	72	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [0,01; 0,01]		
									0,9438	0,9952
Studie 018	<65 Jahre	125	2 (1,6)	108	1 (0,9)	1,03 [0,14; 7,62]	1,18 [0,09; 15,16]	0,01 [-0,02; 0,04]		
	≥65 Jahre	64	0 (0,0)	67	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9693	1,0000
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	1 (0,7)	150	3 (2,0)	0,82 [0,19; 3,47]	0,74 [0,12; 4,41]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00 [0,06; 151,19]	0,01 [0,01; 0,01]		
									0,9393	0,9965
Studie 018	<65 Jahre	116	3 (2,6)	108	1 (0,9)	1,48 [0,35; 6,25]	1,71 [0,28; 10,31]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	0 (0,0)	3,04 [0,61; 15,23]	4,93 [0,57; 42,38]	0,01 [0,01; 0,01]		
									0,8976	0,9959
SETTLE	<65 Jahre	160	3 (1,9)	157	2 (1,3)	1,37 [0,27; 6,98]	1,39 [0,26; 7,34]	0,01 [-0,02; 0,03]		
	≥65 Jahre	114	2 (1,8)	118	3 (2,5)	0,71 [0,12; 4,20]	0,70 [0,11; 4,44]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
									0,9542	0,5522
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

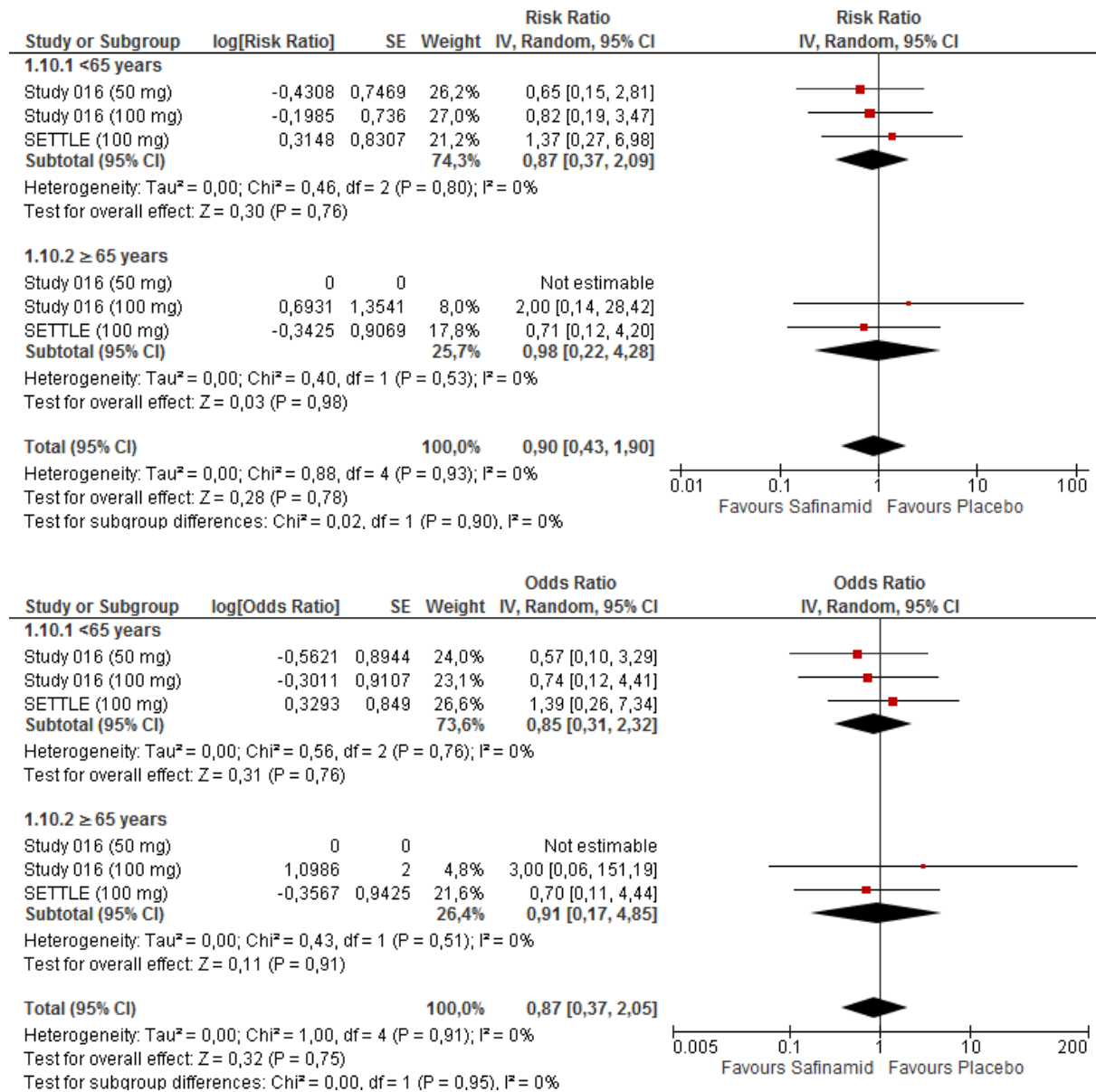


Abbildung 4-159: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.2.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	1 (2,2)	0,50 [0,04; 7,10]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9367	0,9953
	H&Y>2	183	2 (1,1)	177	2 (1,1)	1,30 [0,31; 5,45]	1,31 [0,22; 7,97]	-0,00 [-0,02; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9911	0,9999
	H&Y>2	155	2 (1,3)	136	1 (0,7)	1,11 [0,21; 6,00]	1,15 [0,15; 8,68]	0,01 [-0,02; 0,03]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	1 (2,2)	n.b.	n.b.	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9689	0,9962
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	2 (1,1)	1,06 [0,25; 4,51]	1,09 [0,19; 6,39]	0,00 [-0,02; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9423	0,9997
	H&Y>2	141	6 (4,3)	136	1 (0,7)	1,88 [0,58; 6,09]	2,22 [0,53; 9,27]	0,04 [-0,00; 0,07]		
SETTLE	H&Y≤2	103	3 (2,9)	110	1 (0,9)	1,93 [0,34;10,90]	1,97 [0,33;11,63]	0,02 [-0,02;0,06]	0,9022	0,2147
	H&Y>2	171	2 (1,2)	165	4 (2,4)	0,71 [0,11;4,48]	0,70 [0,11;4,61]	-0,01 [-0,04;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als										

Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

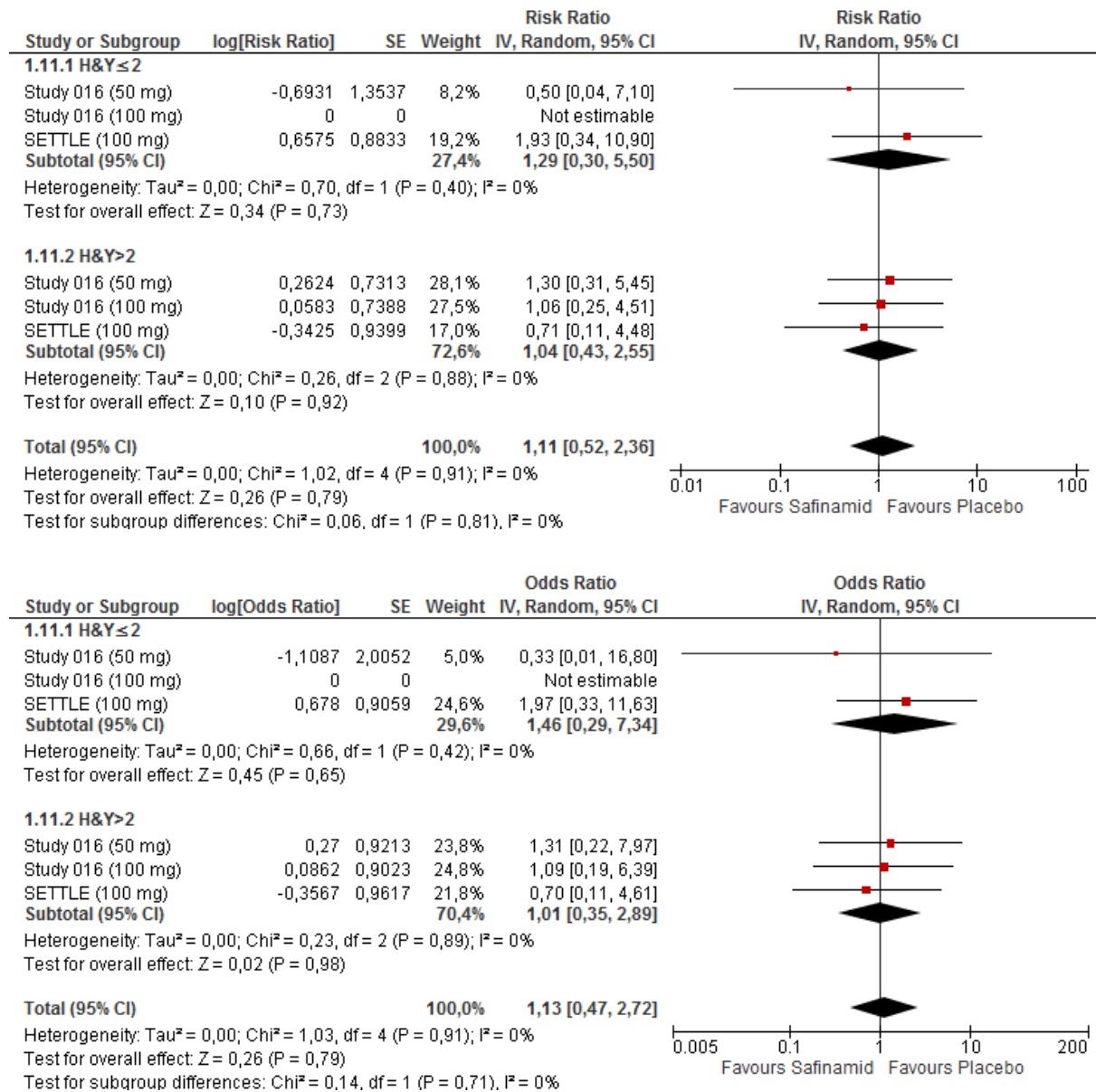


Abbildung 4-160: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.2.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	1 (2,4)	1,33 [0,18; 9,72]	1,43 [0,11; 19,39]	-0,00 [-0,07; 0,06]	0,9697	0,6135
	Asiatisch	180	1 (0,6)	180	2 (1,1)	0,77 [0,14; 4,43]	0,72 [0,10; 5,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9915	n.b.
	Asiatisch	154	2 (1,3)	138	1 (0,7)	1,11 [0,20; 6,00]	1,15 [0,15; 8,64]	0,01 [-0,02; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	1 (2,4)	0,42 [0,02; 7,71]	0,33 [0,01; 11,34]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9473	0,9962
	Asiatisch	179	2 (1,1)	180	2 (1,1)	1,15 [0,25; 5,20]	1,15 [0,21; 6,26]	0,00 [-0,02; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9328	n.b.
	Asiatisch	146	6 (4,1)	138	1 (0,7)	2,29 [0,68; 7,67]	2,69 [0,67; 10,86]	0,03 [-0,00; 0,07]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	4 (2,2)	188	5 (2,7)	0,87 [0,22;3,46]	0,86 [0,21;3,58]	-0,00 [-0,04;0,03]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	0 (0,0)	3,00 [0,12;72,61]	3,04 [0,12;75,59]	0,01 [0,01;0,01]		



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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9972	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

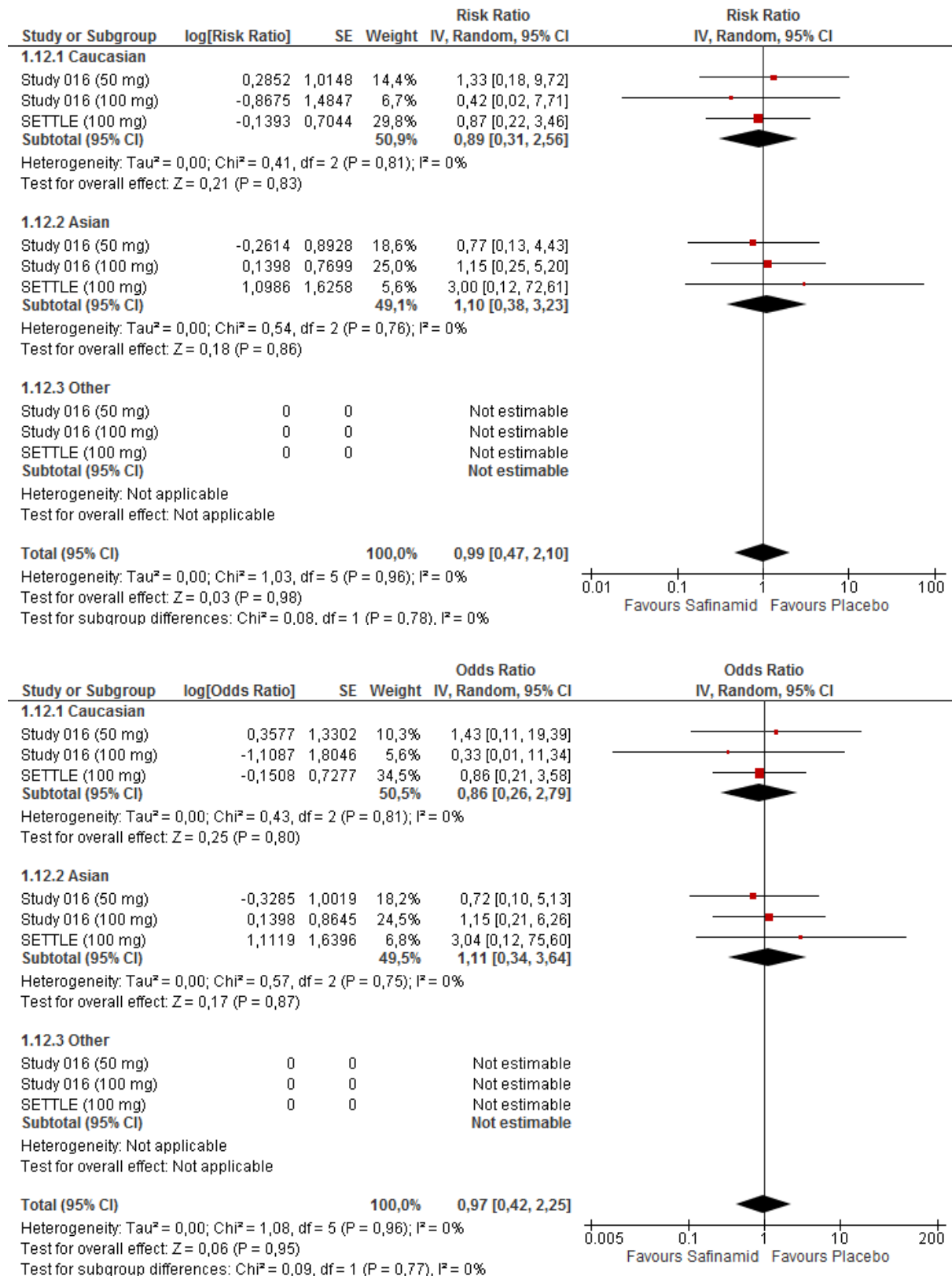


Abbildung 4-161: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.22.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Erbrechen**

Hinsichtlich Erbrechen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Erbrechen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.23 Übelkeit – RCT****4.3.1.3.2.23.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	3 (1,9)	160	1 (0,6)	1,44 [0,33; 6,23]	1,55 [0,27; 8,94]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,9439	0,4606
	Weiblich	66	4 (6,1)	62	5 (8,1)	0,84 [0,29; 2,50]	0,85 [0,17; 4,34]	-0,02 [-0,11; 0,07]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	4 (3,1)	0,48 [0,11; 2,05]	0,37 [0,06; 2,43]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,9683	0,6467
	Weiblich	49	1 (2,0)	48	1 (2,1)	0,33 [0,03; 4,19]	0,11 [0,00; 10,27]	-0,00 [-0,06; 0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	5 (3,1)	160	1 (0,6)	1,96 [0,50; 7,73]	2,42 [0,43; 13,63]	0,02 [-0,00; 0,05]	0,8633	0,1930
	Weiblich	61	3 (4,9)	62	5 (8,1)	0,73 [0,22; 2,44]	0,64 [0,12; 3,51]	-0,03 [-0,12; 0,06]		
Studie 018	Männlich	133	3 (2,3)	127	4 (3,1)	0,78 [0,24; 2,55]	0,74 [0,18; 3,07]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,9458	0,4731
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	1 (2,1)	3,00 [0,24; 37,67]	9,00 [0,10; 831,78]	0,02 [-0,05; 0,09]		
SETTLE	Männlich	171	6 (3,5)	163	6 (3,7)	0,81 [0,25; 2,69]	0,81 [0,23; 2,83]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,9340	0,7048
	Weiblich	103	10 (9,7)	112	9 (8,0)	1,24 [0,53; 2,90]	1,27 [0,48; 3,36]	0,02 [-0,06; 0,09]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

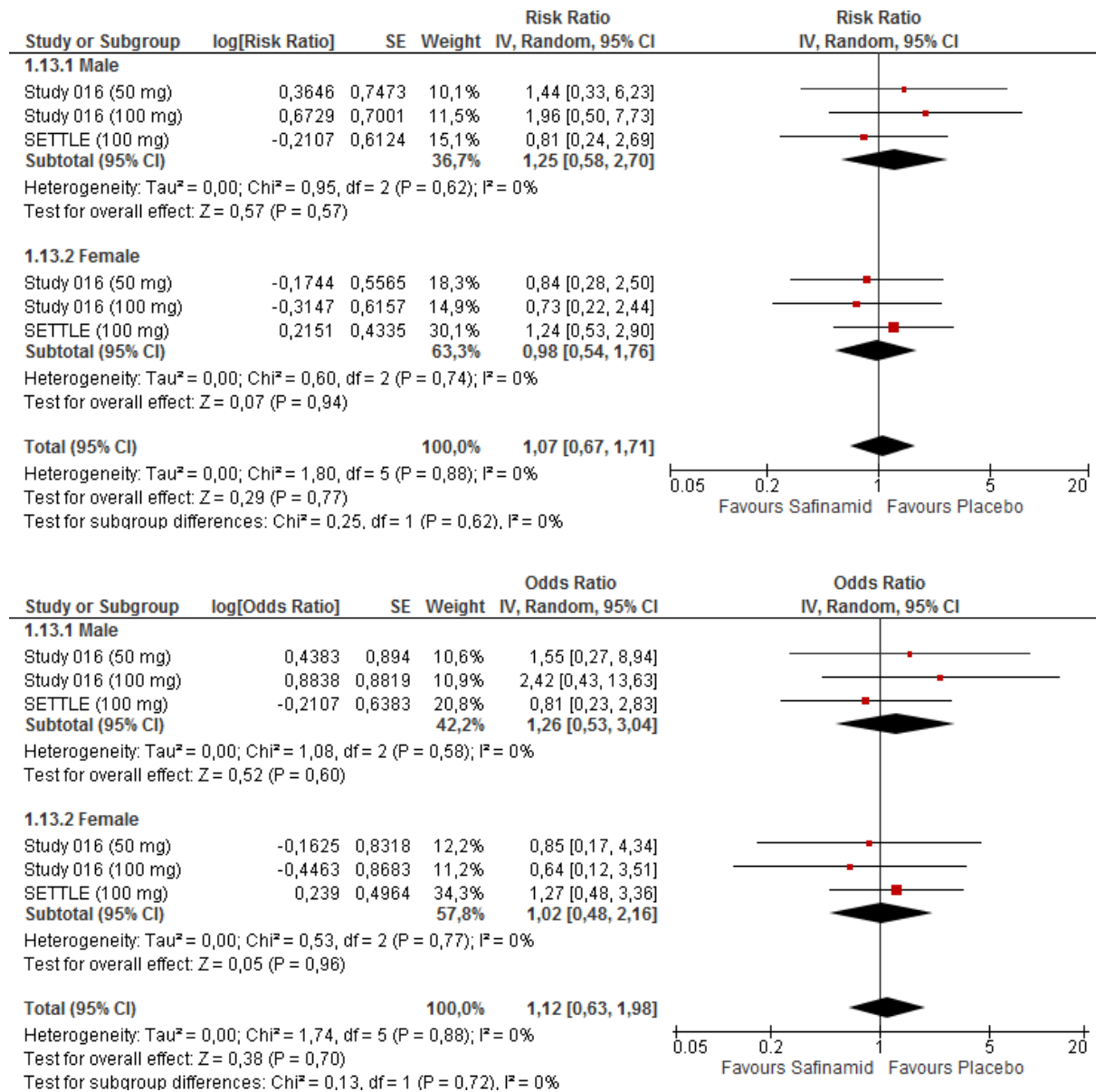


Abbildung 4-162: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.23.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	4 (2,8)	150	5 (3,3)	0,95 [0,32; 2,78]	0,94 [0,24; 3,62]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,9116	0,3828
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	1 (1,4)	1,25 [0,24; 6,59]	1,26 [0,16; 9,94]	0,02 [-0,03; 0,08]		
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	4 (3,7)	0,46 [0,09; 2,48]	0,35 [0,04; 3,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,9327	0,4398
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	1 (1,5)	0,80 [0,11; 6,10]	0,72 [0,06; 9,17]	0,00 [-0,04; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	2 (1,3)	150	5 (3,3)	0,78 [0,26; 2,32]	0,69 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,8191	0,0932
	≥65 Jahre	75	6 (8,0)	72	1 (1,4)	2,08 [0,63; 6,88]	2,86 [0,57; 14,44]	0,07 [-0,00; 0,13]		
Studie 018	<65 Jahre	116	3 (2,6)	108	4 (3,7)	1,20 [0,42; 3,40]	0,78 [0,12; 5,03]	n.b.	0,9442	0,4776
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	1 (1,5)	1,10 [0,22; 5,54]	1,09 [0,13; 9,18]	0,07 [-0,00; 0,13]		
SETTLE	<65 Jahre	160	9 (5,6)	157	7 (4,5)	1,32 [0,50;3,51]	1,34 [0,47;3,82]	0,01 [-0,04;0,06]	0,9316	0,5897
	≥65 Jahre	114	7 (6,1)	118	8 (6,8)	0,91 [0,35;2,38]	0,89 [0,31;2,55]	-0,01 [-0,07;0,06]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*



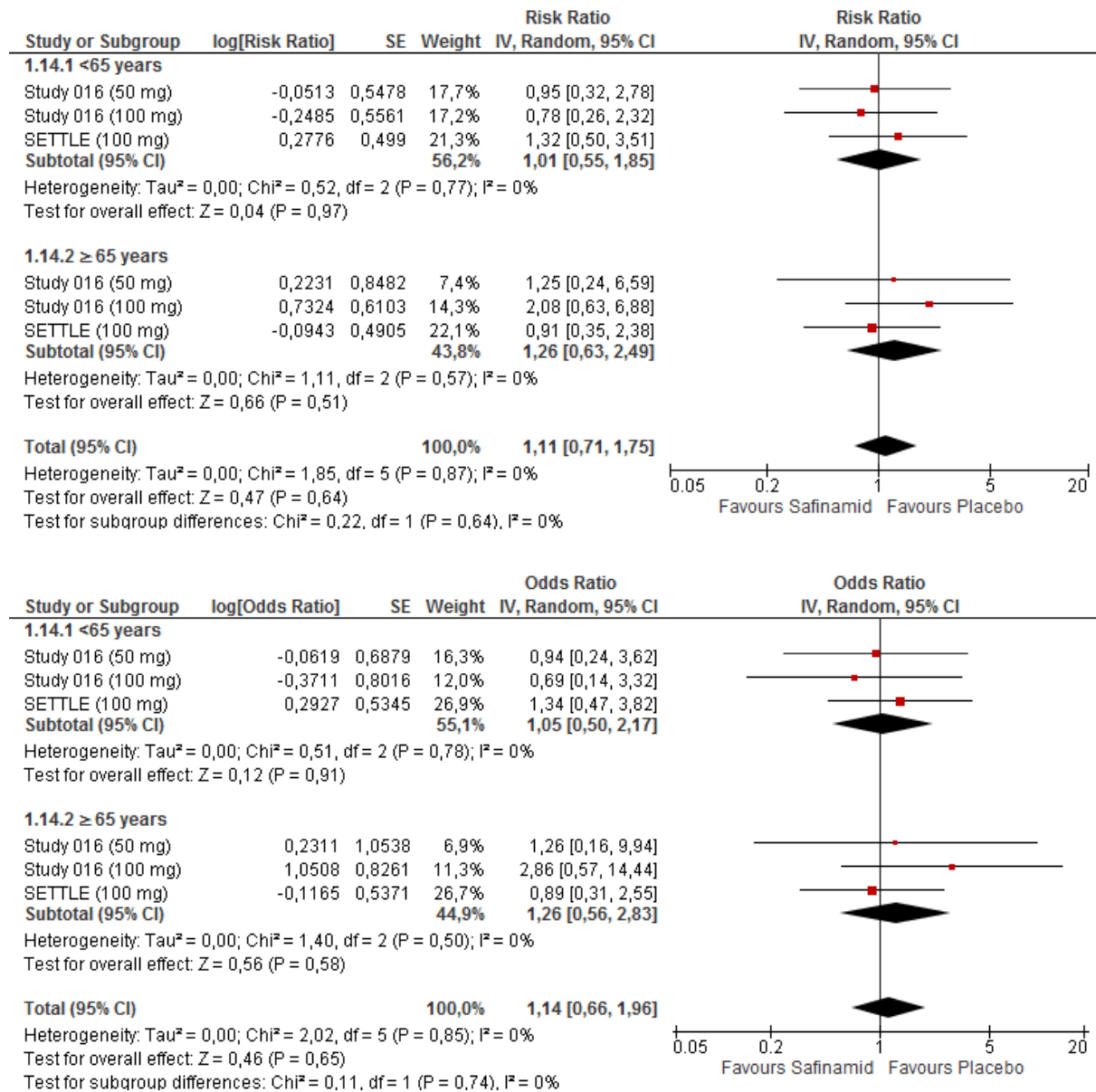


Abbildung 4-163: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.23.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsschwere, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	0 (0,0)	5,00 [0,29; 87,54]	9,00[0,22;362,48]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9396	0,9933
	H&Y>2	183	6 (3,3)	177	6 (3,4)	1,14 [0,46; 2,84]	1,19 [0,38; 3,75]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	1 (2,6)	1,00 [0,17; 5,98]	1,00 [0,04; 24,55]	0,00 [-0,07; 0,08]	0,9731	0,6427
	H&Y>2	155	1 (0,6)	136	4 (2,9)	0,47 [0,07; 3,14]	0,39 [0,04; 3,63]	-0,02 [-0,05; 0,01]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [0,02; 0,02]	0,9363	0,9948
	H&Y>2	175	7 (4,0)	177	6 (3,4)	0,96 [0,38; 2,46]	0,96 [0,29; 3,12]	0,01 [-0,03; 0,05]		
Studie 018	H&Y≤2	39	2 (5,1)	39	1 (2,6)	0,68 [0,10; 4,76]	0,73 [0,05; 10,81]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,9716	0,8833
	H&Y>2	141	3 (2,1)	136	4 (2,9)	0,86 [0,26; 2,89]	0,77 [0,16; 3,63]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
SETTLE	H&Y≤2	103	9 (8,7)	110	3 (2,7)	2,55 [0,75;8,66]	2,73 [0,75;10,02]	0,06 [-0,00;0,12]	0,7321	0,0435
	H&Y>2	171	7 (4,1)	165	12 (7,3)	0,64 [0,26;1,56]	0,61 [0,23;1,60]	-0,03 [-0,08;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als										

Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

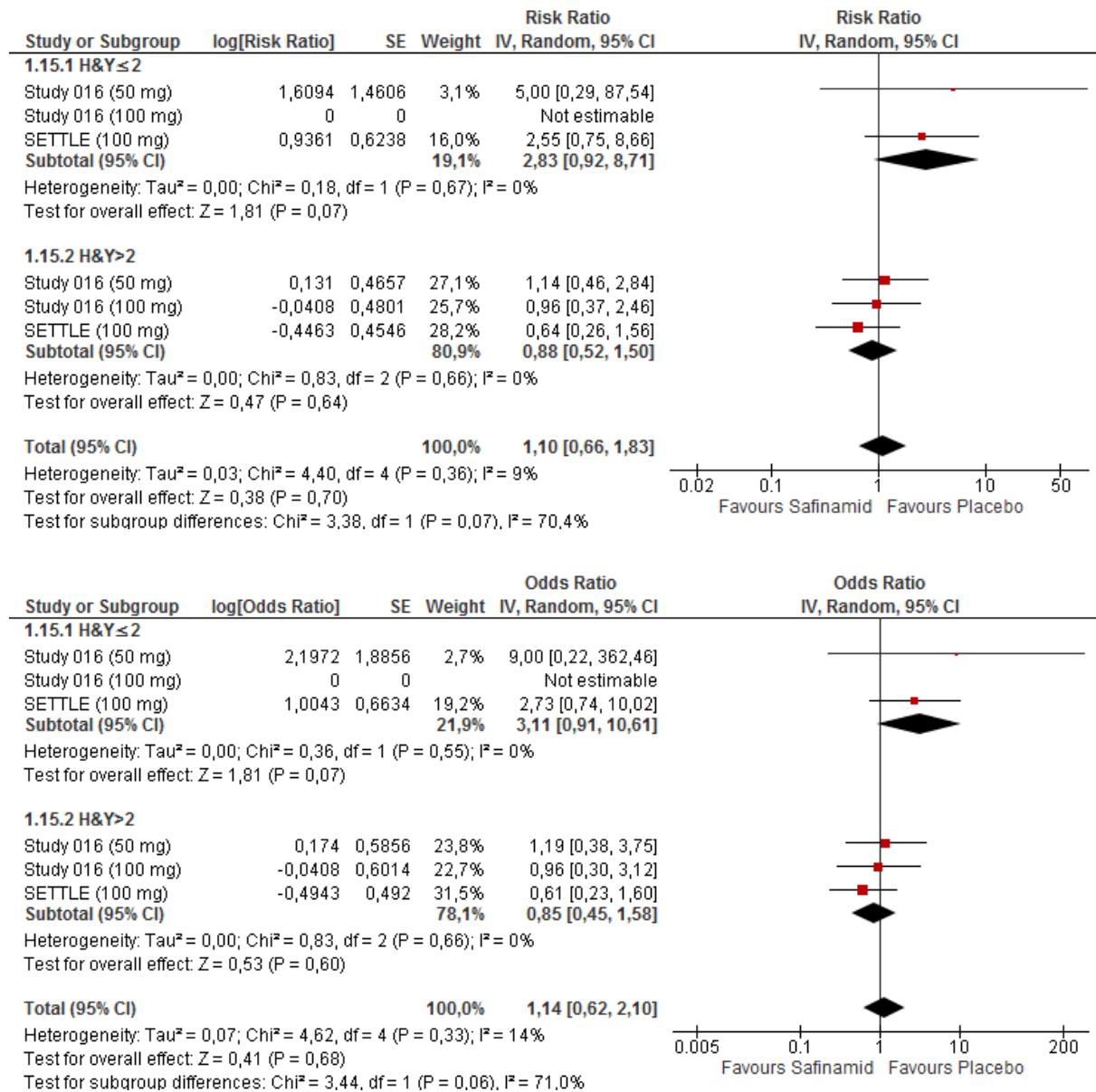


Abbildung 4-164: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.3.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	1 (2,4)	1,33 [0,18; 9,72]	1,43 [0,11; 19,39]	-0,00 [-0,07; 0,06]		
	Asiatisch	180	6 (3,3)	180	5 (2,8)	1,23 [0,46; 3,30]	1,32 [0,41; 4,25]	0,01 [-0,03; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
								0,9995	0,9757	
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	154	2 (1,3)	138	5 (3,6)	0,55 [0,15; 2,02]	0,45 [0,09; 2,23]	-0,02 [-0,06; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
								0,9663	n.b.	
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	2 (4,4)	42	1 (2,4)	1,00 [0,13; 7,87]	1,00 [0,08; 12,11]	0,02 [-0,06; 0,10]		
	Asiatisch	179	6 (3,4)	180	5 (2,8)	1,21 [0,45; 3,24]	1,29 [0,37; 4,54]	0,01 [-0,03; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
								0,9845	0,8723	
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Asiatisch	146	5 (3,4)	138	5 (3,6)	0,99 [0,32; 3,10]	0,98 [0,25; 3,86]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
								0,9957	n.b.	
SETTLE	Kaukasisch	183	14 (7,7)	188	12 (6,4)	1,20 [0,57; 2,52]	1,22 [0,55; 2,74]	0,01 [-0,04; 0,06]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	3 (3,5)	0,33 [0,04; 3,14]	0,33 [0,03; 3,19]	-0,02 [-0,07; 0,02]		

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

	Andere	3	1 (33,3)	2	0 (0,0)	2,25 [0,13;38,09]	3,00 [0,08;115,34]	0,33 [0,33;0,33]		
									0,7948	0,5643
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

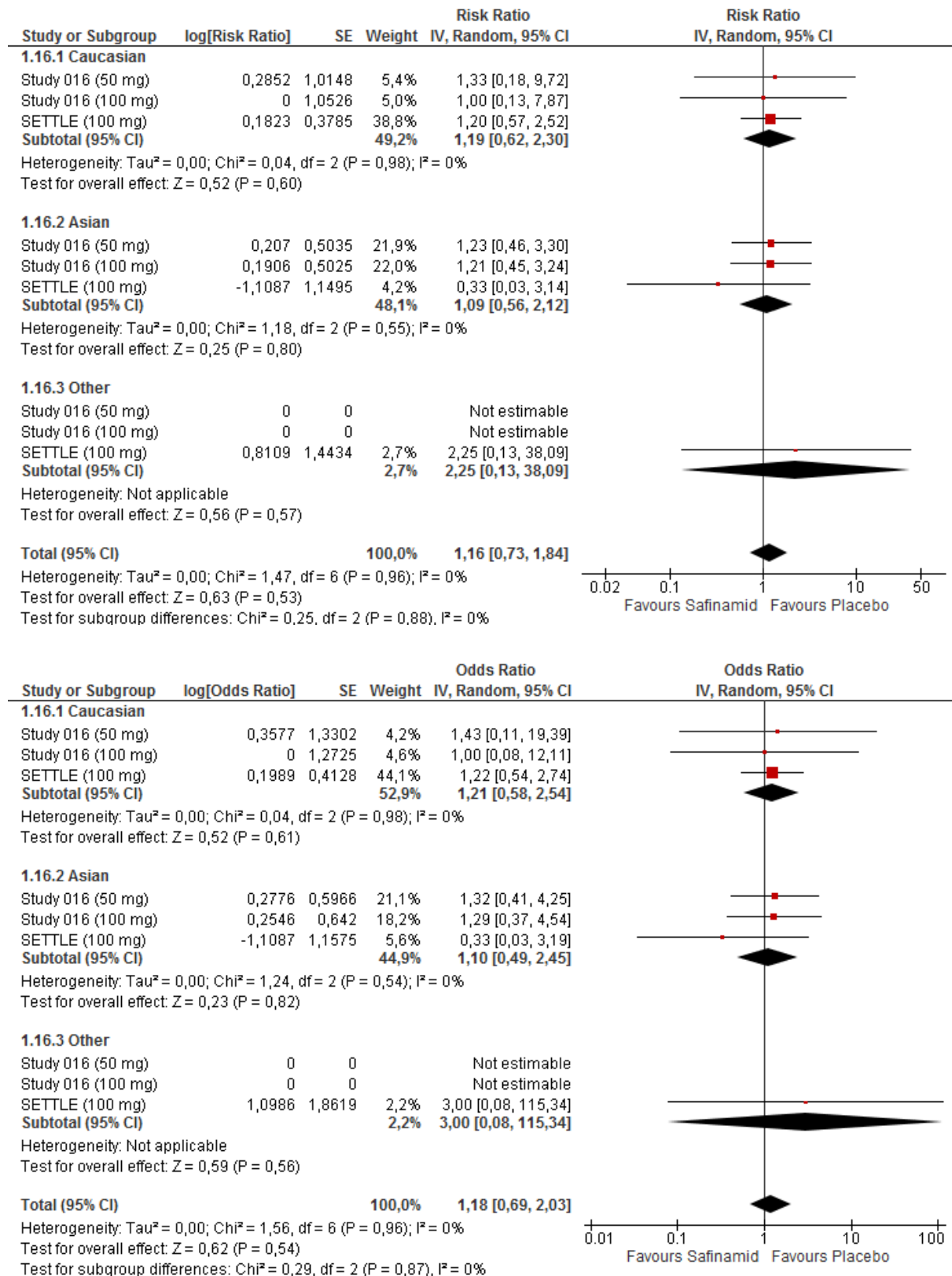


Abbildung 4-165: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.23.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Übelkeit**

Hinsichtlich Übelkeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie.

Für den Endpunkt Übelkeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).



**4.3.1.3.2.24 Obstipation – RCT****4.3.1.3.2.24.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	5 (3,2)	160	5 (3,1)	1,06 [0,40; 2,84]	1,08 [0,32; 3,59]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9290	0,9937
	Weiblich	66	2 (3,0)	62	0 (0,0)	2,40 [0,36; 15,97]	3,73 [0,22; 62,06]	0,03 [0,03; 0,03]		
Studie 018	Männlich	140	11 (7,9)	127	10 (7,9)	0,86 [0,40; 1,84]	0,80 [0,30; 2,11]	-0,00 [-0,06; 0,06]	0,9555	0,5204
	Weiblich	49	3 (6,1)	48	1 (2,1)	1,21 [0,18; 8,00]	1,50 [0,11; 20,47]	0,04 [-0,04; 0,12]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	4 (2,5)	160	5 (3,1)	0,96 [0,35; 2,62]	0,92 [0,27; 3,14]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,8880	0,9950
	Weiblich	61	3 (4,9)	62	0 (0,0)	3,45 [0,48; 25,01]	5,93 [0,42; 84,54]	0,05 [0,05; 0,05]		
Studie 018	Männlich	133	8 (6,0)	127	10 (7,9)	0,91 [0,43; 1,95]	0,81 [0,30; 2,17]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,8609	0,2209
	Weiblich	47	3 (6,4)	48	1 (2,1)	1,66 [0,43; 6,44]	2,06 [0,29; 14,43]	0,04 [-0,04; 0,12]		
SETTLE	Männlich	171	4 (2,3)	163	7 (4,3)	0,68 [0,19; 2,40]	0,66 [0,18; 2,45]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,8366	0,1589
	Weiblich	103	7 (6,8)	112	4 (3,6)	1,86 [0,57; 6,12]	1,95 [0,55; 6,99]	0,03 [-0,03; 0,09]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

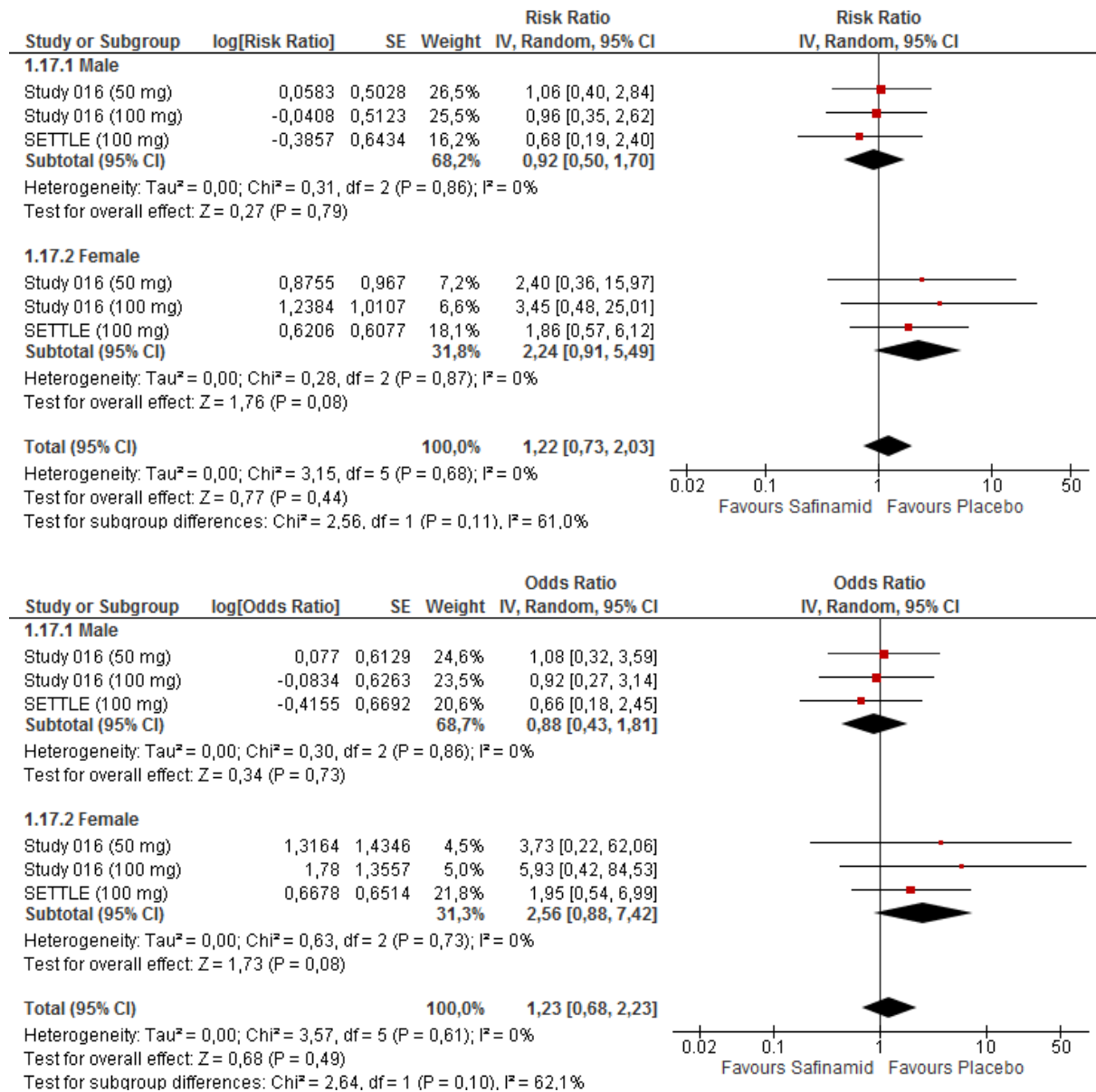


Abbildung 4-166: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	3 (2,1)	150	4 (2,7)	0,77 [0,26; 2,30]	0,72 [0,19; 2,75]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,8570	0,1878
	≥65 Jahre	78	4 (5,1)	72	1 (1,4)	1,85 [0,45; 7,67]	2,20 [0,37; 12,90]	0,04 [-0,02; 0,09]		
Studie 018	<65 Jahre	125	8 (6,4)	108	7 (6,5)	0,63 [0,22; 1,76]	0,53 [0,14; 1,95]	-0,00 [-0,06; 0,06]	0,8640	0,3114
	≥65 Jahre	64	6 (9,4)	67	4 (6,0)	1,37 [0,53; 3,50]	1,58 [0,43; 5,79]	0,03 [-0,06; 0,13]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	3 (2,0)	150	4 (2,7)	0,84 [0,24; 2,93]	0,77 [0,15; 3,87]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,8566	0,1737
	≥65 Jahre	75	4 (5,3)	72	1 (1,4)	2,09 [0,47; 9,30]	2,96 [0,37; 23,91]	0,04 [-0,02; 0,10]		
Studie 018	<65 Jahre	116	6 (5,2)	108	7 (6,5)	0,98 [0,39; 2,44]	0,87 [0,26; 2,88]	n.b.	0,9280	0,5774
	≥65 Jahre	64	5 (7,8)	67	4 (6,0)	1,14 [0,44; 2,93]	1,15 [0,31; 4,29]	0,04 [-0,02; 0,10]		
SETTLE	<65 Jahre	160	6 (3,8)	157	3 (1,9)	1,86 [0,51;6,81]	1,90 [0,50;7,29]	0,02 [-0,02;0,05]	0,8497	0,1753
	≥65 Jahre	114	5 (4,4)	118	8 (6,8)	0,66 [0,21;2,07]	0,62 [0,18;2,14]	-0,02 [-0,08;0,03]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

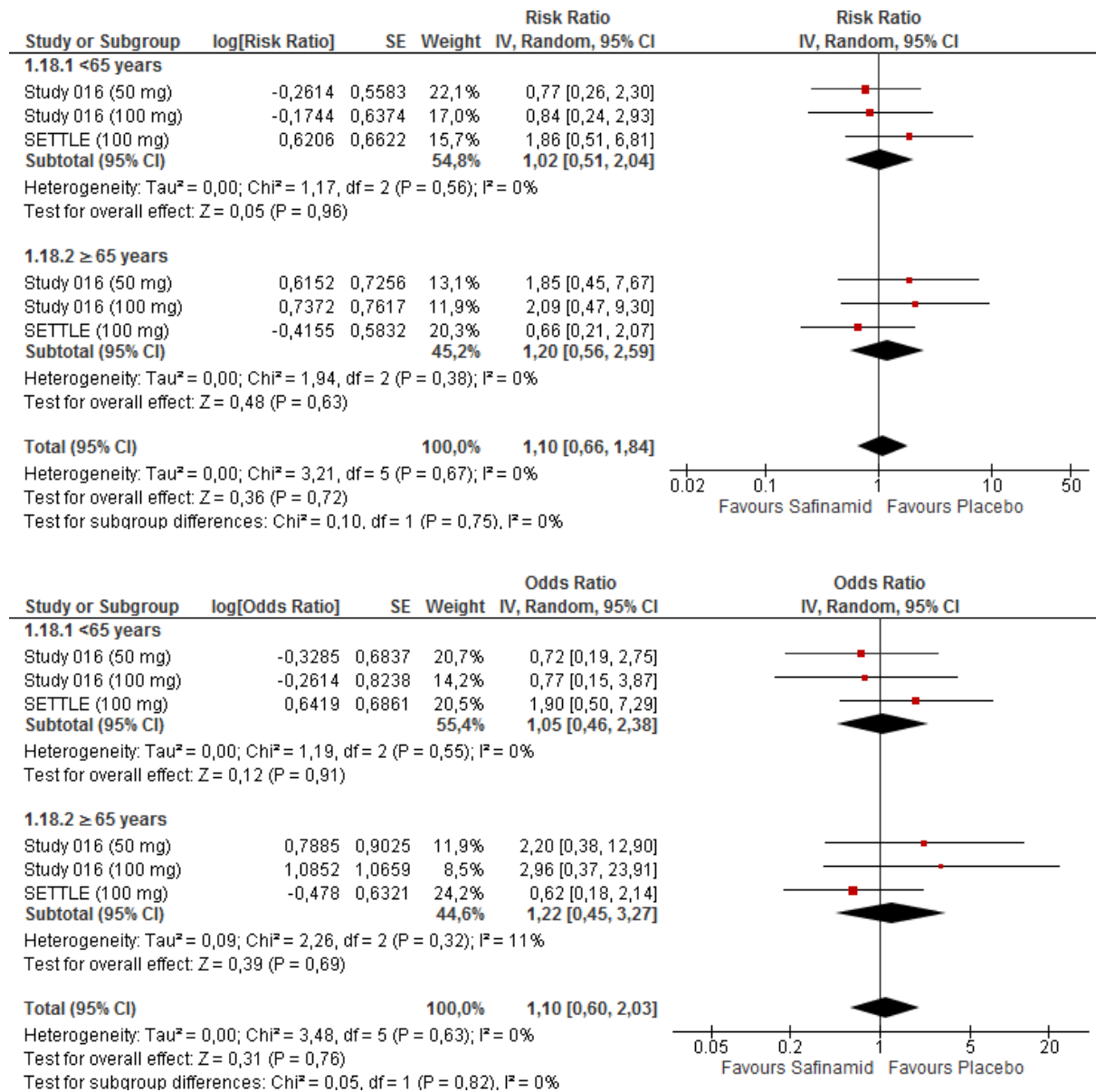


Abbildung 4-167: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	0 (0,0)	3,75 [0,20; 69,40]	5,40[0,15;188,83]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9386	0,9936
	H&Y>2	183	6 (3,3)	177	5 (2,8)	1,13 [0,43; 2,96]	1,19 [0,37; 3,83]	0,00 [-0,03; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	1 (2,6)	1,43 [0,22; 9,53]	1,46 [0,09; 24,34]	0,00 [-0,07; 0,08]	0,9791	0,9420
	H&Y>2	155	13 (8,4)	136	10 (7,4)	0,91 [0,44; 1,91]	0,87 [0,34; 2,18]	0,01 [-0,05; 0,07]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9951	0,9947
	H&Y>2	175	6 (3,4)	177	5 (2,8)	1,25 [0,52; 3,04]	1,24 [0,40; 3,84]	0,01 [-0,03; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	39	2 (5,1)	39	1 (2,6)	1,67 [0,26; 10,73]	2,09 [0,12; 37,20]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,9386	0,5270
	H&Y>2	141	9 (6,4)	136	10 (7,4)	0,94 [0,44; 1,99]	0,91 [0,35; 2,35]	-0,01 [-0,07; 0,05]		
SETTLE	H&Y≤2	103	5 (4,9)	110	3 (2,7)	1,69 [0,41;6,96]	1,72 [0,39;7,54]	0,02 [-0,03;0,07]	0,8975	0,3498
	H&Y>2	171	6 (3,5)	165	8 (4,8)	0,75 [0,26;2,21]	0,74 [0,24;2,30]	-0,01 [-0,06;0,03]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als										

Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



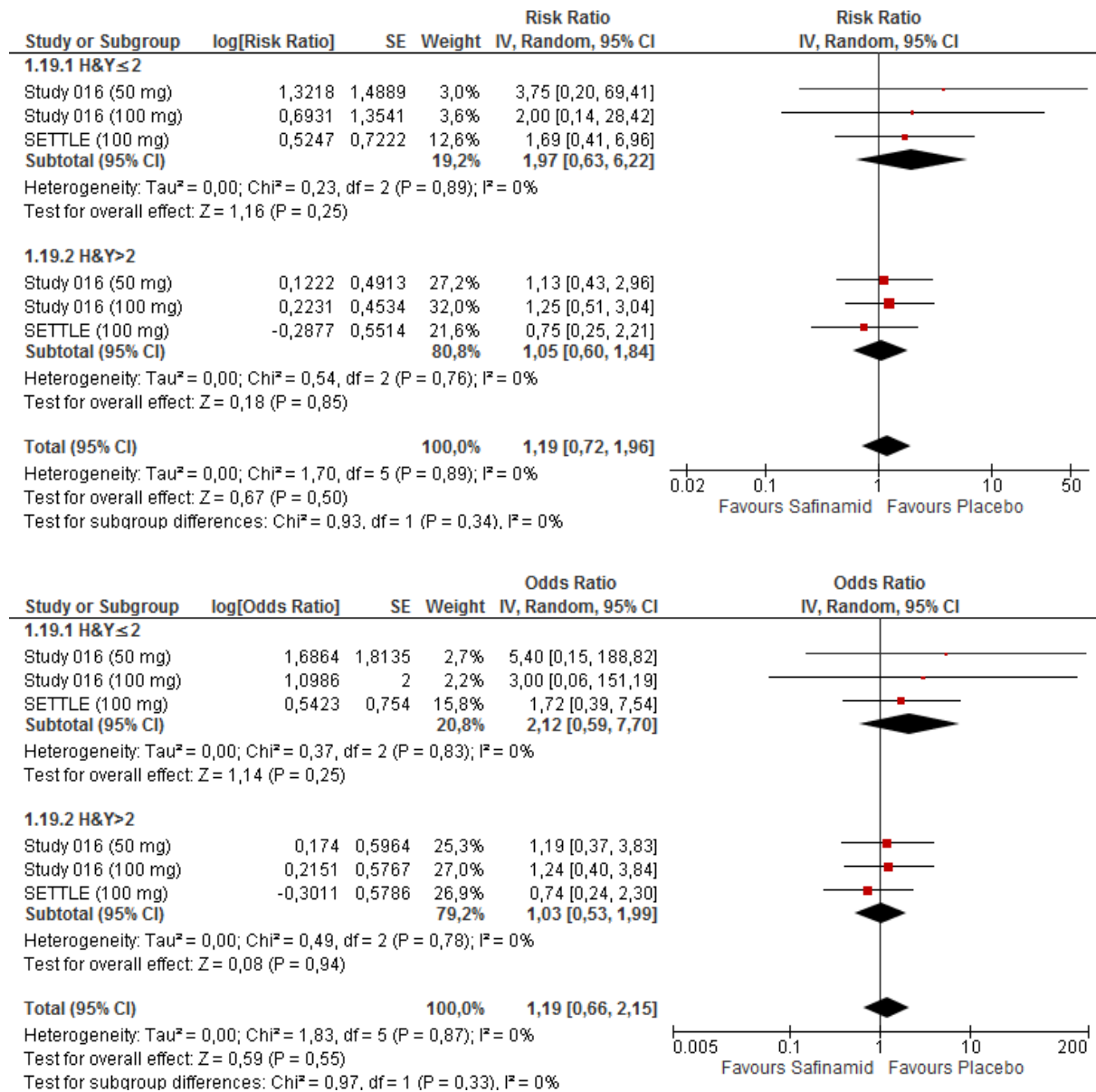


Abbildung 4-168: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

**4.3.1.3.2.4.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9729	n.b.
	Asiatisch	180	7 (3,9)	180	5 (2,8)	1,28 [0,50; 3,24]	1,35 [0,45; 4,02]	0,01 [-0,03; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9736	n.b.
	Asiatisch	154	14 (9,1)	138	11 (8,0)	0,88 [0,43; 1,80]	0,85 [0,35; 2,02]	0,01 [-0,05; 0,08]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	1 (2,2)	42	0 (0,0)	3,75 [0,20; 69,40]	5,40 [0,15; 188,83]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9451	0,9940
	Asiatisch	179	6 (3,4)	180	5 (2,8)	1,09 [0,42; 2,82]	1,08 [0,34; 3,40]	0,01 [-0,03; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9920	n.b.
	Asiatisch	146	11 (7,5)	138	11 (8,0)	1,02 [0,51; 2,07]	1,01 [0,42; 2,42]	-0,00 [-0,07; 0,06]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	6 (3,3)	188	6 (3,2)	1,05 [0,32; 3,39]	1,04 [0,30; 3,54]	0,00 [-0,04; 0,04]		
	Asiatisch	88	5 (5,7)	85	5 (5,9)	1,00 [0,30; 3,33]	1,00 [0,28; 3,59]	-0,00 [-0,07; 0,07]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9993	0,9991
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

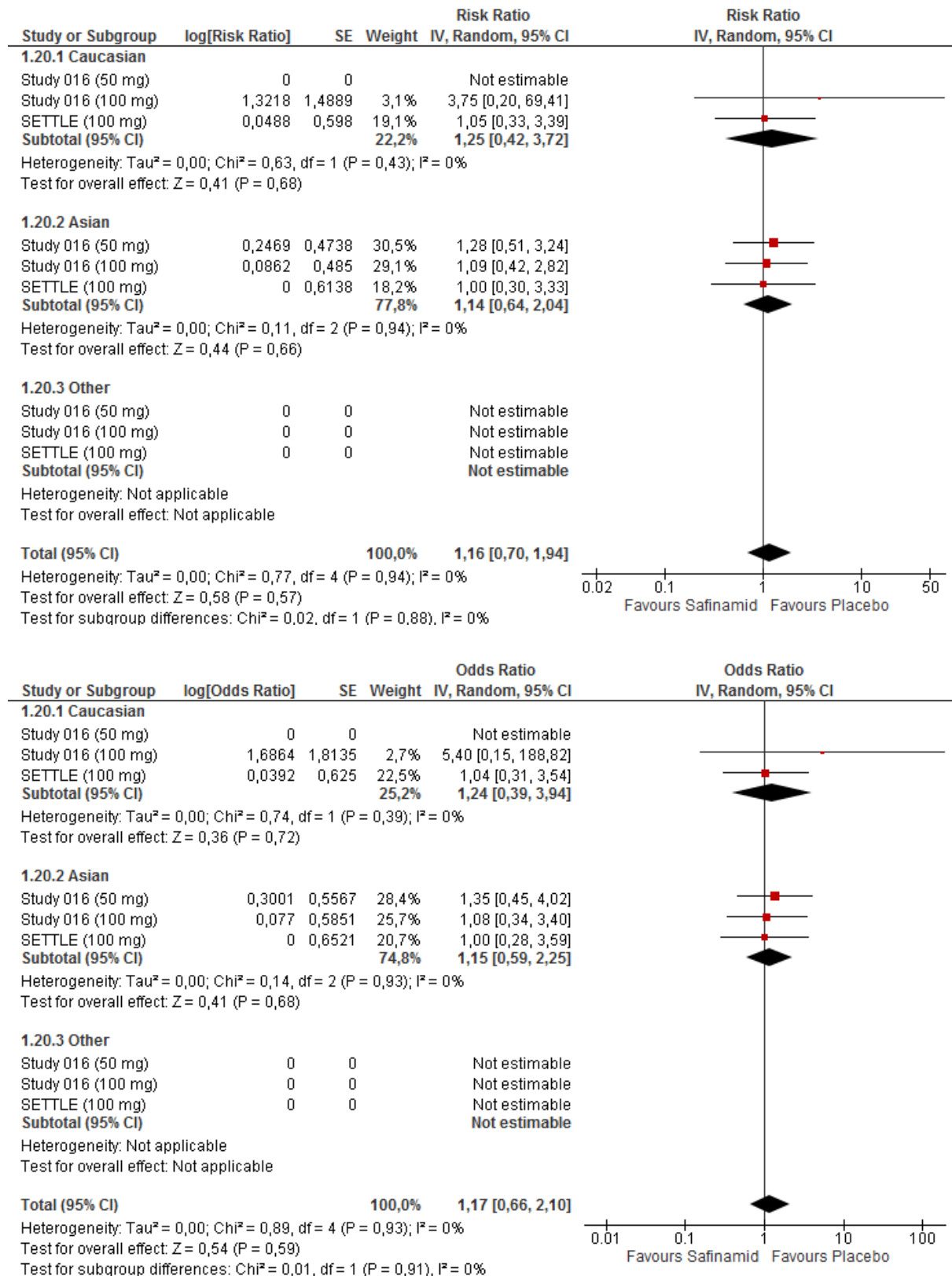


Abbildung 4-169: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.24.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Obstipation**

Hinsichtlich Obstipation zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Obstipation wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.25 Psychiatrische Erkrankungen – RCT**

**4.3.1.3.2.25.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	10 (6,4)	160	14 (8,8)	0,79 [0,43; 1,47]	0,70 [0,31; 1,60]	-0,02 [-0,08; 0,03]		
	Weiblich	66	6 (9,1)	62	10 (16,1)	1,08 [0,43; 2,72]	1,06 [0,27; 4,16]	-0,07 [-0,19; 0,04]		
									0,9839	0,8364
Studie 018	Männlich	140	27 (19,3)	127	19 (15,0)	0,99 [0,66; 1,50]	1,32 [0,64; 2,74]	0,04 [-0,05; 0,13]		
	Weiblich	49	8 (16,3)	48	12 (25,0)	0,68 [0,41; 1,13]	0,39 [0,09; 1,63]	-0,09 [-0,25; 0,07]		
									0,6790	0,0985
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	14 (8,6)	160	14 (8,8)	0,92 [0,49; 1,72]	0,91 [0,41; 2,01]	-0,00 [-0,06; 0,06]		
	Weiblich	61	6 (9,8)	62	10 (16,1)	0,74 [0,36; 1,51]	0,67 [0,21; 2,12]	-0,06 [-0,18; 0,06]		
									0,8644	0,4838
Studie 018	Männlich	133	16 (12,0)	127	19 (15,0)	0,97 [0,58; 1,60]	0,85 [0,41; 1,76]	-0,03 [-0,11; 0,05]		
	Weiblich	47	8 (17,0)	48	12 (25,0)	0,66 [0,29; 1,51]	0,49 [0,14; 1,69]	-0,08 [-0,24; 0,08]		
									0,7969	0,3294
SETTLE	Männlich	171	23 (13,5)	163	19 (11,7)	0,93 [0,51; 1,69]	0,98 [0,48; 1,99]	0,02 [-0,05; 0,09]		
	Weiblich	103	15 (14,6)	112	12 (10,7)	1,28 [0,63; 2,60]	1,38 [0,60; 3,16]	0,04 [-0,05; 0,13]		
									0,9241	0,6914
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

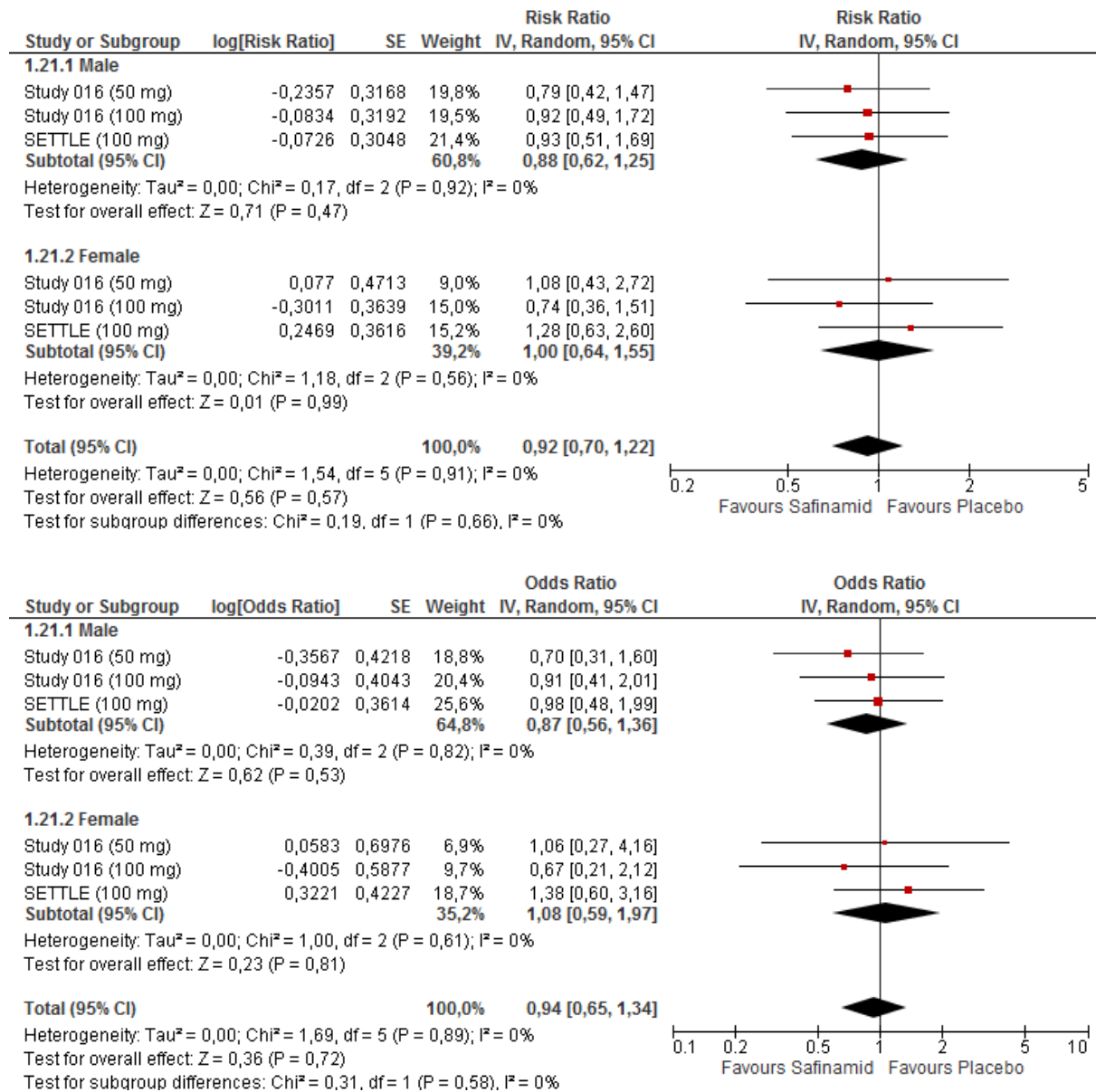


Abbildung 4-170: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.25.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	10 (6,9)	150	19 (12,7)	0,67 [0,38; 1,17]	0,57 [0,26; 1,25]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,7849	0,1970
	≥65 Jahre	78	6 (7,7)	72	5 (6,9)	1,11 [0,44; 2,79]	1,12 [0,32; 3,94]	0,01 [-0,08; 0,09]		
Studie 018	<65 Jahre	125	23 (18,4)	108	19 (17,6)	0,98 [0,56; 1,70]	0,98 [0,44; 2,18]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,9889	0,9619
	≥65 Jahre	64	12 (18,8)	67	12 (17,9)	1,16 [0,62; 2,16]	1,15 [0,39; 3,37]	0,01 [-0,12; 0,14]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	14 (9,4)	150	19 (12,7)	0,90 [0,53; 1,54]	0,90 [0,42; 1,94]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,9993	0,9611
	≥65 Jahre	75	6 (8,0)	72	5 (6,9)	1,15 [0,44; 3,03]	1,20 [0,31; 4,60]	0,01 [-0,07; 0,10]		
Studie 018	<65 Jahre	116	14 (12,1)	108	19 (17,6)	0,70 [0,39; 1,23]	0,62 [0,26; 1,47]	n.b.	0,9700	0,7869
	≥65 Jahre	64	10 (15,6)	67	12 (17,9)	0,82 [0,41; 1,63]	0,77 [0,28; 2,12]	0,01 [-0,07; 0,10]		
SETTLE	<65 Jahre	160	23 (14,4)	157	13 (8,3)	1,65 [0,88; 3,09]	1,88 [0,89; 3,95]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,7198	0,1148
	≥65 Jahre	114	15 (13,2)	118	18 (15,3)	0,87 [0,46; 1,64]	0,84 [0,39; 1,78]	-0,02 [-0,11; 0,07]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

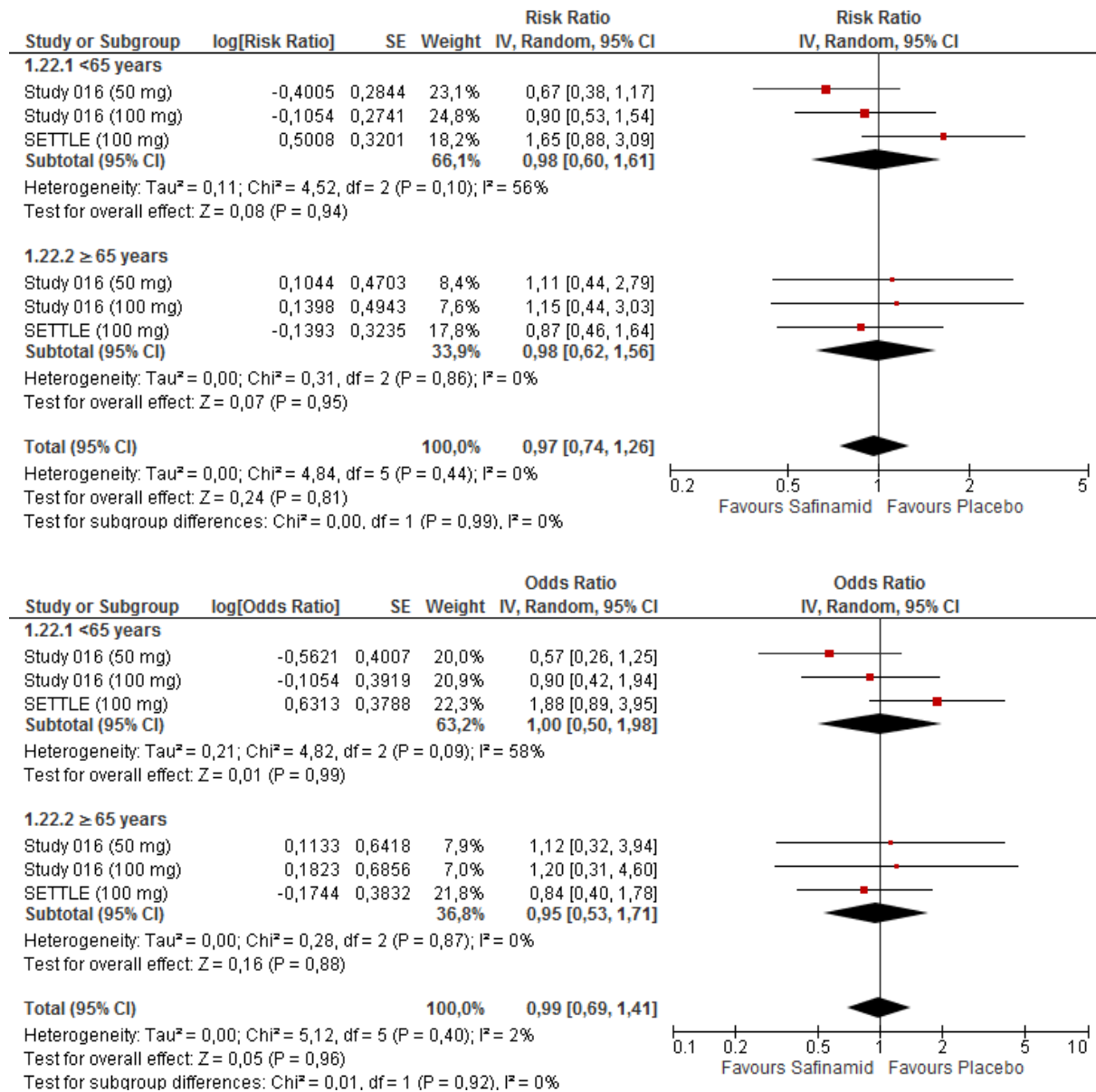


Abbildung 4-171: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.25.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-235: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	2 (5,0)	45	1 (2,2)	2,18 [0,44; 10,76]	2,84 [0,31; 25,89]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,8867	0,3932
	H&Y>2	183	14 (7,7)	177	23 (13,0)	0,92 [0,58; 1,46]	0,69 [0,33; 1,45]	-0,05 [-0,12; 0,01]		
Studie 018	H&Y≤2	34	4 (11,8)	39	3 (7,7)	1,06 [0,27; 4,11]	1,04 [0,18; 5,96]	0,04 [-0,10; 0,18]	0,9304	0,9331
	H&Y>2	155	31 (20,0)	136	28 (20,6)	0,98 [0,63; 1,53]	0,98 [0,50; 1,92]	-0,01 [-0,10; 0,09]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	5 (10,2)	45	1 (2,2)	1,58 [0,45; 5,57]	1,79 [0,35; 9,08]	0,08 [-0,02; 0,17]	0,7447	0,1019
	H&Y>2	175	15 (8,6)	177	23 (13,0)	0,70 [0,41; 1,20]	0,63 [0,31; 1,29]	-0,04 [-0,11; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	39	5 (12,8)	39	3 (7,7)	1,11 [0,35; 3,50]	1,04 [0,24; 4,62]	0,05 [-0,08; 0,19]	0,8789	0,5635
	H&Y>2	141	19 (13,5)	136	28 (20,6)	0,69 [0,42; 1,16]	0,58 [0,28; 1,20]	-0,07 [-0,16; 0,02]		
SETTLE	H&Y≤2	103	18 (17,5)	110	10 (9,1)	1,68 [0,82; 3,47]	1,90 [0,81; 4,46]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,7314	0,1668
	H&Y>2	171	20 (11,7)	165	21 (12,7)	0,95 [0,53; 1,67]	0,94 [0,48; 1,84]	-0,01 [-0,08; 0,06]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

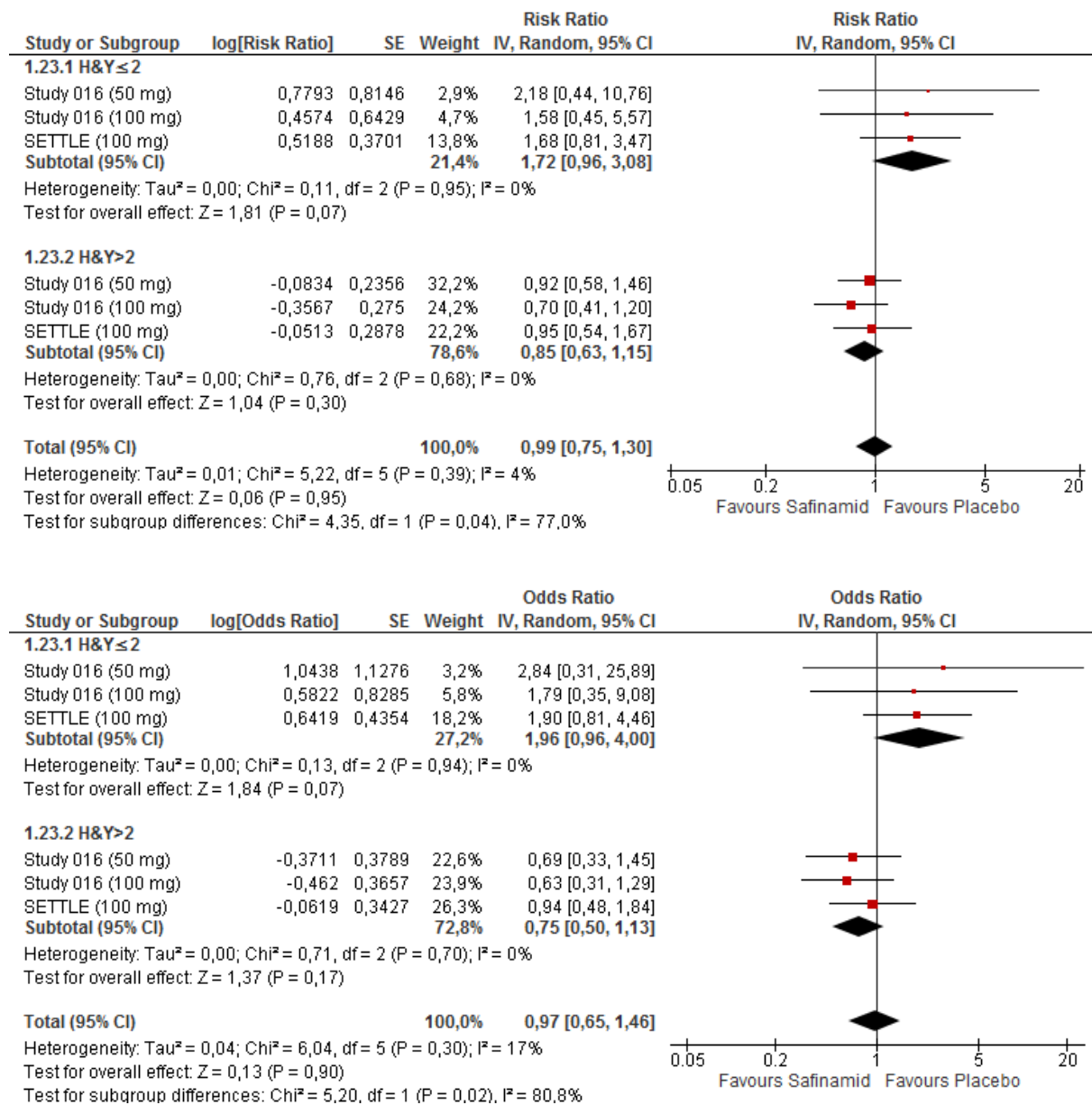


Abbildung 4-172: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.25.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	5 (11,6)	42	2 (4,8)	1,72 [0,53; 5,55]	2,01 [0,47; 8,56]	0,07 [-0,05; 0,18]	0,6823	0,0499
	Asiatisch	180	11 (6,1)	180	22 (12,2)	0,63 [0,35; 1,12]	0,53 [0,25; 1,15]	-0,06 [-0,12; -0,00]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	4 (11,4)	37	5 (13,5)	0,87 [0,31; 2,43]	0,76 [0,17; 3,42]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,8722	0,5129
	Asiatisch	154	31 (20,1)	138	26 (18,8)	1,03 [0,70; 1,54]	1,05 [0,54; 2,02]	0,01 [-0,08; 0,10]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	7 (15,6)	42	2 (4,8)	2,06 [0,67; 6,30]	2,70 [0,65; 11,30]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,5996	0,0226
	Asiatisch	179	13 (7,3)	180	22 (12,2)	0,64 [0,37; 1,11]	0,56 [0,27; 1,15]	-0,05 [-0,11; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	5 (14,7)	37	5 (13,5)	1,07 [0,41; 2,77]	1,01 [0,24; 4,18]	0,01 [-0,15; 0,17]	0,8697	0,4606
	Asiatisch	146	19 (13,0)	138	26 (18,8)	0,73 [0,45; 1,17]	0,59 [0,29; 1,21]	-0,06 [-0,14; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	31 (16,9)	188	27 (14,4)	1,17 [0,73; 1,88]	1,22 [0,69; 2,16]	0,03 [-0,05; 0,10]		

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

	Asiatisch	88	7 (8,0)	85	4 (4,7)	1,75 [0,53;5,76]	1,82 [0,51;6,46]	0,03 [-0,04;0,10]		
	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9825	0,8568
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*



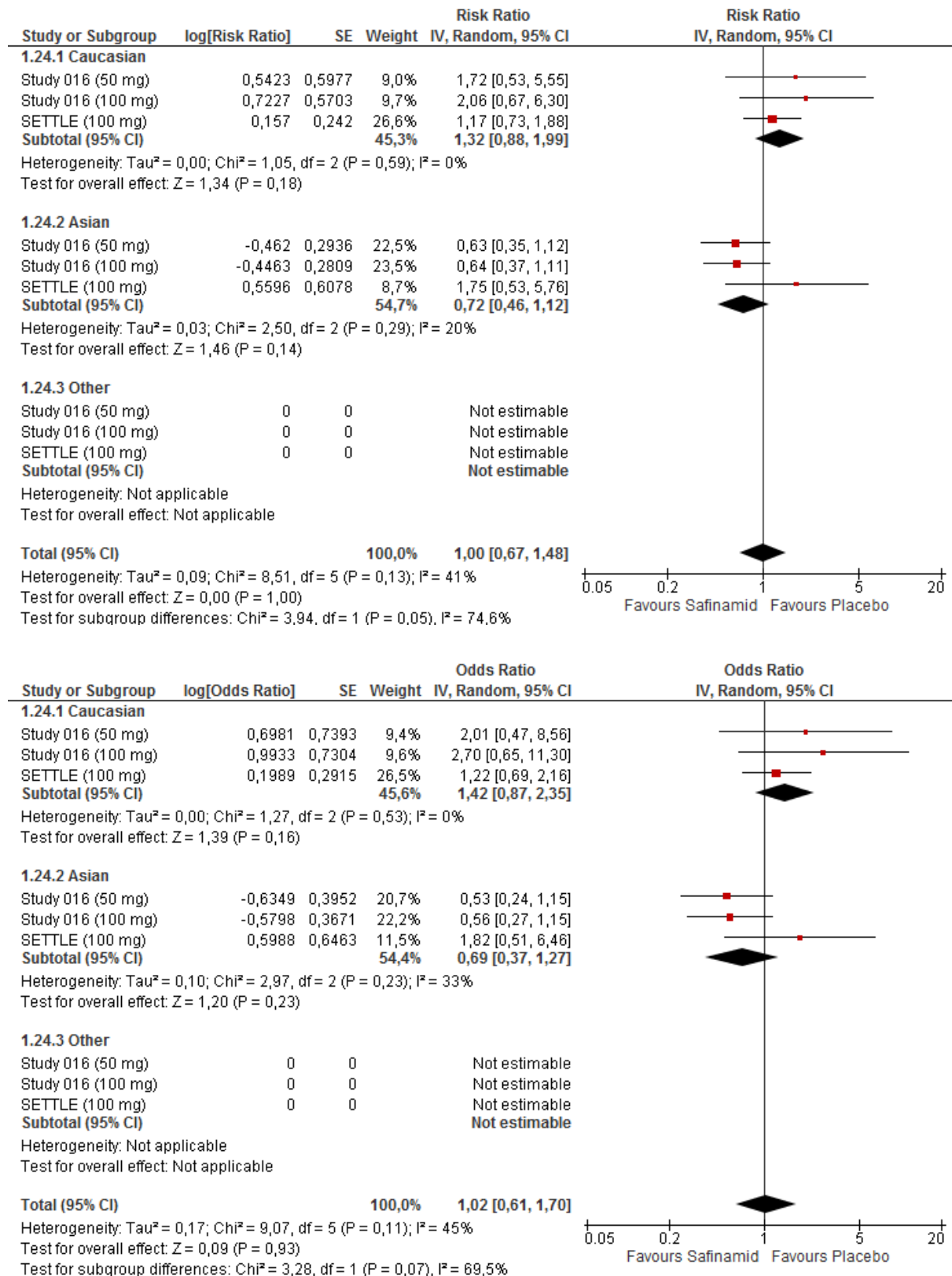


Abbildung 4-173: Meta-Analyse für Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.25.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen**

Hinsichtlich Psychiatrische Erkrankungen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppen Krankheitsschwere und Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \leq 0,5$  als Beleg auf eine Interaktion bzw. Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.26 Depression – RCT****4.3.1.3.2.26.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-237: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	2 (1,3)	160	8 (5,0)	0,52 [0,21; 1,31]	0,43 [0,14; 1,33]	-0,04 [-0,08; 0,00]	0,9506	0,9930
	Weiblich	66	0 (0,0)	62	4 (6,5)	0,25 [0,04; 1,63]	0,09 [0,01; 1,53]	-0,06 [-0,06; -0,06]		
Studie 018	Männlich	140	3 (2,1)	127	8 (6,3)	0,50 [0,22; 1,14]	0,46 [0,15; 1,44]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,8846	0,5019
	Weiblich	49	1 (2,0)	48	6 (12,5)	0,45 [0,11; 1,77]	0,32 [0,05; 2,09]	-0,10 [-0,21; -0,00]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	4 (2,5)	160	8 (5,0)	0,67 [0,28; 1,61]	0,63 [0,22; 1,79]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,8604	0,9941
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	4 (6,5)	0,28 [0,06; 1,34]	0,14 [0,01; 1,29]	-0,06 [-0,06; -0,06]		
Studie 018	Männlich	133	1 (0,8)	127	8 (6,3)	0,43 [0,17; 1,10]	0,32 [0,10; 1,10]	-0,06 [-0,10; -0,01]	0,8869	0,9966
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	6 (12,5)	0,31 [0,09; 1,14]	0,16 [0,03; 1,02]	-0,08 [-0,19; 0,03]		
SETTLE	Männlich	171	2 (1,2)	163	3 (1,8)	0,57 [0,10; 3,32]	0,56 [0,09; 3,47]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9075	0,9919
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	0 (0,0)	3,28 [0,35; 30,37]	3,45 [0,35; 34,52]	0,02 [0,02; 0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

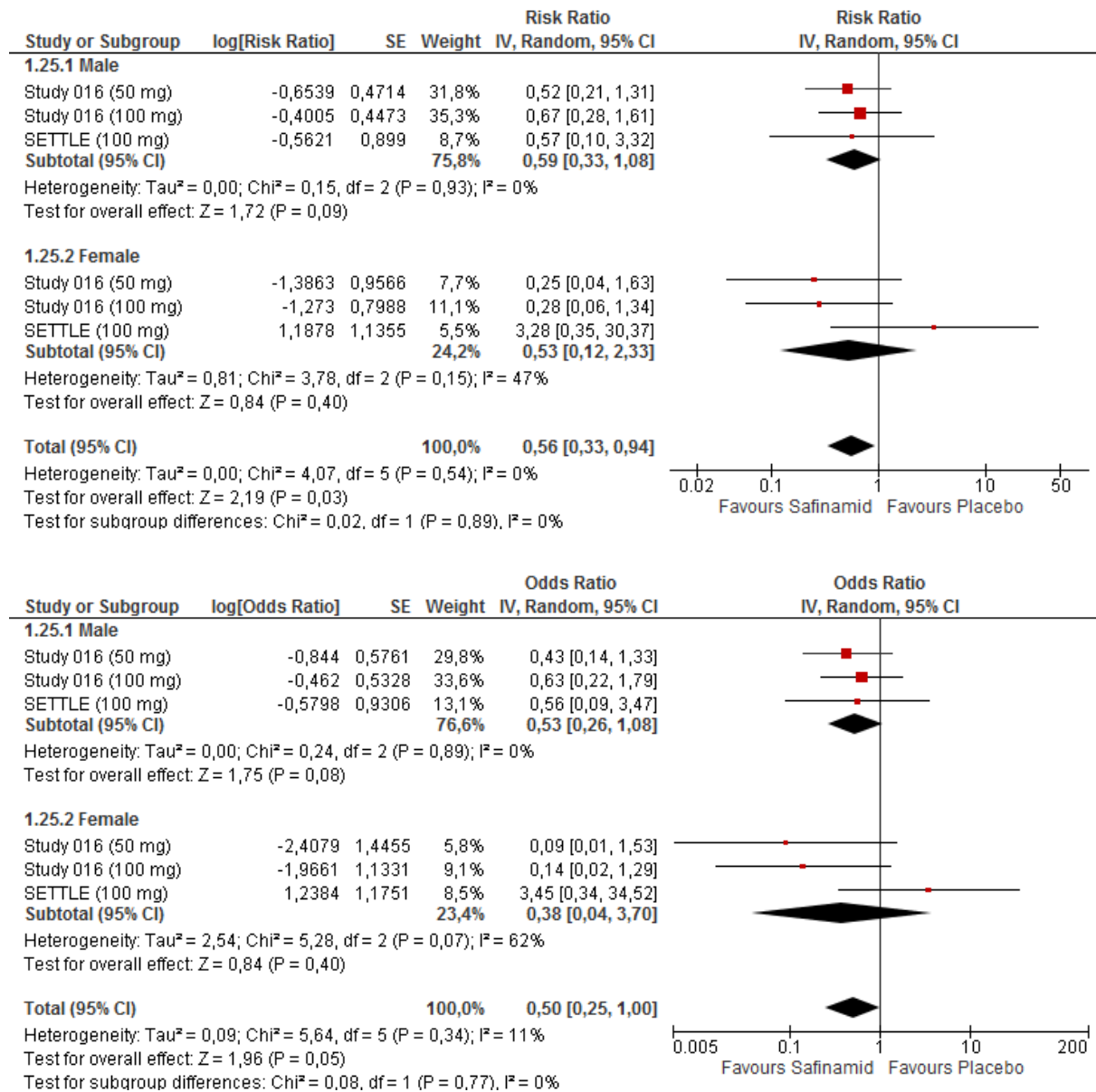


Abbildung 4-174: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.26.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	10 (6,7)	0,36 [0,14; 0,91]	0,24 [0,07; 0,80]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,8522	0,2368
	≥65 Jahre	78	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,66 [0,14; 3,15]	0,58 [0,06; 5,49]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	125	2 (1,6)	108	10 (9,3)	0,39 [0,15; 0,99]	0,28 [0,08; 0,93]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,8594	0,2253
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	4 (6,0)	0,84 [0,26; 2,73]	0,72 [0,12; 4,27]	-0,03 [-0,10; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	3 (2,0)	150	10 (6,7)	0,51 [0,20; 1,27]	0,37 [0,11; 1,26]	-0,05 [-0,09; -0,00]	0,9049	0,6369
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	2 (2,8)	1,52 [0,22; 10,55]	1,56 [0,09; 26,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	116	2 (1,7)	108	10 (9,3)	0,39 [0,15; 1,03]	0,27 [0,08; 0,96]	n.b.	0,9182	0,7516
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	4 (6,0)	0,67 [0,17; 2,53]	0,46 [0,06; 3,48]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
SETTLE	<65 Jahre	160	2 (1,3)	157	2 (1,3)	1,04 [0,15; 7,10]	1,04 [0,14; 7,64]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9694	0,6357
	≥65 Jahre	114	2 (1,8)	118	1 (0,8)	1,82 [0,23; 14,35]	1,85 [0,22; 15,57]	0,01 [-0,02; 0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

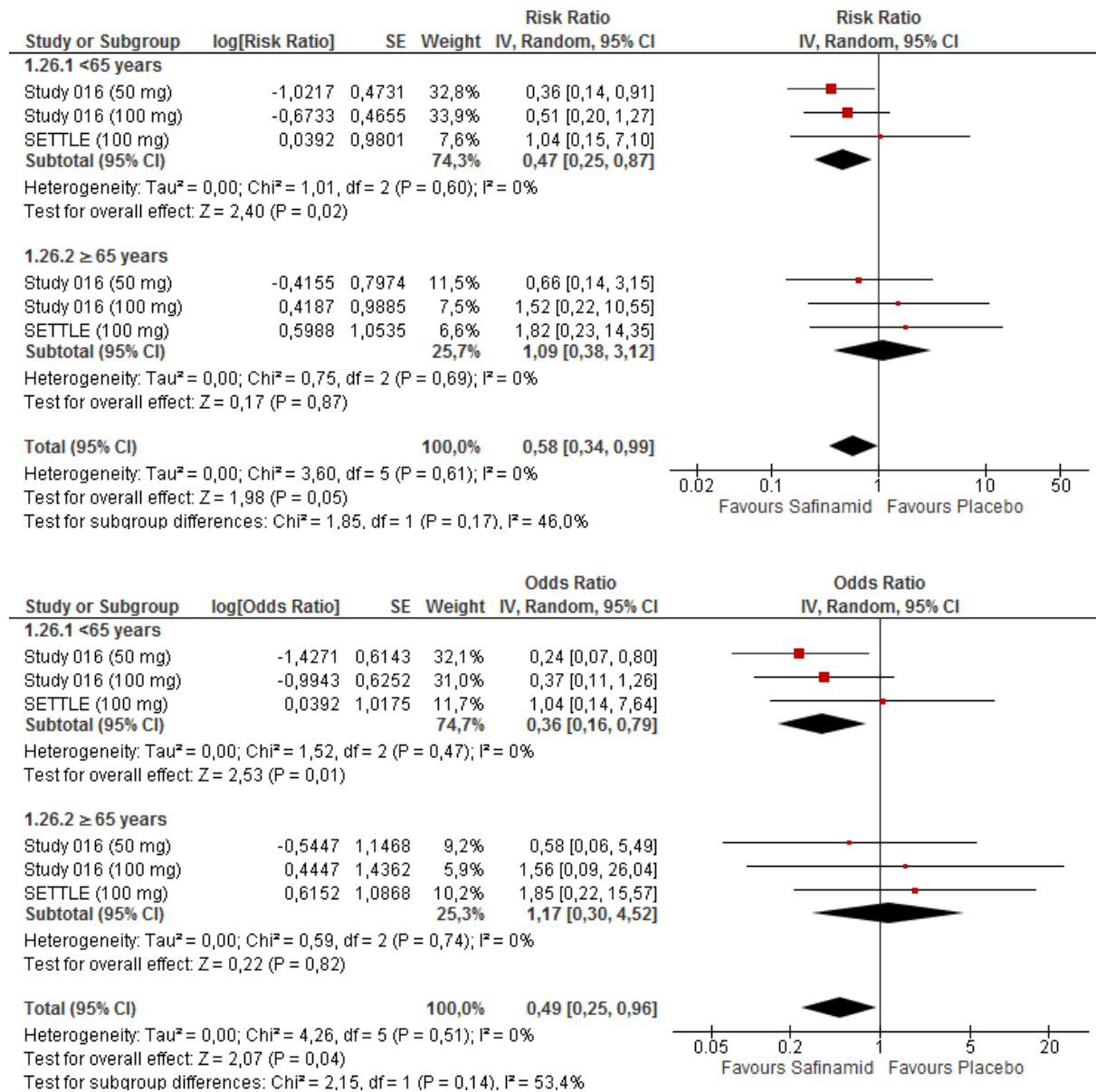


Abbildung 4-175: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.26.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-239: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	0 (0,0)	5,00 [0,29; 87,54]	9,00[0,22;362,48]	0,03 [0,03; 0,03]	0,8307	0,9937
	H&Y>2	183	1 (0,5)	177	12 (6,8)	0,40 [0,16; 0,99]	0,30 [0,10; 0,92]	-0,06 [-0,10; -0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	1 (2,6)	0,67 [0,04; 11,94]	0,60 [0,02; 20,98]	-0,03 [-0,03; -0,03]	0,9724	0,9929
	H&Y>2	155	4 (2,6)	136	13 (9,6)	0,52 [0,23; 1,20]	0,42 [0,14; 1,21]	-0,07 [-0,13; -0,01]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	2,25 [0,13; 38,09]	3,00[0,08;115,34]	0,02 [0,02; 0,02]	0,8335	0,9937
	H&Y>2	175	3 (1,7)	177	12 (6,8)	0,44 [0,18; 1,04]	0,34 [0,12; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]		
Studie 018	H&Y≤2	39	2 (5,1)	39	1 (2,6)	1,21 [0,17; 8,52]	1,24 [0,09; 17,26]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,8017	0,0720
	H&Y>2	141	1 (0,7)	136	13 (9,6)	0,29 [0,12; 0,75]	0,20 [0,06; 0,65]	-0,09 [-0,14; -0,04]		
SETTLE	H&Y≤2	103	0 (0,0)	110	1 (0,9)	0,31 [0,01;7,39]	0,30 [0,01;7,63]	-0,01 [-0,01;-0,01]	0,9306	0,9932
	H&Y>2	171	4 (2,3)	165	2 (1,2)	1,73 [0,37;8,03]	1,77 [0,36;8,66]	0,01 [-0,02;0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

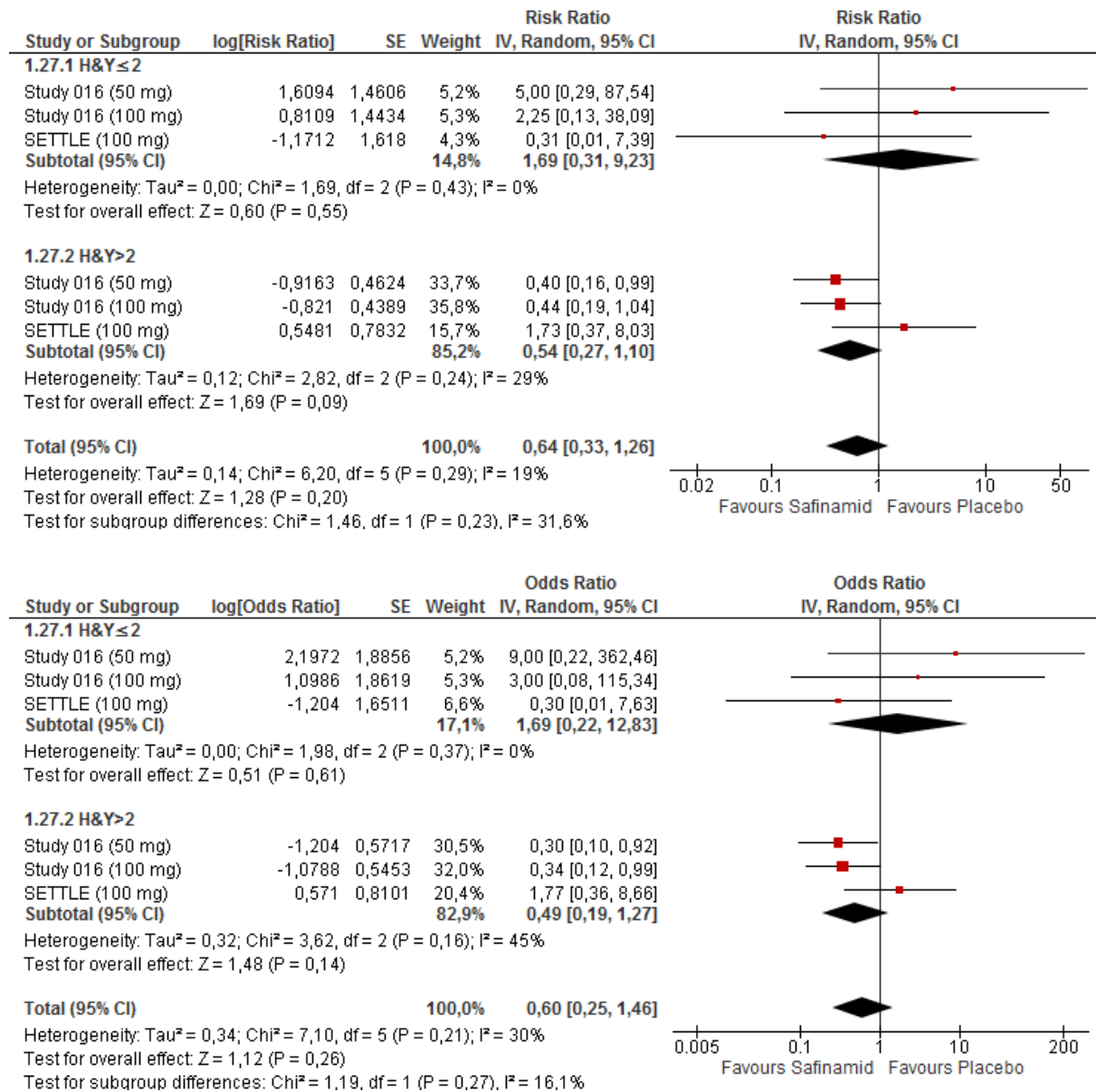


Abbildung 4-176: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.6.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-240: Ergebnisse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	1 (2,4)	0,28 [0,01; 5,43]	0,21 [0,01; 6,82]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9481	0,9946
	Asiatisch	180	2 (1,1)	180	11 (6,1)	0,44 [0,18; 1,12]	0,36 [0,12; 1,07]	-0,05 [-0,09; -0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0,33 [0,04; 2,83]	0,28 [0,03; 3,12]	-0,05 [-0,05; -0,05]	0,9784	0,9920
	Asiatisch	154	4 (2,6)	138	12 (8,7)	0,52 [0,22; 1,20]	0,41 [0,14; 1,18]	-0,06 [-0,11; -0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	1 (2,4)	0,28 [0,01; 5,43]	0,21 [0,01; 6,82]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9663	0,9944
	Asiatisch	179	4 (2,2)	180	11 (6,1)	0,51 [0,21; 1,24]	0,44 [0,15; 1,24]	-0,04 [-0,08; 0,00]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	1 (2,9)	37	2 (5,4)	0,58 [0,08; 4,22]	0,55 [0,06; 5,08]	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,9301	0,4100
	Asiatisch	146	2 (1,4)	138	12 (8,7)	0,32 [0,12; 0,83]	0,22 [0,07; 0,70]	-0,07 [-0,12; -0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	4 (2,2)	188	3 (1,6)	1,27 [0,31; 5,22]	1,28 [0,30; 5,48]	0,01 [-0,02; 0,03]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9964	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

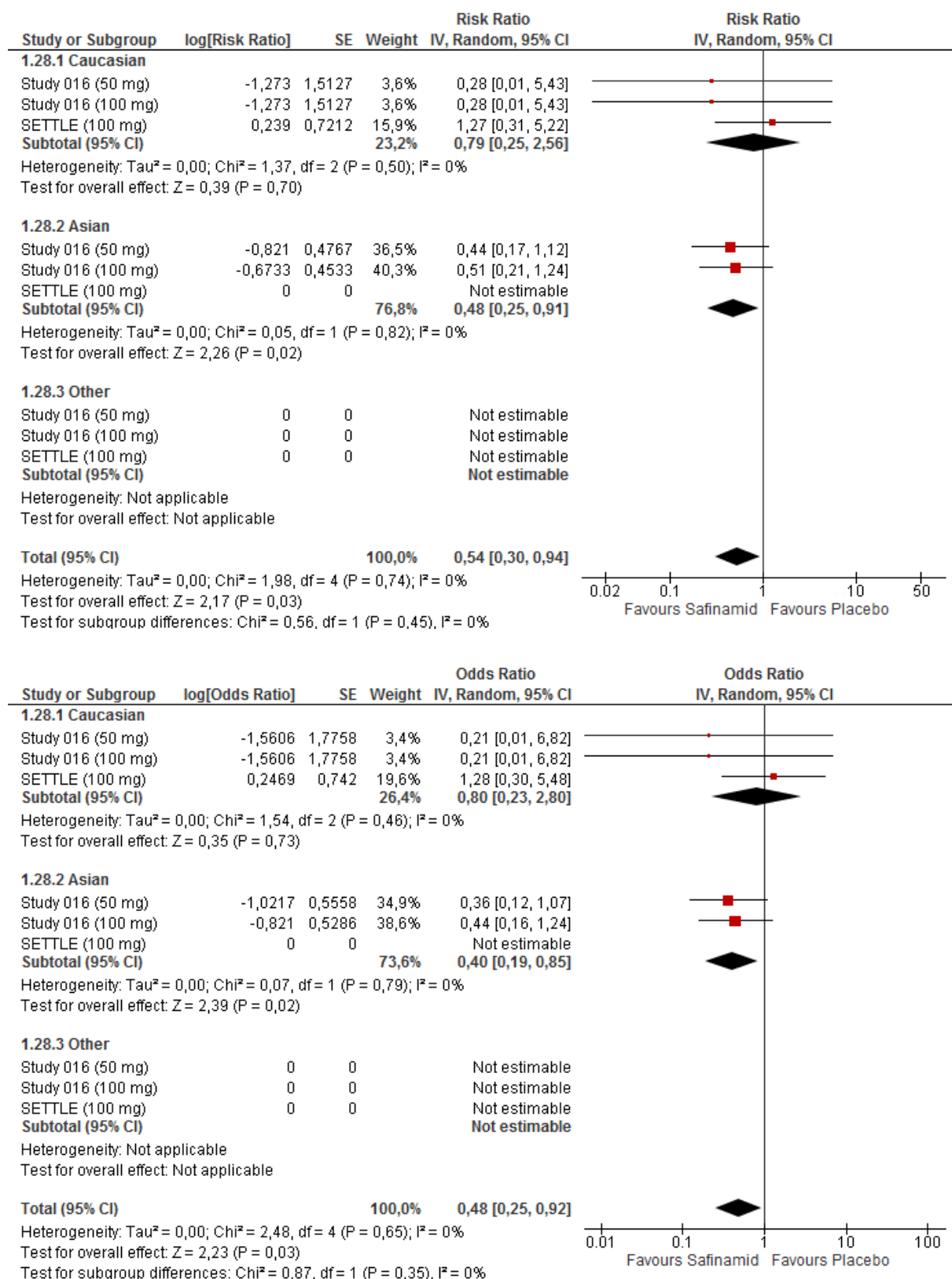


Abbildung 4-177: Meta-Analyse für Endpunkt Depression, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.26.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Depression**

Hinsichtlich Depression zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Depression wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Alter zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.27 Halluzinationen – RCT****4.3.1.3.2.27.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	4 (2,5)	160	2 (1,3)	1,18 [0,29; 4,86]	1,41 [0,24; 8,21]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,8966	0,9954
	Weiblich	66	0 [0,0]	62	2 (3,2)	0,67 [0,04; 10,05]	0,56 [0,01; 24,51]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	Männlich	140	3 (2,1)	127	3 (2,4)	0,97 [0,27; 3,54]	0,98 [0,19; 5,17]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,9541	0,8487
	Weiblich	49	4 (8,2)	48	2 (4,2)	1,15 [0,31; 4,24]	1,11 [0,08; 15,53]	0,04 [-0,06; 0,14]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	2 (1,2)	160	2 (1,3)	0,79 [0,18; 3,42]	0,79 [0,14; 4,60]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9734	0,8421
	Weiblich	61	1 (1,6)	62	2 (3,2)	0,79 [0,15; 4,02]	0,69 [0,08; 5,77]	-0,02 [-0,07; 0,04]		
Studie 018	Männlich	133	2 (1,5)	127	3 (2,4)	0,61 [0,13; 2,77]	0,57 [0,09; 3,47]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,9770	0,7343
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	2 (4,2)	1,00 [0,25; 4,06]	1,00 [0,11; 8,91]	0,00 [-0,08; 0,08]		
SETTLE	Männlich	171	4 (2,3)	163	4 (2,5)	0,92 [0,26; 3,31]	0,92 [0,24; 3,47]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9851	0,8560
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	2 (1,8)	1,05 [0,19; 5,90]	1,06 [0,18; 6,27]	0,00 [-0,03; 0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										



0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

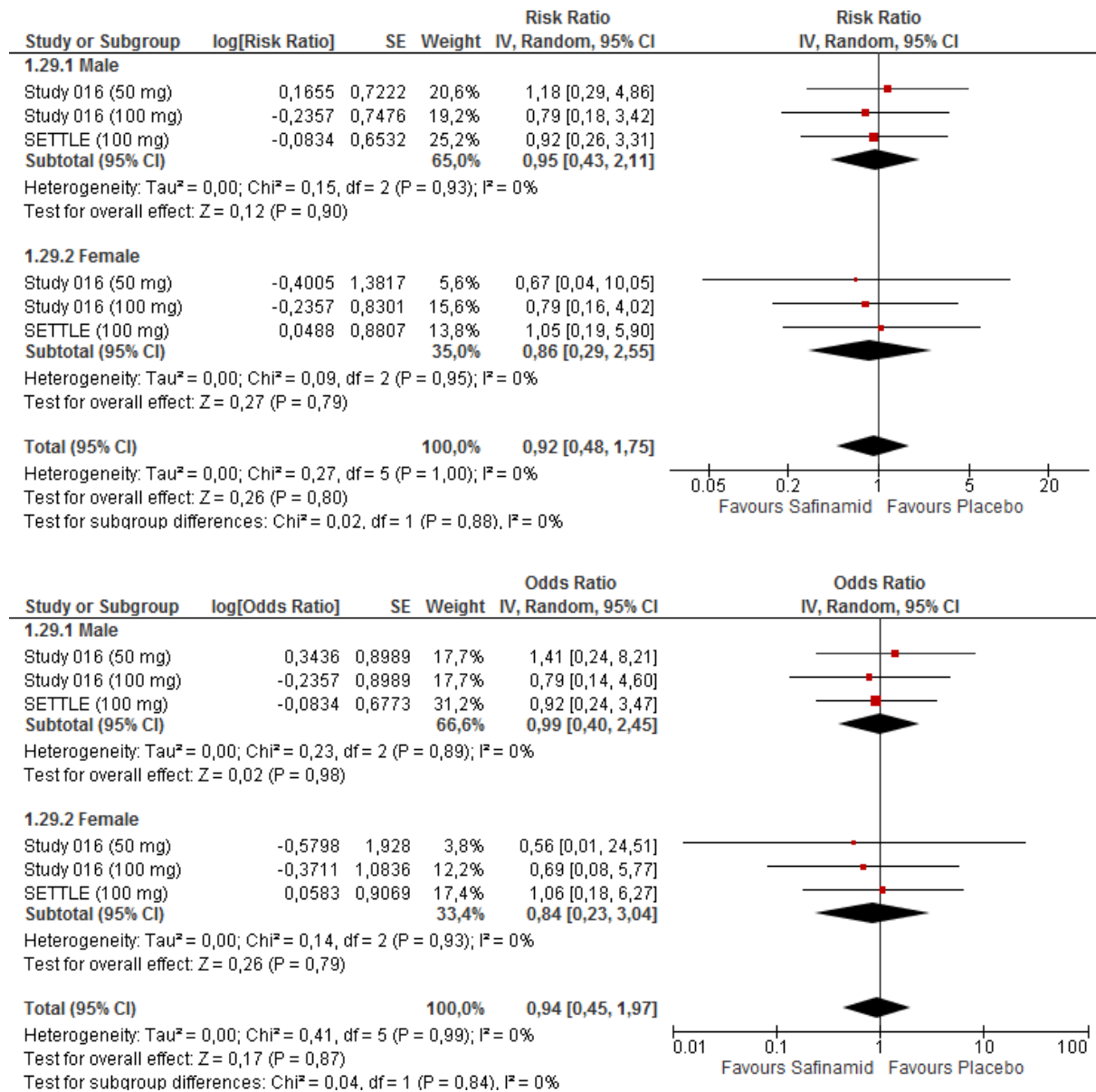


Abbildung 4-178: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.27.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	2 (1,4)	150	2 (1,3)	0,96 [0,18; 5,26]	1,00 [0,14; 7,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9877	0,8797
	≥65 Jahre	78	2 (2,6)	72	2 (2,8)	1,25 [0,32; 4,83]	1,38 [0,20; 9,57]	-0,00 [-0,05; 0,05]		
Studie 018	<65 Jahre	125	3 (2,4)	108	1 (0,9)	2,00 [0,23; 17,34]	2,40 [0,16; 34,93]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,9558	0,3846
	≥65 Jahre	64	4 (6,3)	67	4 (6,0)	1,24 [0,52; 2,94]	1,12 [0,19; 6,78]	0,00 [-0,08; 0,08]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	2 (1,3)	150	2 (1,3)	1,28 [0,30; 5,50]	1,38 [0,24; 8,00]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9603	0,6498
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,87 [0,18; 4,26]	0,82 [0,09; 7,32]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	116	2 (1,7)	108	1 (0,9)	1,49 [0,21; 10,40]	1,61 [0,17; 15,57]	n.b.	0,8914	0,2466
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	4 (6,0)	0,57 [0,17; 1,98]	0,38 [0,06; 2,48]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
SETTLE	<65 Jahre	160	3 (1,9)	157	4 (2,5)	0,81 [0,20; 3,30]	0,80 [0,19; 3,42]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,9528	0,5713
	≥65 Jahre	114	3 (2,6)	118	2 (1,7)	1,35 [0,27; 6,83]	1,37 [0,26; 7,27]	0,01 [-0,03; 0,05]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

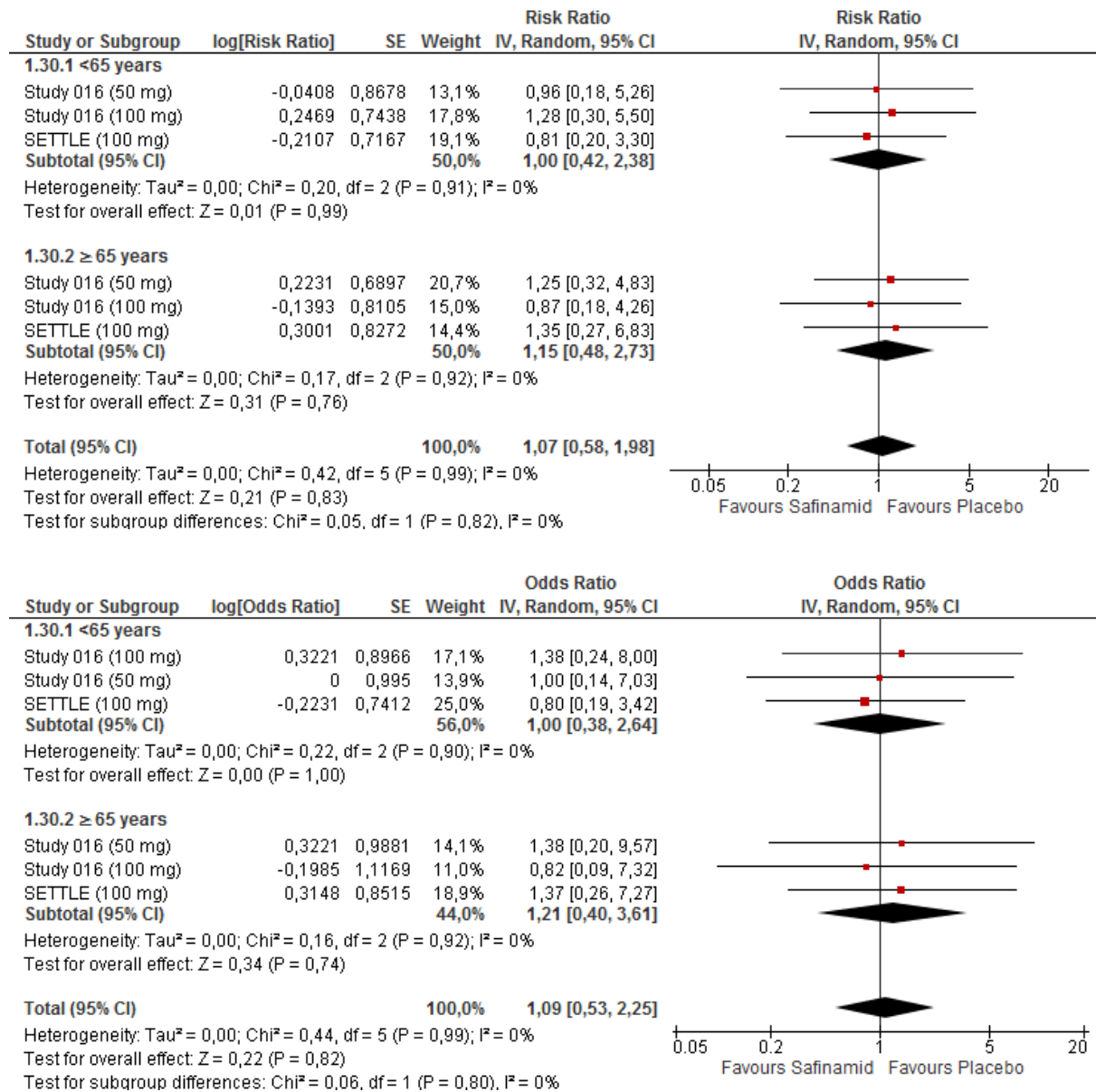


Abbildung 4-179: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.27.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-243: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	1 (2,2)	0,58 [0,03; 11,21]	0,52 [0,02; 16,83]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9493	0,9951
	H&Y>2	183	4 (2,2)	177	3 (1,7)	1,07 [0,29; 3,99]	1,09 [0,24; 4,99]	0,00 [-0,02; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9885	0,9999
	H&Y>2	155	7 (4,5)	136	5 (3,7)	1,23 [0,51; 3,00]	1,30 [0,36; 4,73]	0,01 [-0,04; 0,05]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	1 (2,2)	0,58 [0,03; 11,21]	0,52 [0,02; 16,83]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9518	0,9943
	H&Y>2	175	3 (1,7)	177	3 (1,7)	1,07 [0,32; 3,57]	1,03 [0,25; 4,30]	0,00 [-0,03; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9877	1,0000
	H&Y>2	141	4 (2,8)	136	5 (3,7)	0,84 [0,26; 2,74]	0,73 [0,16; 3,34]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
SETTLE	H&Y≤2	103	3 (2,9)	110	2 (1,8)	1,29 [0,25;6,59]	1,31 [0,24;7,24]	0,01 [-0,03;0,05]	0,9526	0,5775
	H&Y>2	171	3 (1,8)	165	4 (2,4)	0,78 [0,18;3,44]	0,78 [0,17;3,55]	-0,01 [-0,04;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

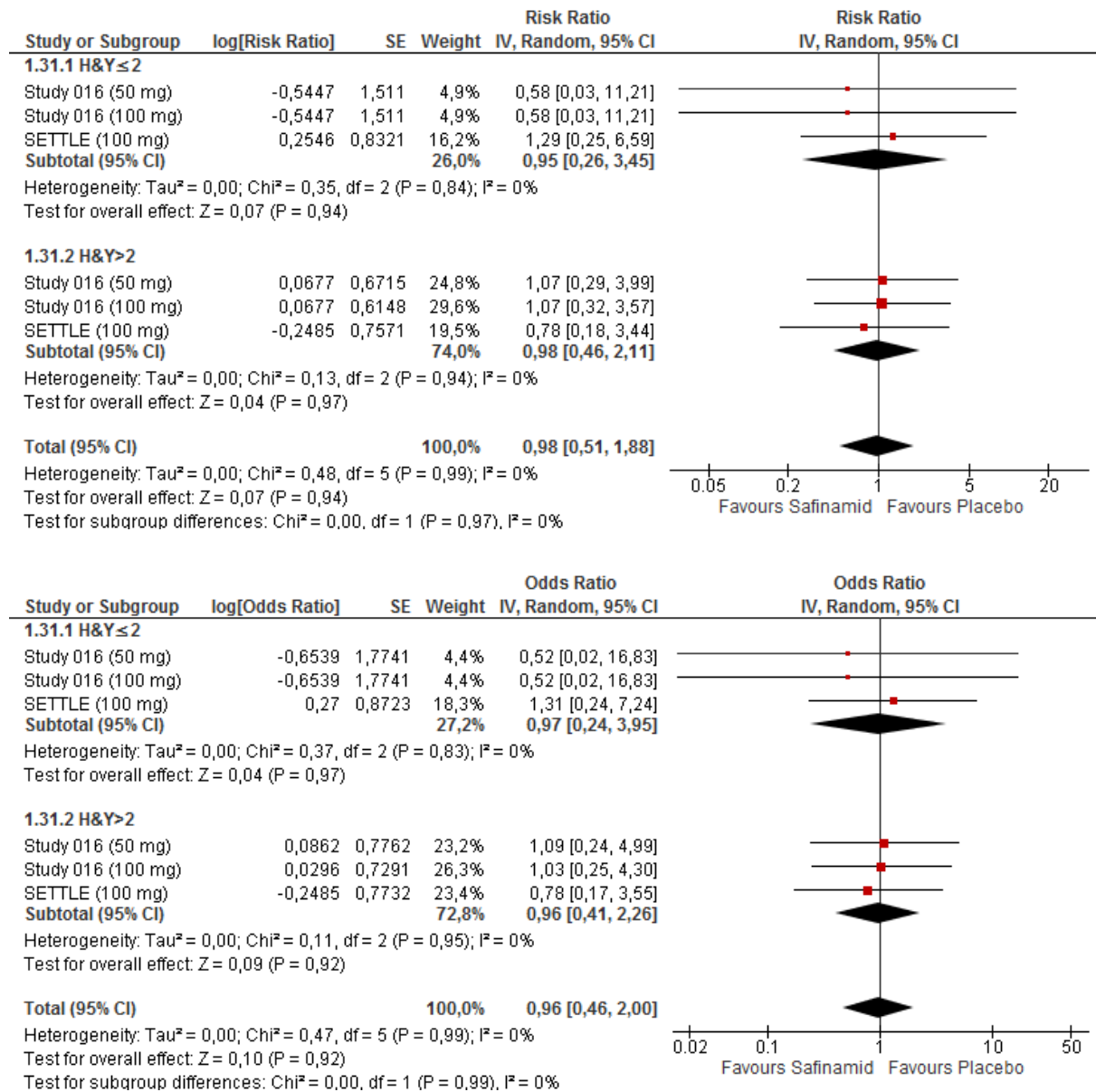


Abbildung 4-180: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.27.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9981	n.b.
	Asiatisch	180	4 (2,2)	180	4 (2,2)	0,89 [0,26; 2,99]	0,90 [0,23; 3,55]	0,00 [-0,03; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	1 (2,9)	37	0 (0,0)	3,00 [0,19; 47,96]	5,00[0,11;220,62]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9525	0,9940
	Asiatisch	154	6 (3,9)	138	5 (3,6)	1,11 [0,42; 2,95]	1,11 [0,29; 4,19]	0,00 [-0,04; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9874	n.b.
	Asiatisch	179	3 (1,7)	180	4 (2,2)	0,87 [0,28; 2,69]	0,84 [0,23; 3,06]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9868	n.b.
	Asiatisch	146	4 (2,7)	138	5 (3,6)	0,82 [0,24; 2,75]	0,75 [0,17; 3,32]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	5 (2,7)	188	4 (2,1)	1,29 [0,35;4,72]	1,30 [0,34;4,95]	0,01 [-0,03;0,04]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	2 (2,4)	0,50 [0,05;5,41]	0,49 [0,04;5,55]	-0,01 [-0,05;0,03]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9962	0,7915
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

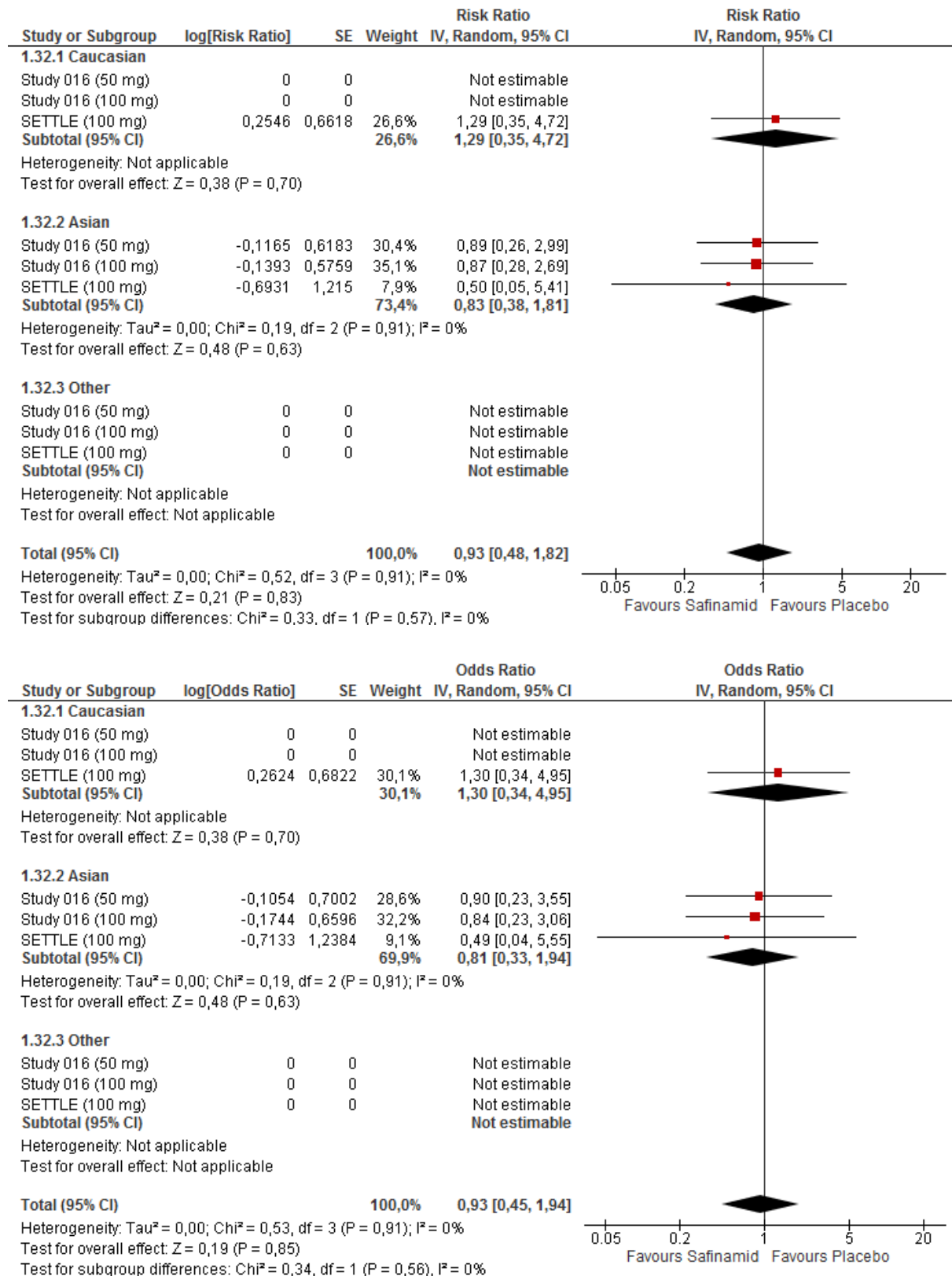


Abbildung 4-181: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.27.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Halluzinationen**

Hinsichtlich Halluzinationen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Halluzinationen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.28 Schlaflosigkeit – RCT****4.3.1.3.2.28.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-245: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	2 (1,3)	160	3 (1,9)	0,65 [0,19; 2,26]	0,52 [0,10; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9997	0,6158
	Weiblich	66	1 (1,5)	62	3 (4,8)	1,28 [0,20; 7,98]	1,37 [0,07; 26,50]	-0,03 [-0,09; 0,03]		
Studie 018	Männlich	140	16 (11,4)	127	7 (5,5)	1,26 [0,66; 2,41]	1,94 [0,76; 4,96]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,9165	0,6020
	Weiblich	49	4 (8,2)	48	3 (6,3)	1,22 [0,23; 6,52]	1,28 [0,17; 9,94]	0,02 [-0,08; 0,12]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	4 (2,5)	160	3 (1,9)	0,95 [0,30; 3,04]	0,97 [0,22; 4,19]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,9712	0,8359
	Weiblich	61	3 (4,9)	62	3 (4,8)	0,99 [0,29; 3,35]	0,99 [0,17; 5,85]	0,00 [-0,08; 0,08]		
Studie 018	Männlich	133	9 (6,8)	127	7 (5,5)	1,43 [0,70; 2,95]	1,52 [0,53; 4,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,9381	0,5611
	Weiblich	47	2 (4,3)	48	3 (6,3)	1,15 [0,30; 4,36]	1,25 [0,17; 9,33]	-0,02 [-0,11; 0,07]		
SETTLE	Männlich	171	4 (2,3)	163	2 (1,2)	1,49 [0,35; 6,45]	1,52 [0,34; 6,81]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,9331	0,8917
	Weiblich	103	6 (5,8)	112	3 (2,7)	1,60 [0,38; 6,72]	1,69 [0,37; 7,66]	0,03 [-0,02; 0,09]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

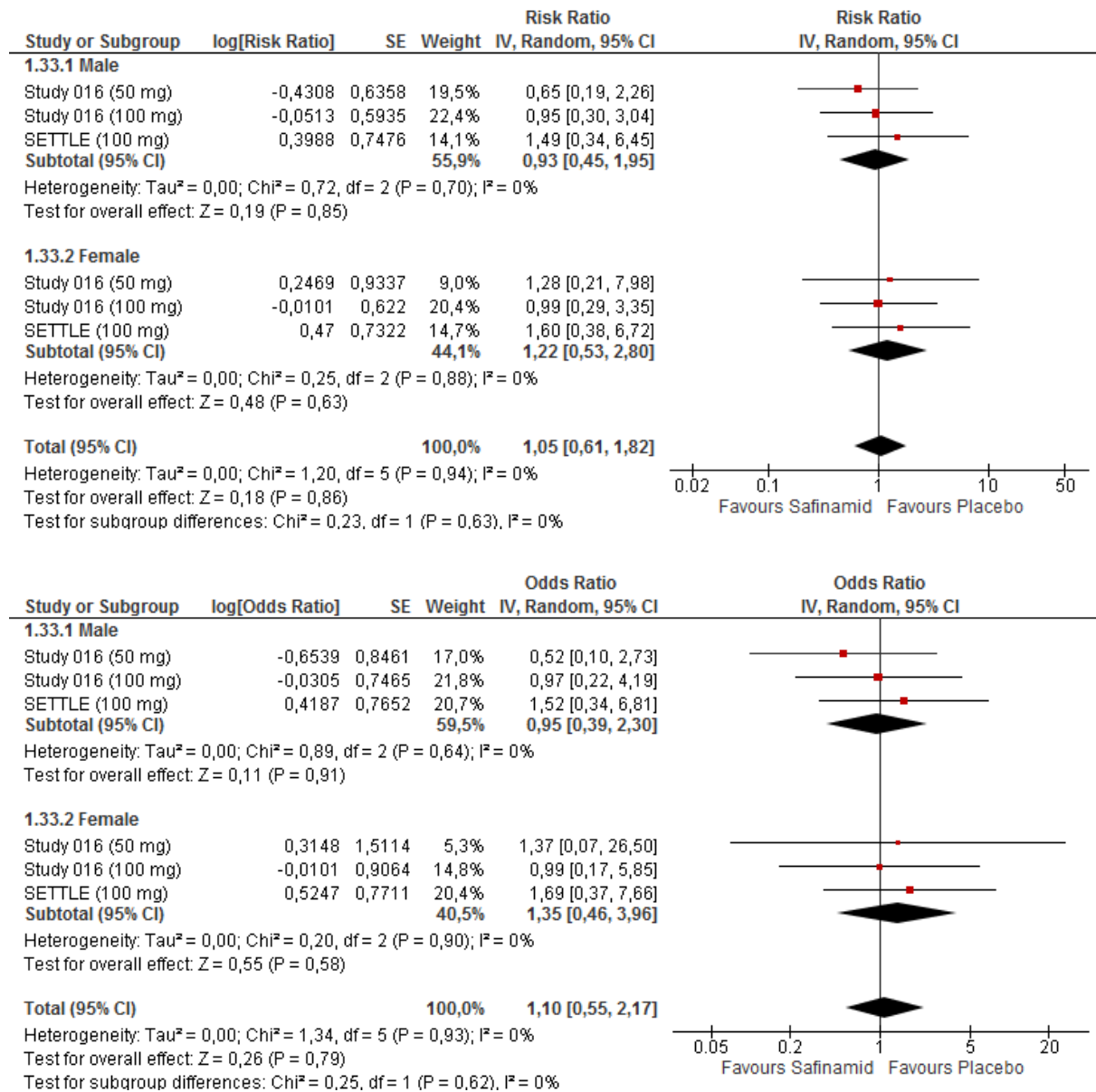


Abbildung 4-182: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.28.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-246: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	2 (1,4)	150	5 (3,3)	0,54 [0,17; 1,72]	0,36 [0,07; 1,88]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,9285	0,4305
	≥65 Jahre	78	1 (1,3)	72	1 (1,4)	1,16 [0,17; 8,06]	0,99 [0,06; 17,13]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
Studie 018	<65 Jahre	125	14 (11,2)	108	7 (6,5)	1,46 [0,64; 3,35]	1,89 [0,63; 5,66]	0,05 [-0,03; 0,12]	0,9920	0,8721
	≥65 Jahre	64	6 (9,4)	67	3 (4,5)	1,61 [0,60; 4,28]	2,29 [0,52; 10,05]	0,05 [-0,04; 0,14]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	5 (3,4)	150	5 (3,3)	1,13 [0,44; 2,89]	1,14 [0,33; 3,88]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9863	0,9873
	≥65 Jahre	75	2 (2,7)	72	1 (1,4)	0,79 [0,11; 5,60]	0,74 [0,06; 9,36]	0,01 [-0,03; 0,06]		
Studie 018	<65 Jahre	116	7 (6,0)	108	7 (6,5)	0,90 [0,39; 2,08]	1,18 [0,32; 4,30]	n.b.	0,9967	0,9752
	≥65 Jahre	64	4 (6,3)	67	3 (4,5)	1,08 [0,34; 3,42]	1,20 [0,27; 5,40]	0,01 [-0,03; 0,06]		
SETTLE	<65 Jahre	160	8 (5,0)	157	2 (1,3)	4,09 [0,88; 19,02]	4,32 [0,89; 20,96]	0,04 [-0,00; 0,08]	0,8480	0,1331
	≥65 Jahre	114	2 (1,8)	118	3 (2,5)	0,81 [0,16; 4,10]	0,78 [0,14; 4,38]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										



Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

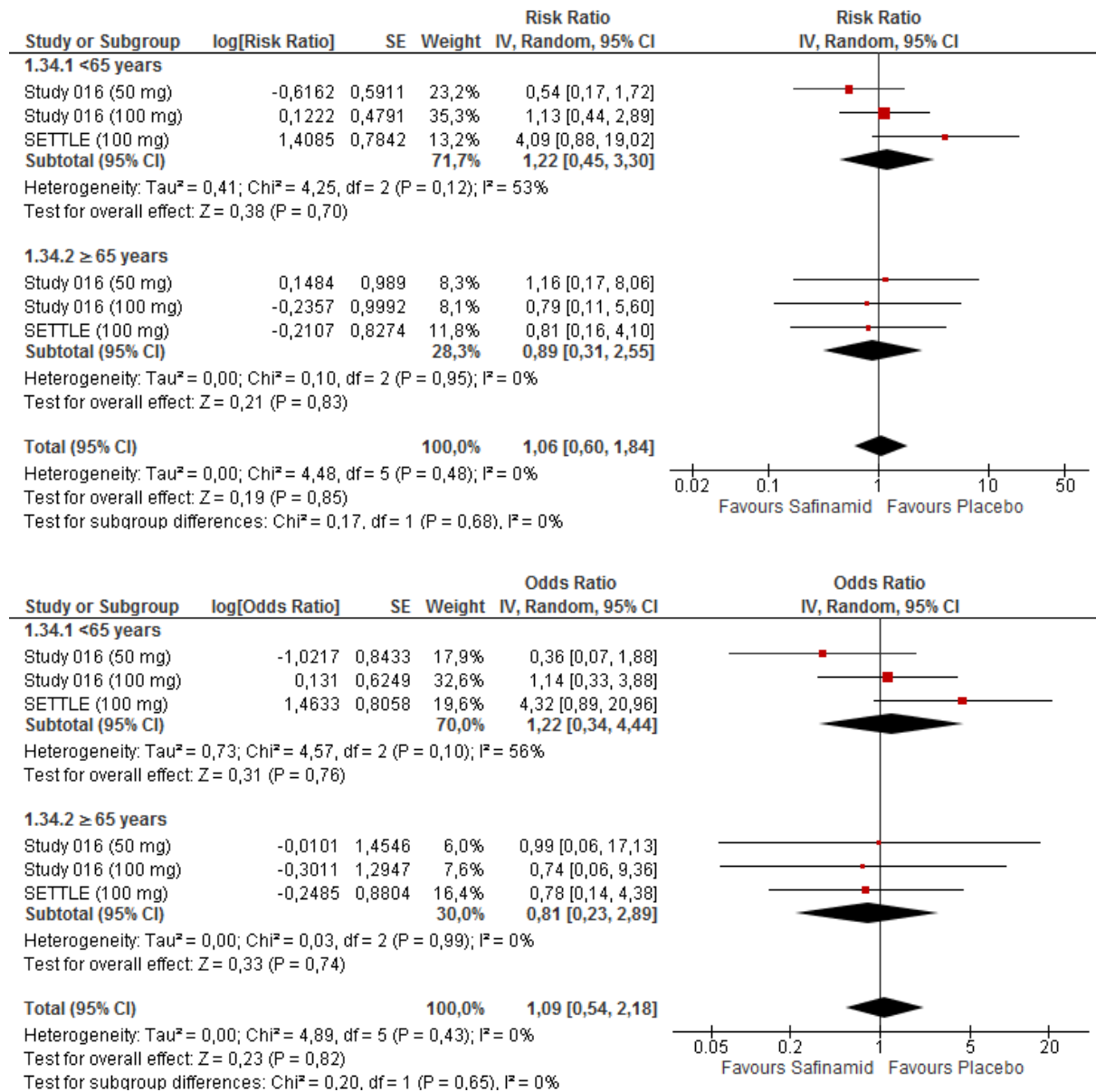


Abbildung 4-183: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.28.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-247: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9835	0,9999
	H&Y>2	183	3 (1,6)	177	6 (3,4)	0,61 [0,19; 1,95]	0,49 [0,10; 2,41]	-0,02 [-0,05; 0,01]		
Studie 018	H&Y≤2	34	3 (8,8)	39	1 (2,6)	1,20 [0,10; 14,69]	1,25 [0,06; 26,87]	0,06 [-0,04; 0,17]	0,9345	0,9569
	H&Y>2	155	17 (11,0)	136	9 (6,6)	1,19 [0,64; 2,22]	1,81 [0,69; 4,74]	0,04 [-0,02; 0,11]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [0,02; 0,02]	0,9839	0,9937
	H&Y>2	175	6 (3,4)	177	6 (3,4)	0,98 [0,38; 2,55]	0,99 [0,31; 3,18]	0,00 [-0,04; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	39	2 (5,1)	39	1 (2,6)	1,03 [0,13; 8,23]	0,91 [0,08; 11,11]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,9536	0,7913
	H&Y>2	141	9 (6,4)	136	9 (6,6)	1,15 [0,51; 2,59]	1,39 [0,45; 4,30]	-0,00 [-0,06; 0,06]		
SETTLE	H&Y≤2	103	9 (8,7)	110	2 (1,8)	3,43 [0,84;13,96]	3,71 [0,86;16,05]	0,07 [0,01;0,13]	0,7454	0,0585
	H&Y>2	171	1 (0,6)	165	3 (1,8)	0,44 [0,07;2,95]	0,43 [0,06;3,02]	-0,01 [-0,04;0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

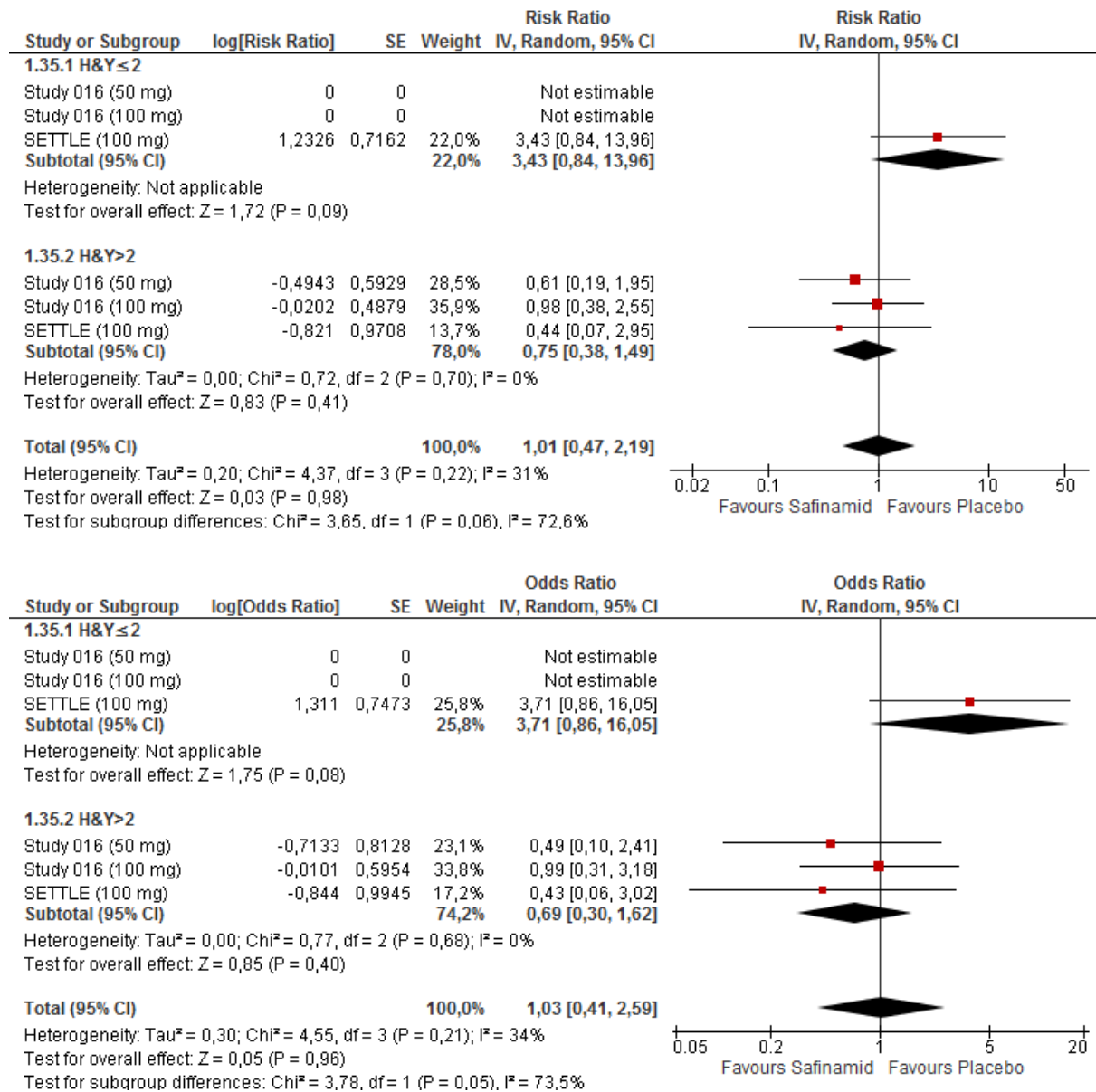


Abbildung 4-184: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.28.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-248: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	2 (4,7)	42	0 (0,0)	5,00 [0,34; 74,52]	11,67 [0,32; 422,14]	0,05 [0,05; 0,05]	0,8162	0,9962
	Asiatisch	180	1 (0,6)	180	6 (3,3)	0,33 [0,09; 1,22]	0,20 [0,04; 1,12]	-0,03 [-0,06; 0,00]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	3 (8,6)	37	2 (5,4)	1,23 [0,35; 4,29]	1,71 [0,19; 15,33]	0,03 [-0,09; 0,15]	0,9346	0,6749
	Asiatisch	154	17 (11,0)	138	8 (5,8)	1,38 [0,69; 2,76]	1,82 [0,73; 4,49]	0,05 [-0,01; 0,12]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	4 (8,9)	42	0 (0,0)	3,63 [0,73; 18,07]	6,31 [0,77; 51,70]	0,09 [0,09; 0,09]	0,7331	0,9949
	Asiatisch	179	3 (1,7)	180	6 (3,3)	0,63 [0,21; 1,89]	0,57 [0,15; 2,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	4 (11,8)	37	2 (5,4)	1,55 [0,50; 4,81]	2,63 [0,37; 18,75]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,8316	0,2396
	Asiatisch	146	7 (4,8)	138	8 (5,8)	1,09 [0,39; 3,02]	1,11 [0,34; 3,61]	-0,01 [-0,06; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	7 (3,8)	188	4 (2,1)	1,77 [0,51; 6,08]	1,81 [0,50; 6,51]	0,02 [-0,02; 0,05]		
	Asiatisch	88	3 (3,4)	85	1 (1,2)	3,00 [0,32; 28,26]	3,07 [0,31; 30,17]	0,02 [-0,02; 0,07]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9893	0,9295
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

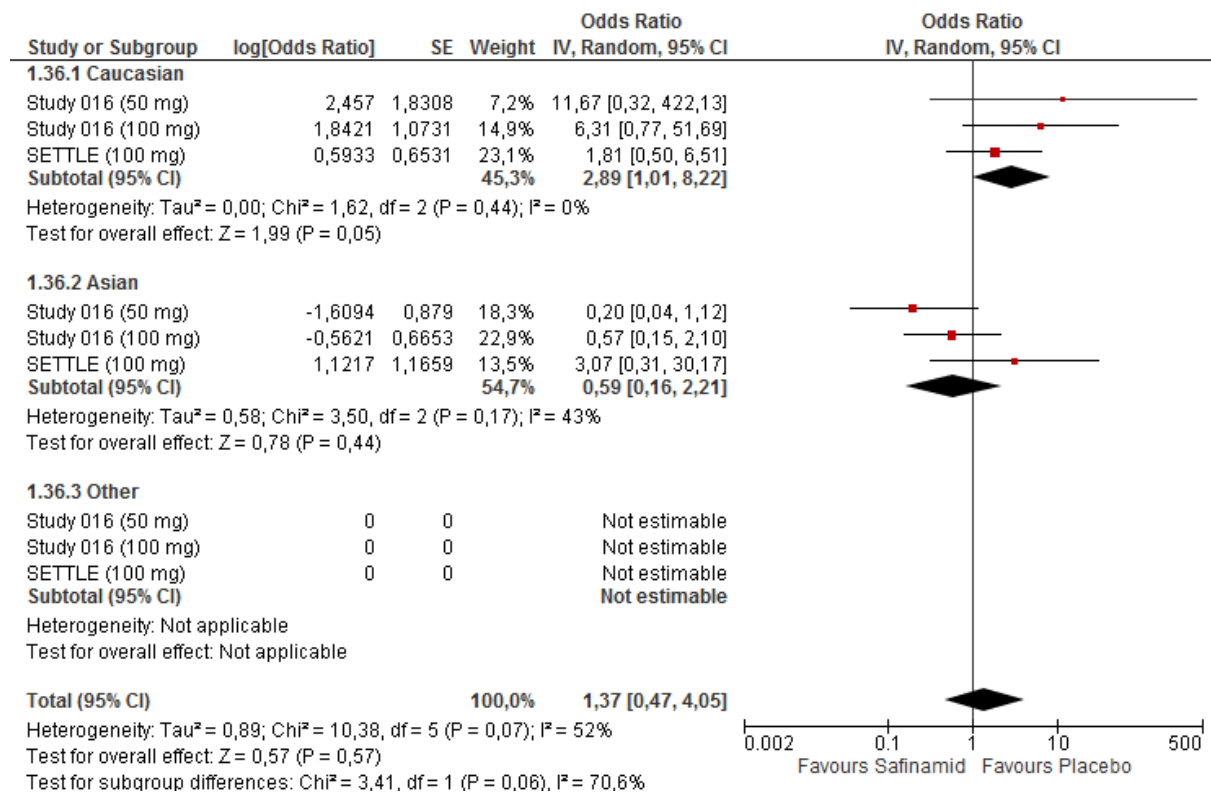
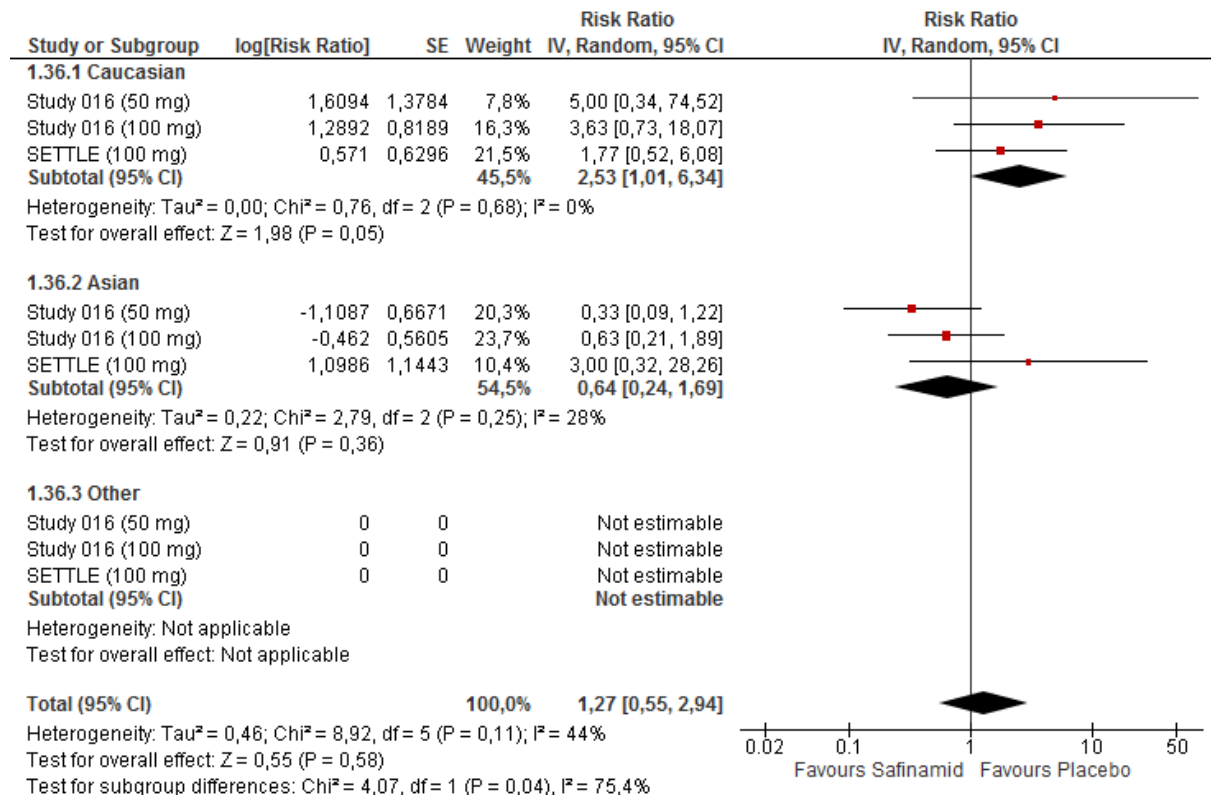


Abbildung 4-185: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.28.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Schlaflosigkeit**

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppen Krankheitsschwere und Ethnie zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion bzw. (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \leq 0,05$  als Beleg auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 2 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.29 Benommenheit – RCT****4.3.1.3.2.29.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-249: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	5 (3,2)	160	5 (3,1)	1,16 [0,41; 3,29]	1,16 [0,32; 4,20]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9217	0,9948
	Weiblich	66	2 (3,0)	62	0 (0,0)	5,00 [0,34; 74,52]	11,67 [0,32; 422,14]	0,03 [0,03; 0,03]		
Studie 018	Männlich	140	2 (1,4)	127	7 (5,5)	0,39 [0,12; 1,24]	0,28 [0,06; 1,23]	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,8414	0,0792
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	1 (2,1)	2,00 [0,33; 11,97]	4,00 [0,13; 119,23]	0,02 [-0,05; 0,09]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	4 (2,5)	160	5 (3,1)	1,08 [0,35; 3,33]	1,05 [0,29; 3,81]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,9559	0,9931
	Weiblich	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)	2,00 [0,11; 37,83]	2,33 [0,07; 76,67]	0,02 [0,02; 0,02]		
Studie 018	Männlich	133	6 (4,5)	127	7 (5,5)	0,85 [0,36; 2,03]	0,80 [0,25; 2,56]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,9256	0,4107
	Weiblich	47	3 (6,4)	48	1 (2,1)	1,68 [0,36; 7,78]	2,38 [0,20; 28,96]	0,04 [-0,04; 0,12]		
SETTLE	Männlich	171	5 (2,9)	163	6 (3,7)	0,85 [0,24; 2,99]	0,85 [0,23; 3,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,8661	0,1906
	Weiblich	103	5 (4,9)	112	2 (1,8)	2,56 [0,57; 11,52]	2,73 [0,56; 13,26]	0,03 [-0,02; 0,08]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

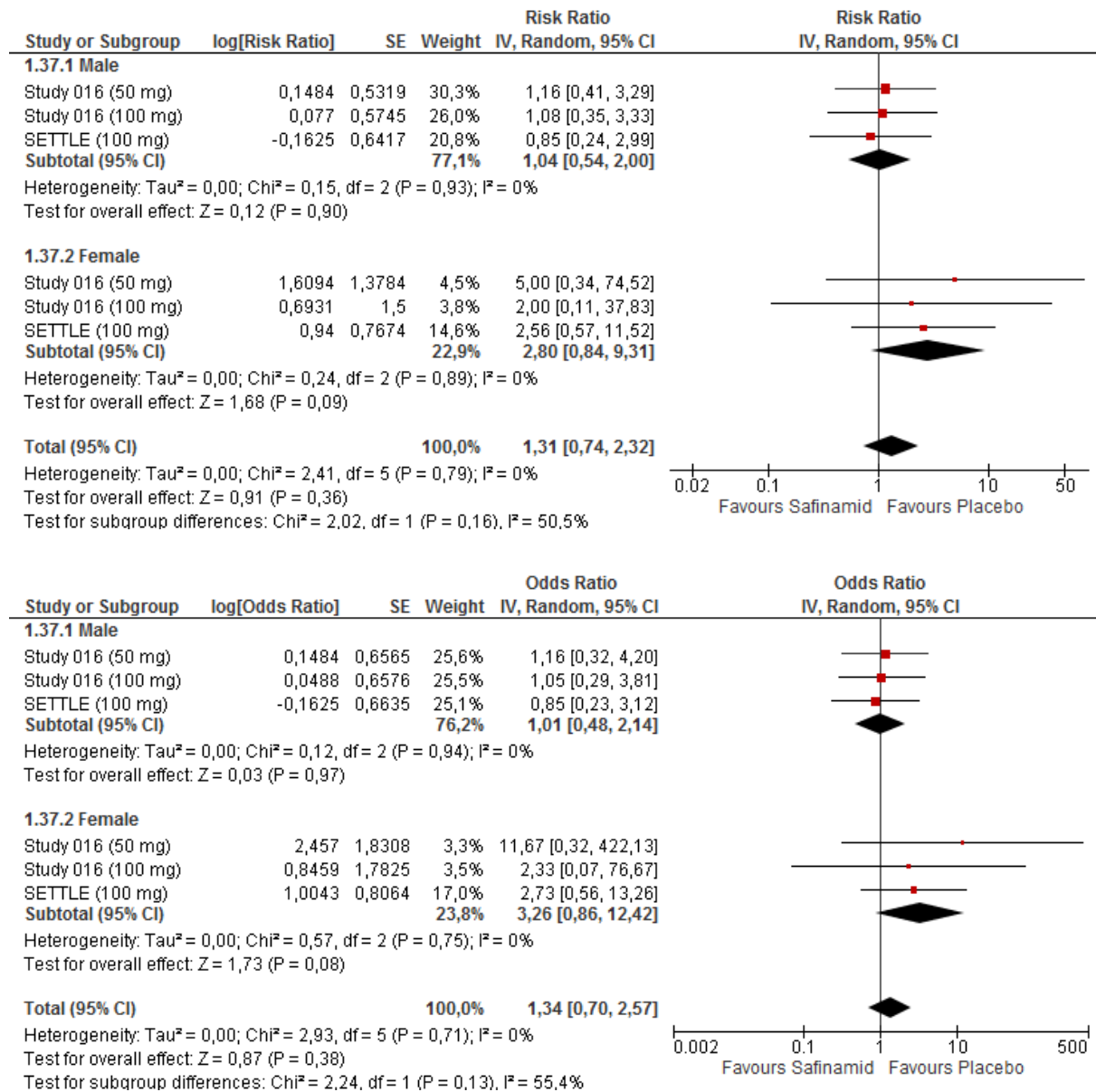


Abbildung 4-186: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.29.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-250: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	3 (2,1)	150	4 (2,7)	1,16 [0,32; 4,24]	1,17 [0,27; 5,19]	-0,01 [-0,04; 0,03]		
	≥65 Jahre	78	4 (5,1)	72	1 (1,4)	1,24 [0,20; 7,63]	1,37 [0,14; 13,86]	0,04 [-0,02; 0,09]		
									0,9464	0,6828
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	5 (4,6)	0,48 [0,11; 2,12]	0,38 [0,06; 2,26]	-0,04 [-0,08; 0,00]		
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	3 (4,5)	0,44 [0,13; 1,55]	0,24 [0,02; 2,48]	0,00 [-0,07; 0,07]		
									0,9820	0,8386
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	4 (2,7)	150	4 (2,7)	0,93 [0,31; 2,82]	0,94 [0,25; 3,44]	0,00 [-0,04; 0,04]		
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	1 (1,4)	1,20 [0,15; 9,63]	1,28 [0,11; 15,20]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
									0,9860	0,8308
Studie 018	<65 Jahre	116	7 (6,0)	108	5 (4,6)	1,20 [0,44; 3,33]	1,16 [0,31; 4,35]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	3 (4,5)	1,46 [0,70; 3,06]	1,62 [0,19; 14,06]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
									0,9877	0,9684
SETTLE	<65 Jahre	160	7 (4,4)	157	2 (1,3)	2,41 [0,52; 11,29]	2,51 [0,52; 12,22]	0,03 [-0,01; 0,07]		
	≥65 Jahre	114	3 (2,6)	118	6 (5,1)	0,59 [0,16; 2,16]	0,56 [0,14; 2,23]	-0,02 [-0,07; 0,02]		
									0,8095	0,0601
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht bereOR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
---

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

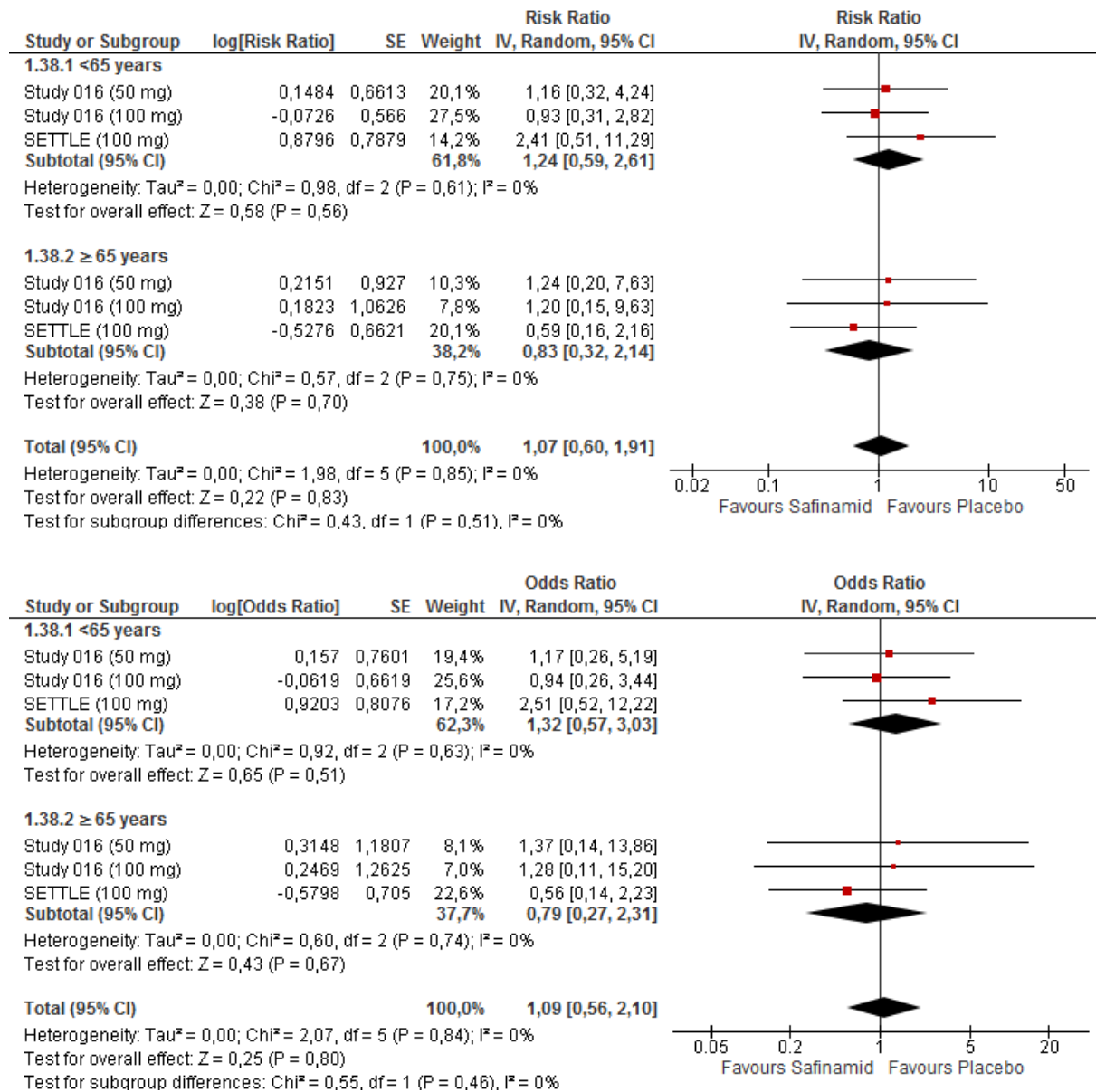


Abbildung 4-187: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.29.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-251: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	1 (2,2)	0,98 [0,13; 7,15]	0,86 [0,07; 11,27]	0,00 [-0,06; 0,07]		
	H&Y>2	183	6 (3,3)	177	4 (2,3)	1,06 [0,36; 3,11]	1,19 [0,28; 4,96]	0,01 [-0,02; 0,04]		
									0,9767	0,8057
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	2 (5,1)	0,47 [0,06; 3,73]	0,39 [0,03; 4,64]	-0,05 [-0,05; -0,05]		
	H&Y>2	155	4 (2,6)	136	6 (4,4)	0,73 [0,28; 1,95]	0,60 [0,14; 2,50]	-0,02 [-0,06; 0,02]		
									0,9055	0,9932
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	2 (4,1)	45	1 (2,2)	1,05 [0,20; 5,38]	0,93 [0,12; 7,51]	0,02 [-0,05; 0,09]		
	H&Y>2	175	3 (1,7)	177	4 (2,3)	0,72 [0,17; 3,07]	0,79 [0,14; 4,37]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
									0,9620	0,6921
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	2 (5,1)	0,45 [0,06; 3,49]	0,34 [0,03; 4,15]	-0,05 [-0,05; -0,05]		
	H&Y>2	141	9 (6,4)	136	6 (4,4)	1,10 [0,51; 2,38]	1,17 [0,38; 3,60]	0,02 [-0,03; 0,07]		
									0,8740	0,9935
SETTLE	H&Y≤2	103	3 (2,9)	110	2 (1,8)	1,41 [0,24;8,21]	1,43 [0,24;8,71]	0,01 [-0,03;0,05]		
	H&Y>2	171	7 (4,1)	165	6 (3,6)	1,12 [0,39;3,18]	1,13 [0,37;3,44]	0,00 [-0,04;0,05]		
									0,9962	0,8457
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										



0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

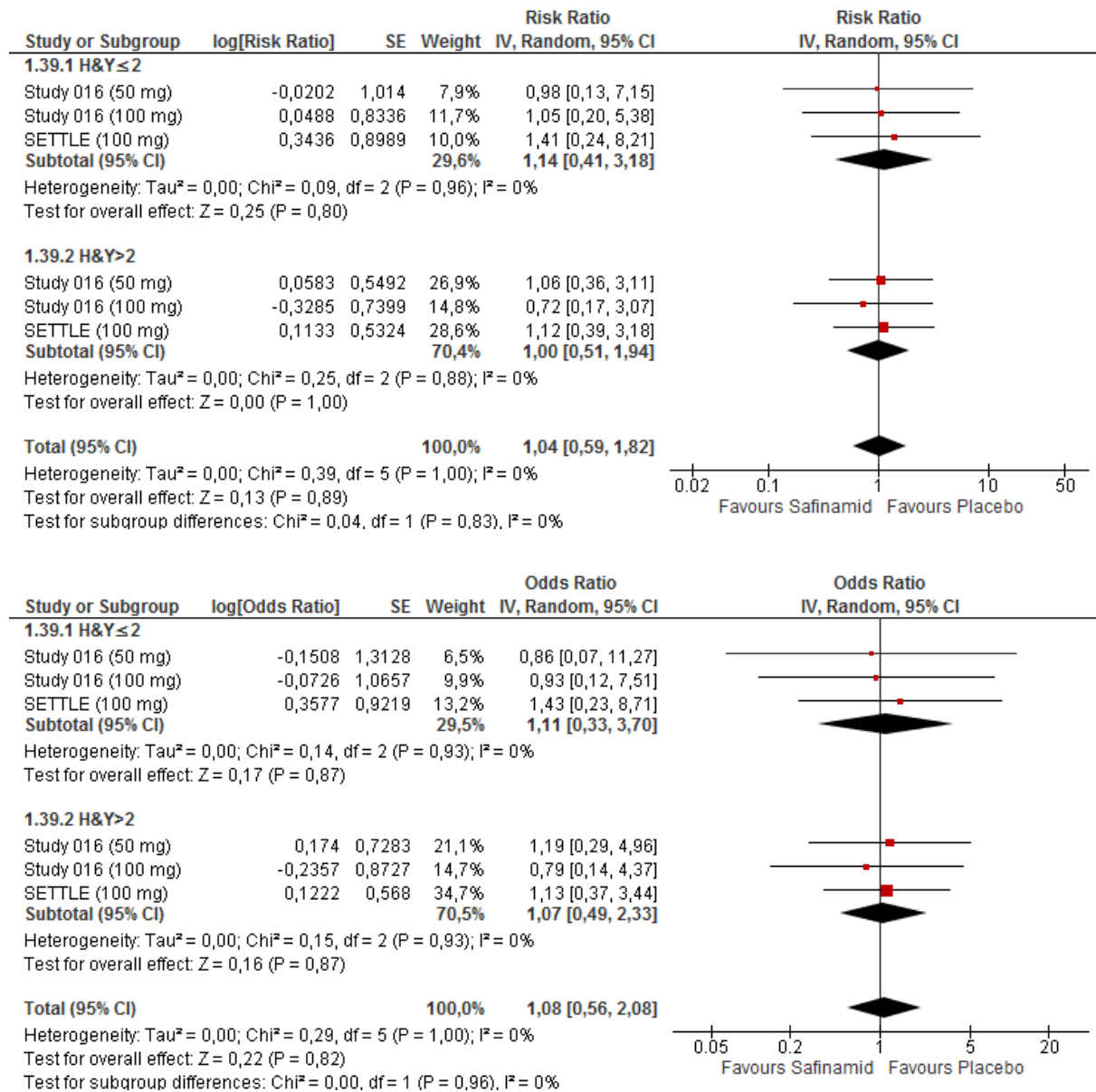


Abbildung 4-188: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.9.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-252: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	4 (9,3)	42	1 (2,4)	2,03 [0,40; 10,36]	2,88 [0,39; 21,57]	0,07 [-0,03; 0,17]	0,8009	0,1722
	Asiatisch	180	3 (1,7)	180	4 (2,2)	0,82 [0,24; 2,84]	0,77 [0,18; 3,30]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	4 (11,4)	37	4 (10,8)	0,99 [0,31; 3,15]	1,03 [0,21; 5,11]	0,01 [-0,14; 0,15]	0,9386	0,9950
	Asiatisch	154	0 (0,0)	138	4 (2,9)	0,24 [0,04; 1,27]	0,17 [0,02; 1,22]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	2 (4,4)	42	1 (2,4)	1,36 [0,19; 9,75]	1,83 [0,16; 21,17]	0,02 [-0,06; 0,10]	0,9141	0,4064
	Asiatisch	179	3 (1,7)	180	4 (2,2)	0,91 [0,27; 3,09]	0,87 [0,22; 3,41]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	5 (14,7)	37	4 (10,8)	1,15 [0,40; 3,31]	1,25 [0,24; 6,44]	0,04 [-0,12; 0,19]	0,9633	0,8618
	Asiatisch	146	4 (2,7)	138	4 (2,9)	0,93 [0,31; 2,76]	0,85 [0,22; 3,22]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	6(3,3)	188	8(4,3)	0,93[0,32;2,72]	0,91 [0,30;2,82]	-0,01 [-0,05;0,03]		
	Asiatisch	88	4(4,5)	85	0(0,0)	9,00[0,49;164,59]	9,45[0,50;178,28]	0,05 [0,05;0,05]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9940	0,9999
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

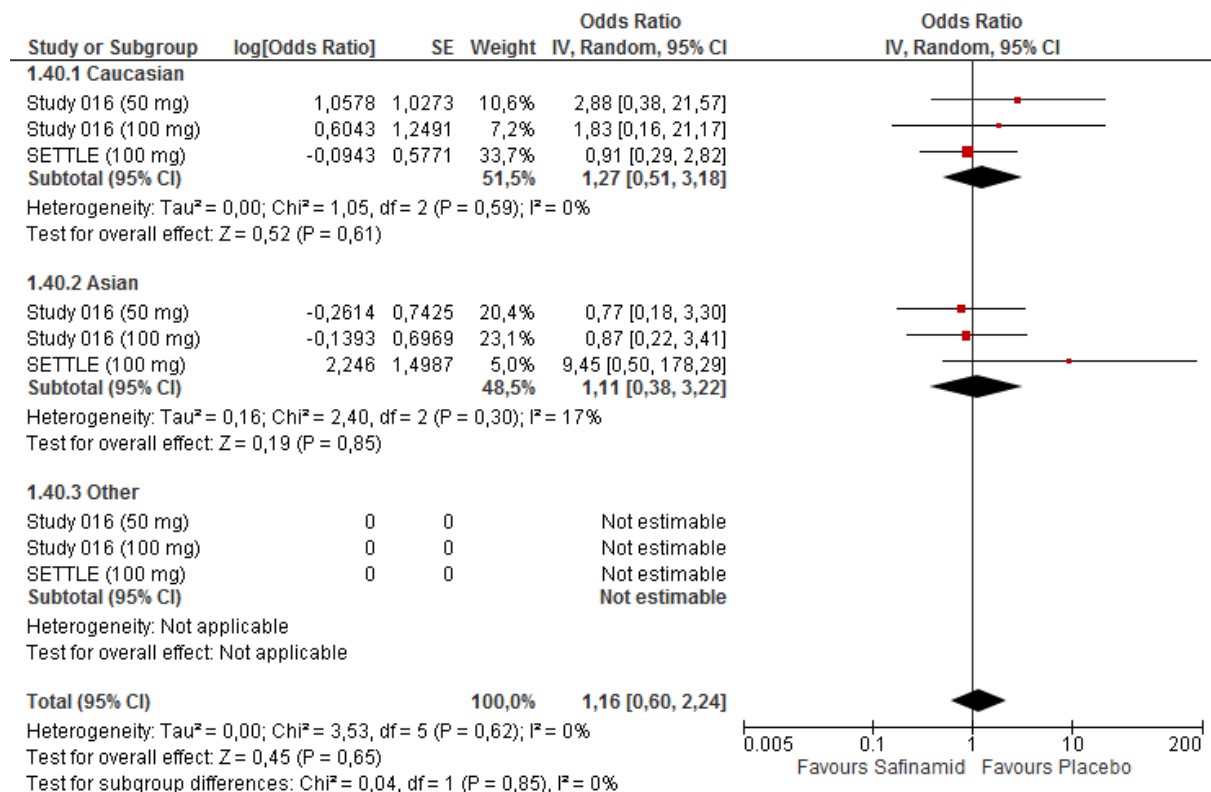
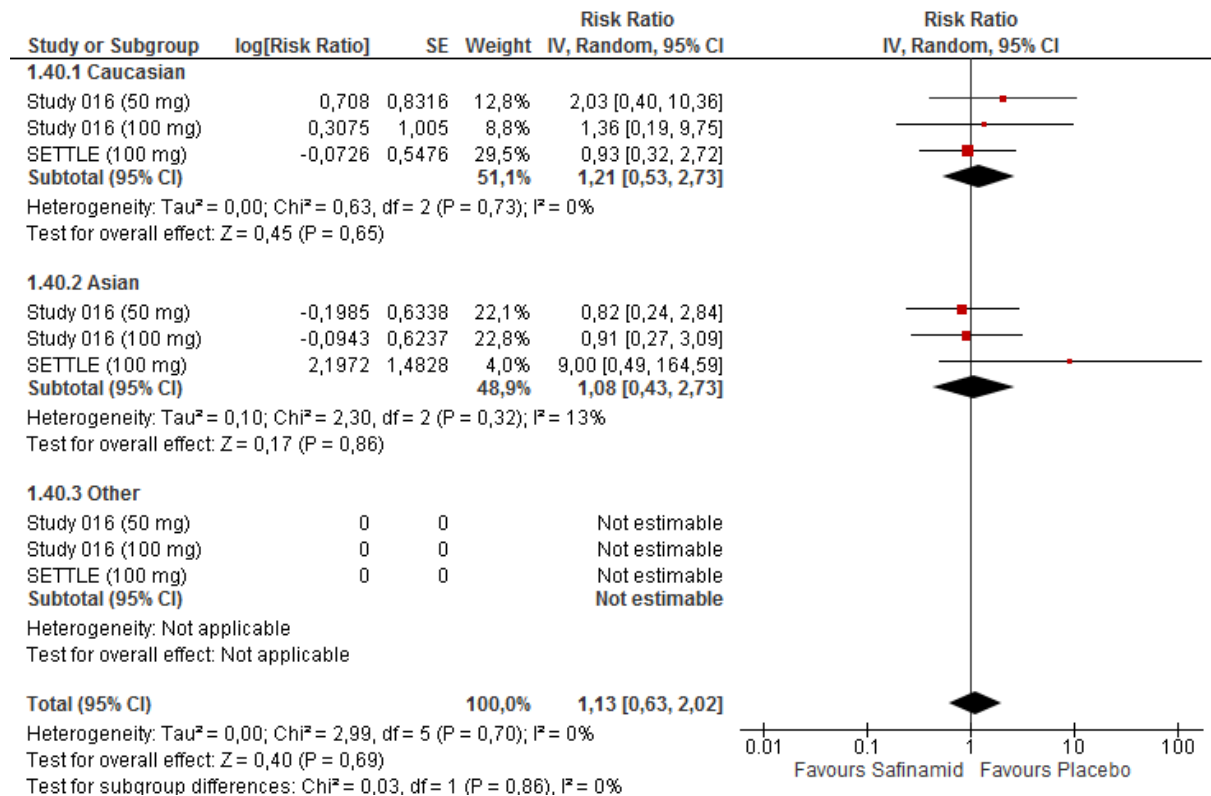


Abbildung 4-189: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.29.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Benommenheit**

Hinsichtlich Benommenheit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Benommenheit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.30 Dyskinesie – RCT****4.3.1.3.2.30.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-253: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	35 (22,3)	160	18 (11,3)	1,17 [0,77; 1,80]	2,02 [0,98; 4,15]	0,11 [0,03; 0,19]	0,8844	0,5535
	Weiblich	66	12 (18,2)	62	10 (16,1)	1,55 [0,86; 2,79]	1,45 [0,52; 4,04]	0,02 [-0,11; 0,15]		
Studie 018	Männlich	140	35 (25,0)	127	20 (15,7)	1,04 [0,68; 1,59]	1,35 [0,63; 2,86]	0,09 [-0,00; 0,19]	0,6689	0,1074
	Weiblich	49	10 (20,4)	48	15 (31,3)	0,85 [0,42; 1,70]	0,54 [0,16; 1,86]	-0,11 [-0,28; 0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	28 (17,2)	160	18 (11,3)	1,56 [0,95; 2,57]	1,76 [0,87; 3,56]	0,06 [-0,02; 0,14]	0,8466	0,3337
	Weiblich	61	13 (21,3)	62	10 (16,1)	1,58 [0,79; 3,17]	1,41 [0,44; 4,55]	0,05 [-0,09; 0,19]		
Studie 018	Männlich	133	29 (21,8)	127	20 (15,7)	1,06 [0,69; 1,62]	1,42 [0,69; 2,95]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,9299	0,7103
	Weiblich	47	14 (29,8)	48	15 (31,3)	1,13 [0,66; 1,93]	1,03 [0,29; 3,61]	-0,01 [-0,20; 0,17]		
SETTLE	Männlich	171	20 (11,7)	163	11 (6,7)	1,60 [0,79; 3,23]	1,72 [0,78; 3,77]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,6203	0,0441
	Weiblich	103	20 (19,4)	112	4 (3,6)	4,35 [1,65; 11,42]	5,40 [1,87; 15,65]	0,16 [0,07; 0,24]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



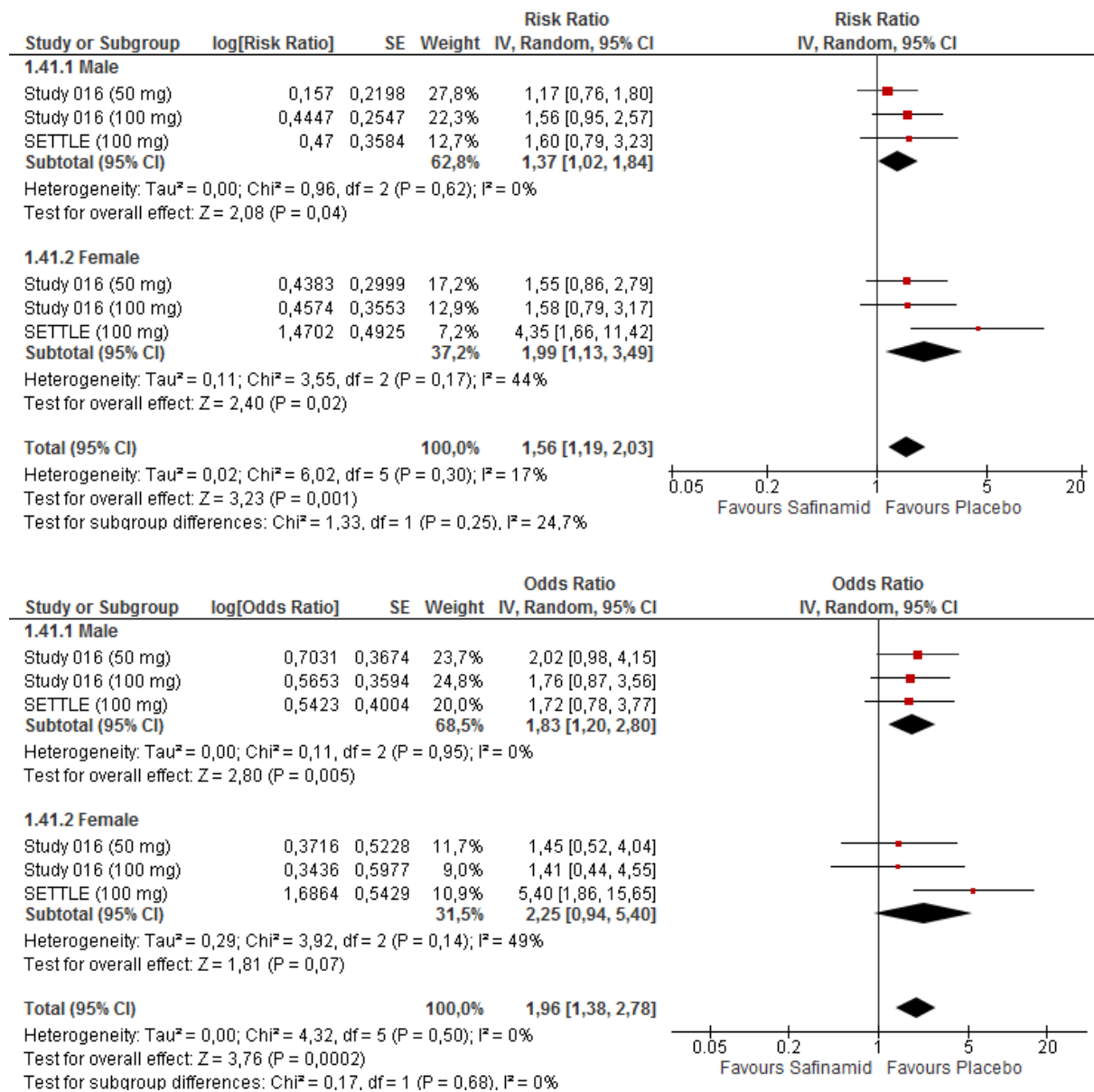


Abbildung 4-190: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.30.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	32 (22,1)	150	21 (14,0)	1,45 [0,96; 2,19]	2,05 [1,04; 4,05]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,9891	0,7385
	≥65 Jahre	78	15 (19,2)	72	7 (9,7)	1,55 [0,80; 3,00]	2,01 [0,70; 5,75]	0,10 [-0,02; 0,21]		
Studie 018	<65 Jahre	125	32 (25,6)	108	24 (22,2)	0,98 [0,65; 1,47]	1,23 [0,57; 2,66]	0,03 [-0,08; 0,14]	0,9445	0,9085
	≥65 Jahre	64	13 (20,3)	67	11 (16,4)	1,13 [0,56; 2,29]	1,13 [0,37; 3,50]	0,04 [-0,09; 0,17]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	29 (19,5)	150	21 (14,0)	1,23 [0,78; 1,95]	1,45 [0,69; 3,02]	0,05 [-0,03; 0,14]	0,9376	0,8730
	≥65 Jahre	75	12 (16,0)	72	7 (9,7)	1,05 [0,45; 2,45]	1,08 [0,30; 3,82]	0,06 [-0,04; 0,17]		
Studie 018	<65 Jahre	116	28 (24,1)	108	24 (22,2)	0,88 [0,53; 1,46]	0,95 [0,42; 2,17]	n.b.	0,9930	0,9389
	≥65 Jahre	64	15 (23,4)	67	11 (16,4)	1,05 [0,61; 1,83]	1,15 [0,39; 3,42]	0,06 [-0,04; 0,17]		
SETTLE	<65 Jahre	160	27 (16,9)	157	11 (7,0)	2,33 [1,20; 4,51]	2,82 [1,30; 6,11]	0,10 [0,03; 0,17]	0,9144	0,7297
	≥65 Jahre	114	13 (11,4)	118	4 (3,4)	2,82 [0,95; 8,42]	3,09 [0,97; 9,85]	0,08 [0,01; 0,15]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

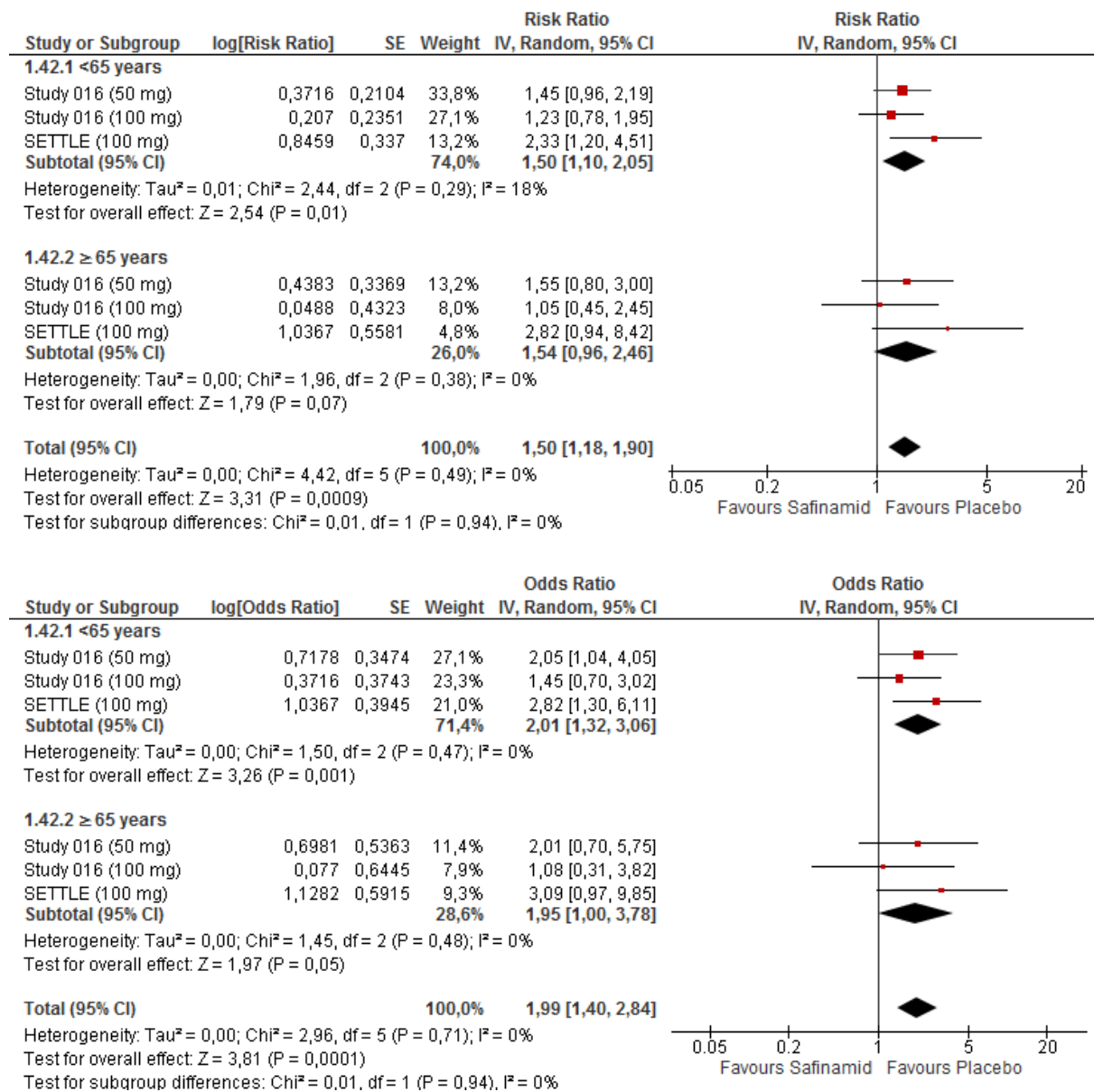


Abbildung 4-191: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.30.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	12 (30,0)	45	5 (11,1)	2,19 [0,73; 6,59]	3,07 [0,57; 16,53]	0,19 [0,02; 0,36]	0,8327	0,4545
	H&Y>2	183	35 (19,1)	177	23 (13,0)	1,24 [0,80; 1,91]	1,53 [0,81; 2,89]	0,06 [-0,01; 0,14]		
Studie 018	H&Y≤2	34	12 (35,3)	39	7 (17,9)	1,27 [0,54; 2,99]	1,78 [0,29; 10,73]	0,17 [-0,03; 0,37]	0,8626	0,5963
	H&Y>2	155	33 (21,3)	136	28 (20,6)	1,09 [0,68; 1,74]	1,08 [0,55; 2,09]	0,01 [-0,09; 0,10]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	3 (6,1)	45	5 (11,1)	0,34 [0,09; 1,28]	0,22 [0,03; 1,39]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,6116	0,0455
	H&Y>2	175	38 (21,7)	177	23 (13,0)	1,38 [0,94; 2,05]	1,55 [0,83; 2,91]	0,09 [0,01; 0,17]		
Studie 018	H&Y≤2	39	7 (17,9)	39	7 (17,9)	0,46 [0,18; 1,17]	0,28 [0,05; 1,56]	-0,00 [-0,17; 0,17]	0,7668	0,2584
	H&Y>2	141	36 (25,5)	136	28 (20,6)	1,23 [0,83; 1,83]	1,29 [0,66; 2,52]	0,05 [-0,05; 0,15]		
SETTLE	H&Y≤2	103	16 (15,5)	110	7 (6,4)	2,00 [0,84; 4,76]	2,30 [0,87; 6,10]	0,09 [0,01; 0,18]	0,9674	0,6448
	H&Y>2	171	24 (14,0)	165	8 (4,8)	2,80 [1,32; 5,98]	3,17 [1,38; 7,26]	0,09 [0,03; 0,15]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

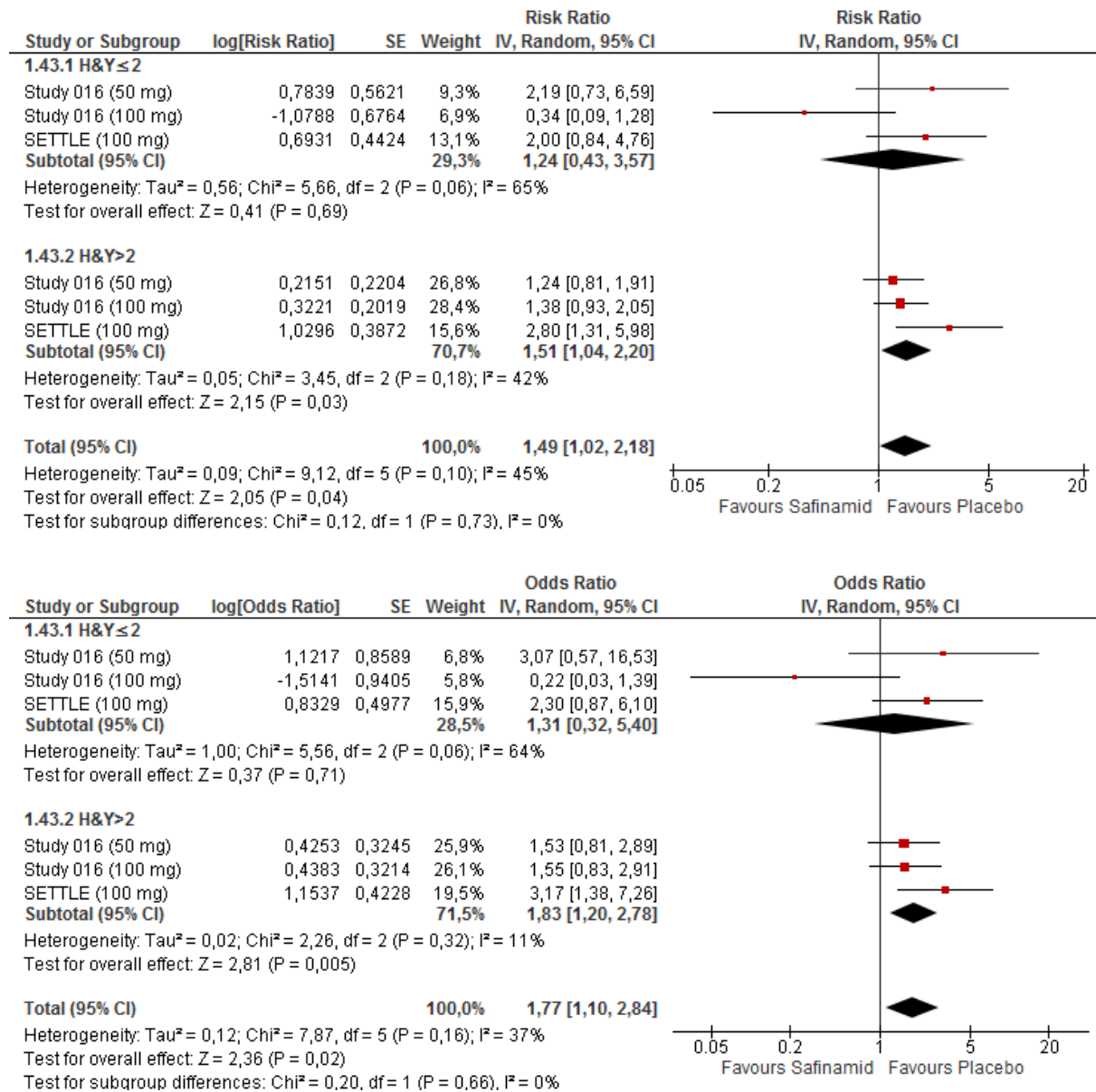


Abbildung 4-192: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.30.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-256: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	7 (16,3)	42	5 (11,9)	1,30 [0,46; 3,65]	1,42 [0,35; 5,81]	0,04 [-0,10; 0,19]	0,8772	0,5783
	Asiatisch	180	40 (22,2)	180	23 (12,8)	1,23 [0,85; 1,80]	1,82 [0,97; 3,42]	0,09 [0,02; 0,17]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	4 (11,4)	37	10 (27,0)	0,58 [0,24; 1,40]	0,39 [0,11; 1,35]	-0,16 [-0,33; 0,02]	0,5081	0,0167
	Asiatisch	154	41 (26,6)	138	25 (18,1)	1,11 [0,73; 1,69]	1,48 [0,74; 2,96]	0,09 [-0,01; 0,18]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	7 (15,6)	42	5 (11,9)	1,09 [0,44; 2,72]	1,03 [0,31; 3,43]	0,04 [-0,11; 0,18]	0,8833	0,5439
	Asiatisch	179	34 (19,0)	180	23 (12,8)	1,36 [0,91; 2,03]	1,63 [0,83; 3,18]	0,06 [-0,01; 0,14]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	9 (26,5)	37	10 (27,0)	0,87 [0,45; 1,69]	0,72 [0,23; 2,29]	-0,01 [-0,21; 0,20]	0,7527	0,2242
	Asiatisch	146	34 (23,3)	138	25 (18,1)	1,05 [0,69; 1,60]	1,36 [0,68; 2,74]	0,05 [-0,04; 0,15]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	28 (15,3)	188	12 (6,4)	2,29 [1,20;4,38]	2,60 [1,25;5,39]	0,09 [0,03;0,15]		
	Asiatisch	88	12 (13,6)	85	3 (3,5)	3,04 [0,98;9,44]	3,58 [1,02;12,58]	0,10 [0,02;0,18]		



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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9420	0,8948
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

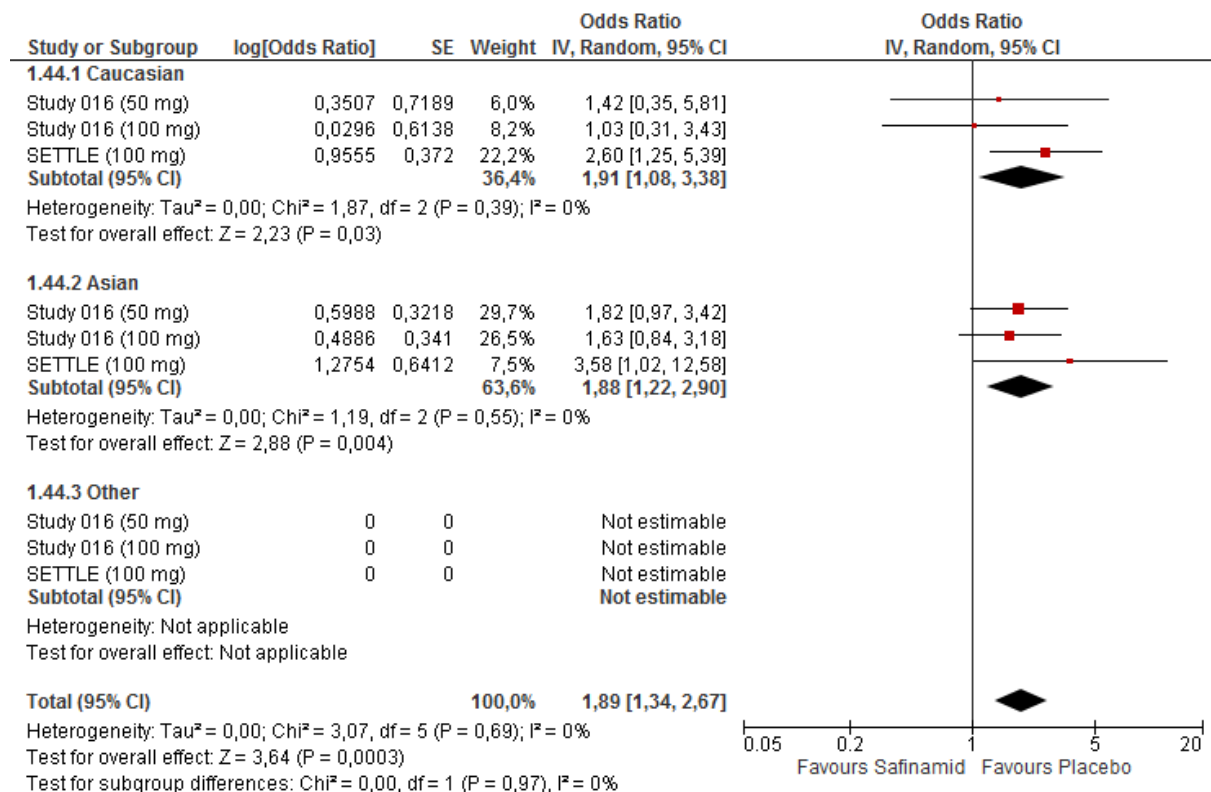
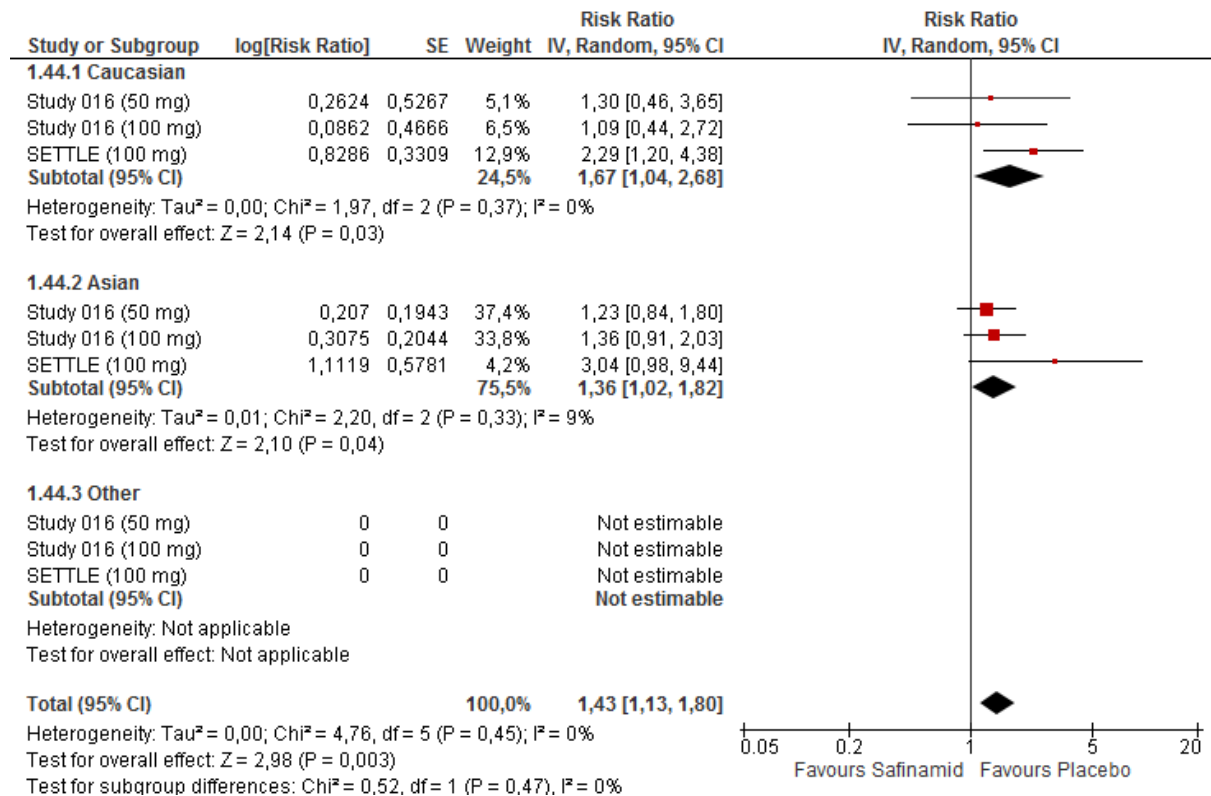


Abbildung 4-193: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.30.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Dyskinesie**

Hinsichtlich Dyskinesien zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Dyskinesie wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.31 Schwindel – RCT****4.3.1.3.2.31.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	7 (4,5)	160	4 (2,5)	1,21 [0,42; 3,53]	1,22 [0,34; 4,40]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,9225	0,9933
	Weiblich	66	0 (0,0)	62	2 (3,2)	0,33 [0,03; 4,19]	0,11 [0,00; 10,27]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	Männlich	140	3 (2,1)	127	4 (3,1)	0,84 [0,26; 2,72]	0,72 [0,18; 2,92]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,9929	0,9945
	Weiblich	49	0 (0,0)	48	1 (2,1)	n.b.	n.b.	-0,02 [-0,02; -0,02]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	3 (1,8)	160	4 (2,5)	0,88 [0,27; 2,90]	0,85 [0,21; 3,49]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,9182	0,9956
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	2 (3,2)	0,33 [0,06; 1,99]	0,11 [0,00; 2,73]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	Männlich	133	1 (0,8)	127	4 (3,1)	0,54 [0,14; 2,06]	0,48 [0,10; 2,21]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,9924	0,9954
	Weiblich	47	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0,44 [0,03; 7,52]	0,33 [0,01; 12,82]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
SETTLE	Männlich	171	3 (1,8)	163	3 (1,8)	1,10 [0,22; 5,49]	1,10 [0,21; 5,65]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9933	0,9911
	Weiblich	103	4 (3,9)	112	5 (4,5)	0,90 [0,25; 3,23]	0,90 [0,23; 3,45]	-0,01 [-0,06; 0,05]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

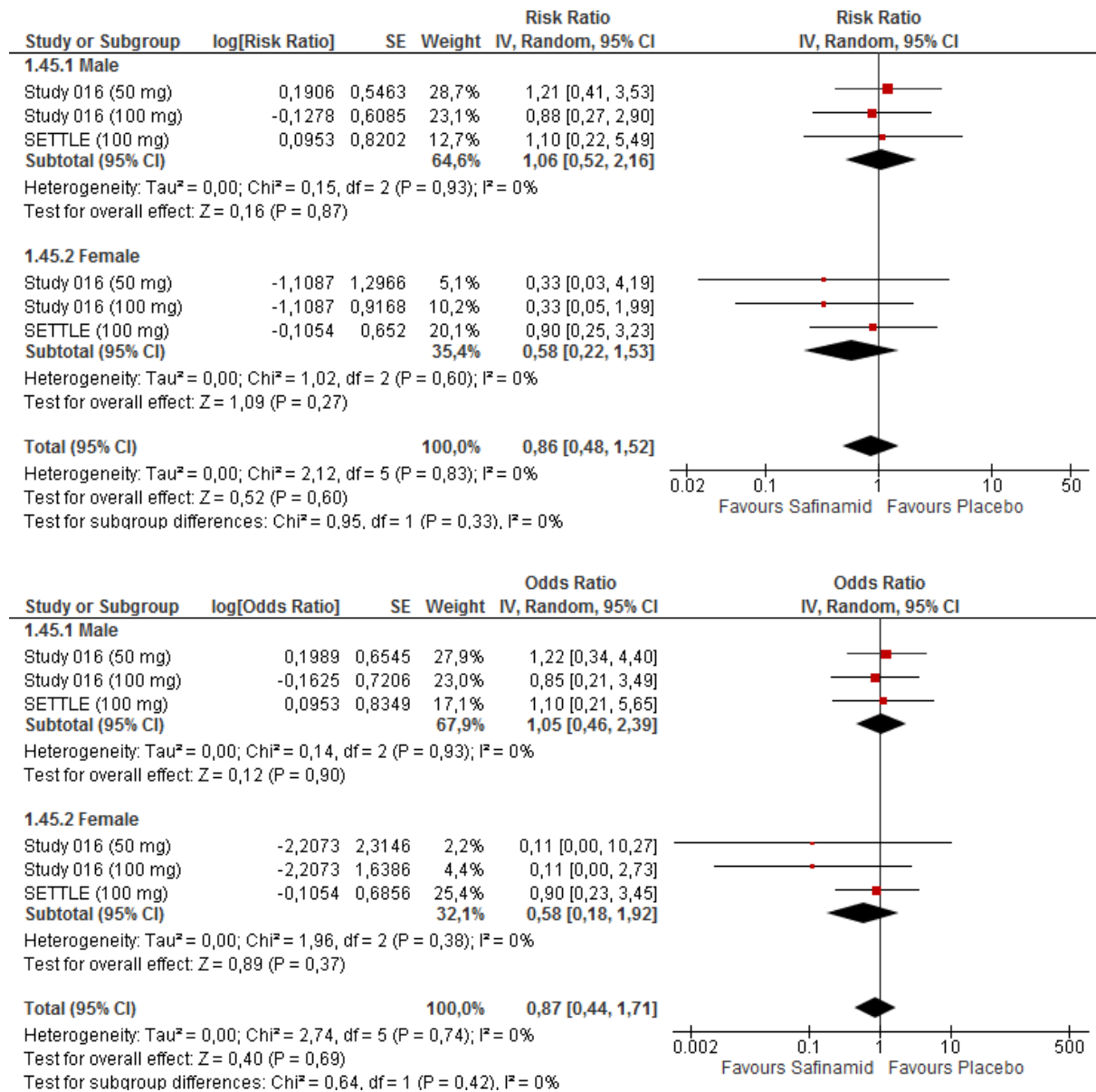


Abbildung 4-194: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.31.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	5 (3,4)	150	5 (3,3)	1,11 [0,42; 2,93]	1,17 [0,34; 3,98]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9827	0,7396
	≥65 Jahre	78	2 (2,6)	72	1 (1,4)	0,80 [0,11; 6,10]	0,72 [0,06; 9,17]	0,01 [-0,03; 0,06]		
Studie 018	<65 Jahre	125	2 (1,6)	108	4 (3,7)	0,80 [0,24; 2,67]	0,67 [0,16; 2,81]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,9630	0,7137
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	1 (1,5)	1,50 [0,08; 29,15]	1,62 [0,05; 51,11]	0,00 [-0,04; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	2 (1,3)	150	5 (3,3)	0,59 [0,19; 1,87]	0,46 [0,11; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,9395	0,5793
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	1 (1,4)	0,78 [0,10; 5,91]	0,64 [0,05; 8,44]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
Studie 018	<65 Jahre	116	0 (0,0)	108	4 (3,7)	0,33 [0,07; 1,51]	0,28 [0,05; 1,53]	n.b.	0,9116	0,9946
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	1 (1,5)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
SETTLE	<65 Jahre	160	3 (1,9)	157	3 (1,9)	0,91 [0,15; 5,48]	0,91 [0,15; 5,71]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9668	0,7861
	≥65 Jahre	114	4 (3,5)	118	5 (4,2)	0,71 [0,19; 2,65]	0,71 [0,18; 2,80]	-0,01 [-0,06; 0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*



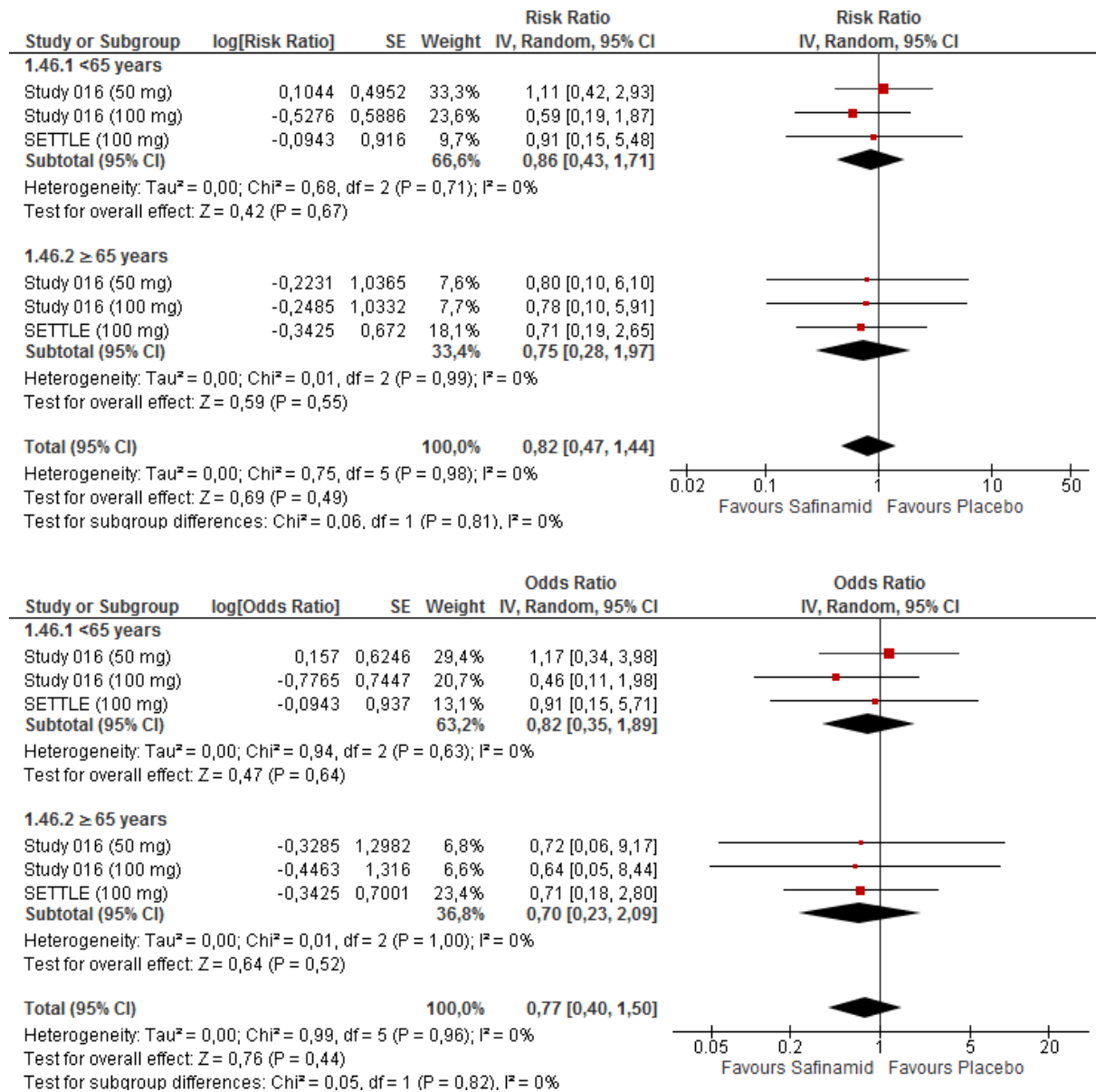


Abbildung 4-195: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.31.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	2 (4,4)	0,33 [0,05; 2,18]	0,16 [0,01; 3,07]	-0,02 [-0,10; 0,06]		
	H&Y>2	183	6 (3,3)	177	4 (2,3)	1,48 [0,51; 4,25]	1,58 [0,44; 5,74]	0,01 [-0,02; 0,04]		
									0,8573	0,1249
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	1 (2,6)	0,50 [0,04; 7,10]	0,33 [0,01; 16,80]	0,00 [-0,07; 0,08]		
	H&Y>2	155	2 (1,3)	136	4 (2,9)	0,61 [0,16; 2,27]	0,57 [0,13; 2,46]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
									0,9897	0,8631
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	2 (4,4)	0,66 [0,09; 4,55]	0,64 [0,04; 10,63]	-0,02 [-0,10; 0,05]		
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	4 (2,3)	0,73 [0,20; 2,72]	0,64 [0,14; 3,00]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
									0,9625	0,9934
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	1 (2,6)	n.b.	n.b.	-0,03 [-0,03; -0,03]		
	H&Y>2	141	1 (0,7)	136	4 (2,9)	0,59 [0,16; 2,25]	0,52 [0,11; 2,43]	-0,02 [-0,05; 0,01]		
									0,9895	0,9962
SETTLE	H&Y≤2	103	4 (3,9)	110	2 (1,8)	1,76 [0,37; 8,31]	1,79 [0,36; 8,90]	0,02 [-0,02; 0,07]		
	H&Y>2	171	3 (1,8)	165	6 (3,6)	0,65 [0,17; 2,52]	0,63 [0,16; 2,57]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
									0,8834	0,2168
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

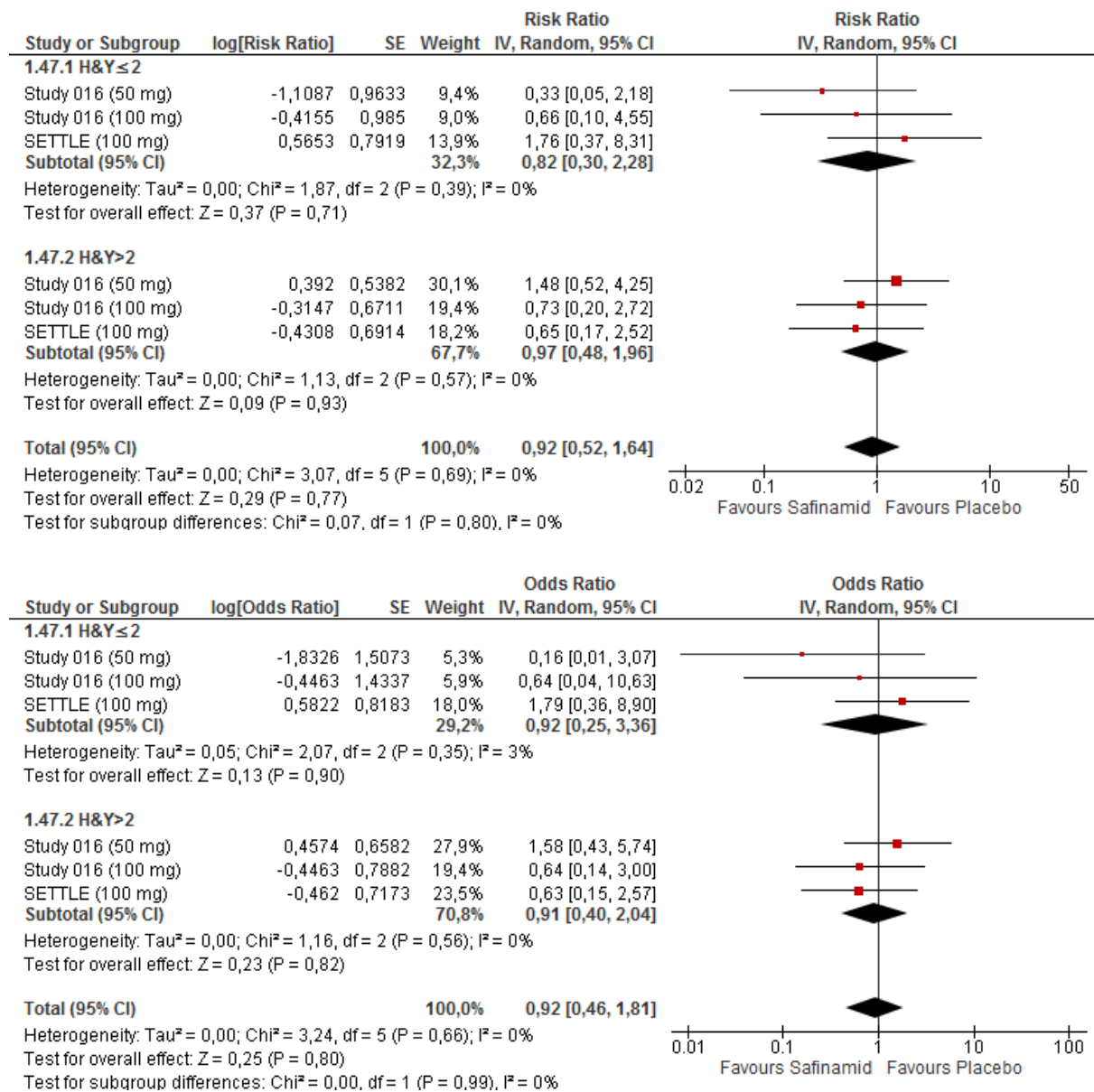


Abbildung 4-196: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.31.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	0 (0,0)	3,00 [0,13; 67,06]	3,26 [0,12; 88,35]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9423	0,9939
	Asiatisch	180	6 (3,3)	180	6 (3,3)	1,06 [0,40; 2,76]	1,02 [0,31; 3,33]	0,00 [-0,04; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	1 (2,9)	37	1 (2,7)	1,00 [0,07; 14,21]	1,00 [0,06; 18,08]	0,00 [-0,07; 0,08]	0,9781	0,7217
	Asiatisch	154	2 (1,3)	138	4 (2,9)	0,75 [0,22; 2,52]	0,60 [0,14; 2,52]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9618	n.b.
	Asiatisch	179	3 (1,7)	180	6 (3,3)	0,72 [0,25; 2,05]	0,67 [0,20; 2,24]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	1 (2,7)	0,31 [0,01; 6,94]	0,28 [0,01; 7,67]	-0,03 [-0,03; -0,03]	0,9781	0,9964
	Asiatisch	146	1 (0,7)	138	4 (2,9)	0,50 [0,13; 1,94]	0,45 [0,10; 2,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	6 (3,3)	188	4 (2,1)	1,35 [0,39; 4,68]	1,38 [0,38; 4,97]	0,01 [-0,02; 0,04]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	4 (4,7)	0,25 [0,03; 2,19]	0,24 [0,03; 2,20]	-0,04 [-0,09; 0,01]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9928	0,3593
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

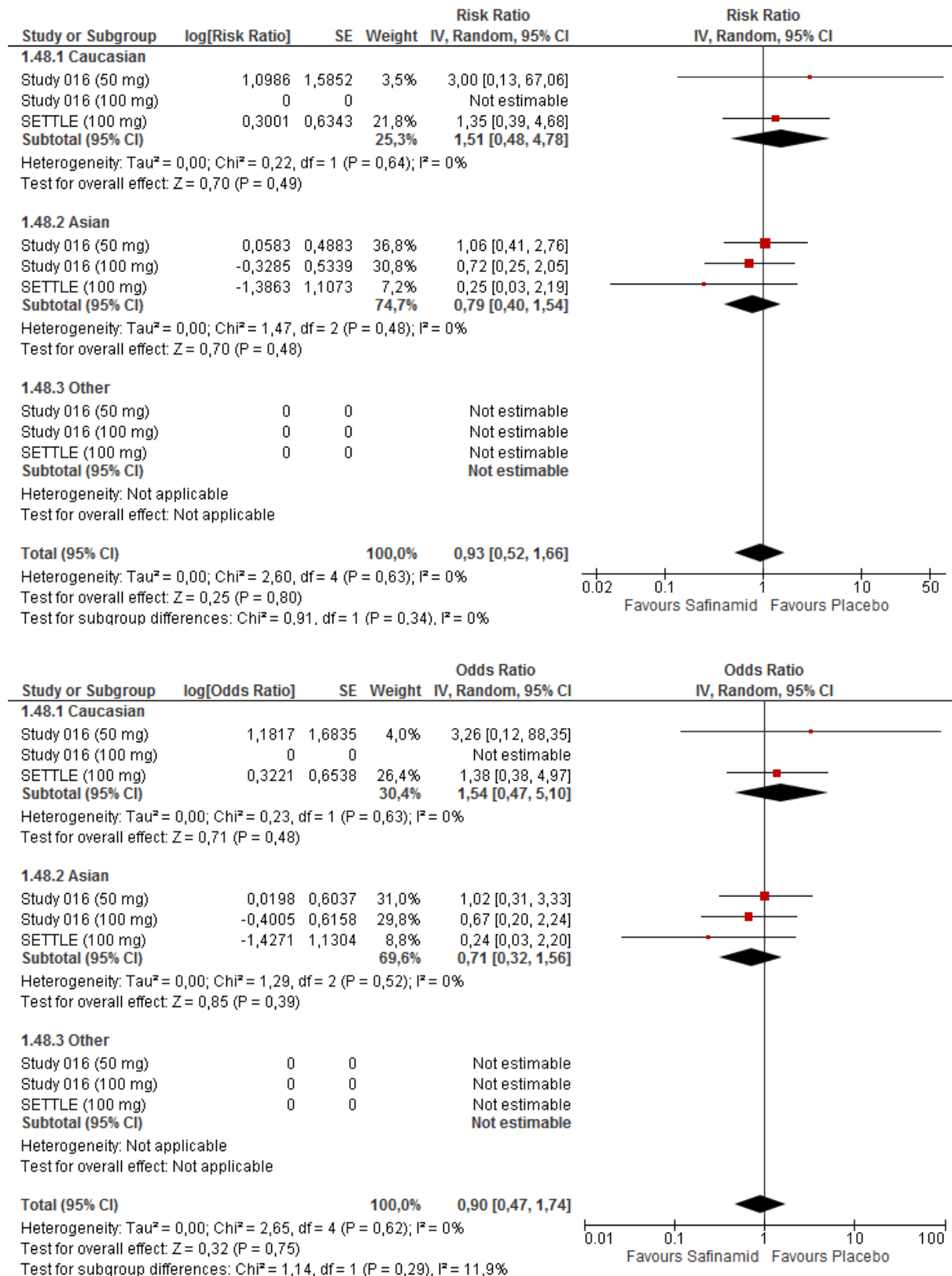


Abbildung 4-197: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.31.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Schwindel**

Hinsichtlich Schwindel zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Schwindel wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).



**4.3.1.3.2.32 Verschlechterung der Parkinson Symptome – RCT****4.3.1.3.2.32.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-261: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	5 (3,2)	160	14 (8,8)	0,50 [0,21; 1,21]	0,38 [0,13; 1,11]	-0,06 [-0,11; -0,00]		
	Weiblich	66	7 (10,6)	62	4 (6,5)	1,84 [0,70; 4,83]	1,91 [0,41; 8,78]	0,04 [-0,05; 0,14]		
									0,6877	0,0174
Studie 018	Männlich	140	28 (20,0)	127	33 (26,0)	0,90 [0,62; 1,32]	0,74 [0,32; 1,68]	-0,06 [-0,16; 0,04]		
	Weiblich	49	13 (26,5)	48	9 (18,8)	1,55 [0,76; 3,19]	1,85 [0,49; 7,07]	0,08 [-0,09; 0,24]		
									0,6195	0,0549
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	7 (4,3)	160	14 (8,8)	0,54 [0,25; 1,16]	0,42 [0,15; 1,18]	-0,04 [-0,10; 0,01]		
	Weiblich	61	2 (3,3)	62	4 (6,5)	2,10 [0,82; 5,34]	1,68 [0,20; 14,27]	-0,03 [-0,11; 0,04]		
									0,9212	0,6952
Studie 018	Männlich	133	29 (21,8)	127	33 (26,0)	0,82 [0,61; 1,11]	0,66 [0,31; 1,42]	-0,04 [-0,15; 0,06]		
	Weiblich	47	13 (27,7)	48	9 (18,8)	1,67 [0,77; 3,63]	2,56 [0,73; 8,95]	0,09 [-0,08; 0,26]		
									0,6656	0,0882
SETTLE	Männlich	171	4 (2,3)	163	3 (1,8)	1,17 [0,27; 5,12]	1,17 [0,25; 5,39]	0,00 [-0,03; 0,04]		
	Weiblich	103	3 (2,9)	112	2 (1,8)	1,41 [0,28; 7,12]	1,43 [0,27; 7,61]	0,01 [-0,03; 0,05]		
									0,9680	0,7239
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

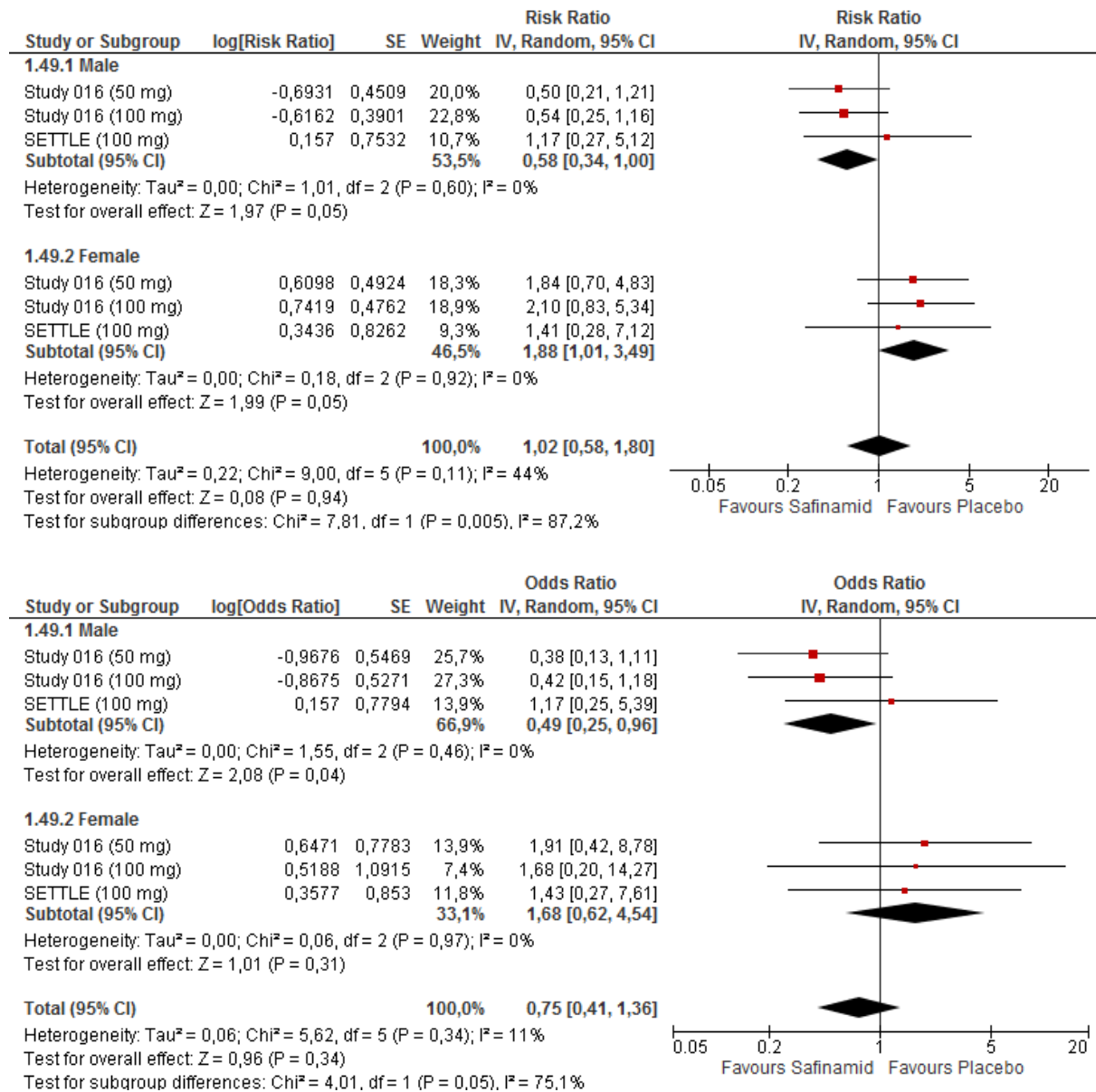


Abbildung 4-198: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.32.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-262: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	9 (6,2)	150	16 (10,7)	0,71 [0,35; 1,43]	0,64 [0,24; 1,73]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,9021	0,5099
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	2 (2,8)	0,79 [0,21; 3,03]	0,72 [0,10; 5,36]	0,01 [-0,05; 0,07]		
Studie 018	<65 Jahre	125	27 (21,6)	108	27 (25,0)	1,13 [0,76; 1,69]	0,96 [0,41; 2,25]	-0,03 [-0,14; 0,07]	0,8672	0,4827
	≥65 Jahre	64	14 (21,9)	67	15 (22,4)	0,86 [0,65; 1,13]	0,62 [0,20; 1,93]	-0,01 [-0,15; 0,14]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	7 (4,7)	150	16 (10,7)	0,45 [0,22; 0,92]	0,36 [0,13; 0,98]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,8214	0,3287
	≥65 Jahre	75	2 (2,7)	72	2 (2,8)	0,82 [0,21; 3,25]	0,73 [0,11; 4,79]	-0,00 [-0,05; 0,05]		
Studie 018	<65 Jahre	116	34 (29,3)	108	27 (25,0)	1,13 [0,83; 1,54]	1,26 [0,57; 2,81]	n.b.	0,5982	0,0329
	≥65 Jahre	64	8 (12,5)	67	15 (22,4)	0,65 [0,35; 1,21]	0,53 [0,19; 1,50]	-0,00 [-0,05; 0,05]		
SETTLE	<65 Jahre	160	3 (1,9)	157	1 (0,6)	1,91 [0,34;10,85]	1,94 [0,33;11,43]	0,01 [-0,01;0,04]	0,9543	0,3899
	≥65 Jahre	114	4 (3,5)	118	4 (3,4)	0,95 [0,25;3,64]	0,94 [0,23;3,93]	0,00 [-0,05;0,05]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

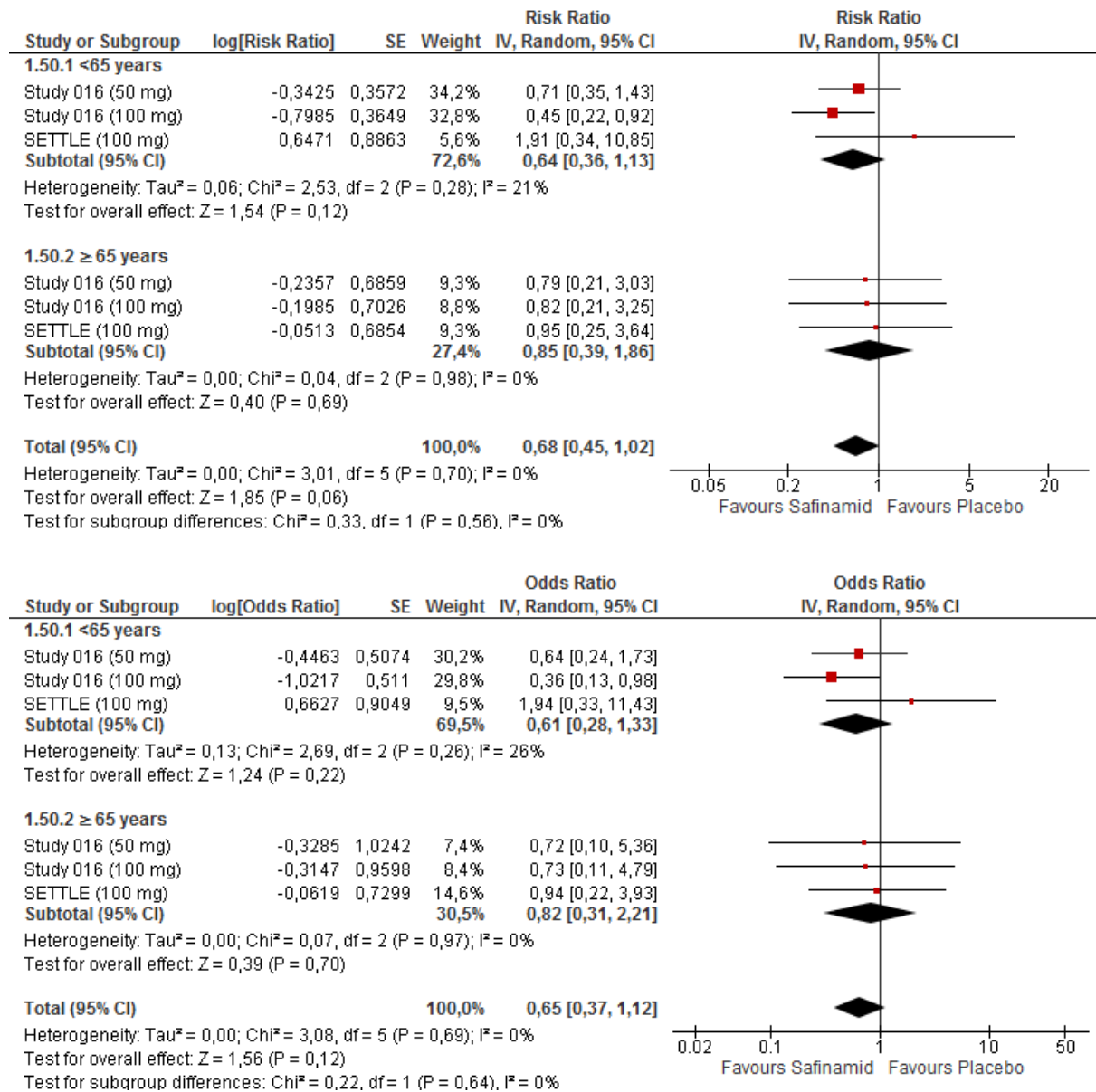


Abbildung 4-199: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.32.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-263: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	4 (8,9)	0,73 [0,15; 3,59]	0,46 [0,06; 3,76]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,8797	0,3395
	H&Y>2	183	11 (6,0)	177	14 (7,9)	0,85 [0,44; 1,63]	0,77 [0,31; 1,90]	-0,02 [-0,07; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	34	4 (11,8)	39	7 (17,9)	0,71 [0,24; 2,16]	0,42 [0,05; 3,19]	-0,06 [-0,22; 0,10]	0,8121	0,2820
	H&Y>2	155	37 (23,9)	136	35 (25,7)	0,94 [0,72; 1,24]	0,85 [0,42; 1,72]	-0,02 [-0,12; 0,08]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	4 (8,9)	0,30 [0,06; 1,52]	0,18 [0,02; 1,55]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,8778	0,3096
	H&Y>2	175	8 (4,6)	177	14 (7,9)	0,70 [0,33; 1,49]	0,56 [0,21; 1,54]	-0,03 [-0,08; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	39	5 (12,8)	39	7 (17,9)	1,23 [0,54; 2,83]	0,45 [0,06; 3,22]	-0,05 [-0,21; 0,11]	0,8868	0,5265
	H&Y>2	141	37 (26,2)	136	35 (25,7)	1,02 [0,77; 1,35]	1,01 [0,51; 2,01]	0,01 [-0,10; 0,11]		
SETTLE	H&Y≤2	103	1 (1,0)	110	0 (0,0)	2,79 [0,12;66,54]	2,86 [0,11;72,19]	0,01 [0,01;0,01]	0,9974	0,9916
	H&Y>2	171	6 (3,5)	165	5 (3,0)	1,17 [0,37;3,70]	1,18 [0,35;3,95]	0,00 [-0,03;0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



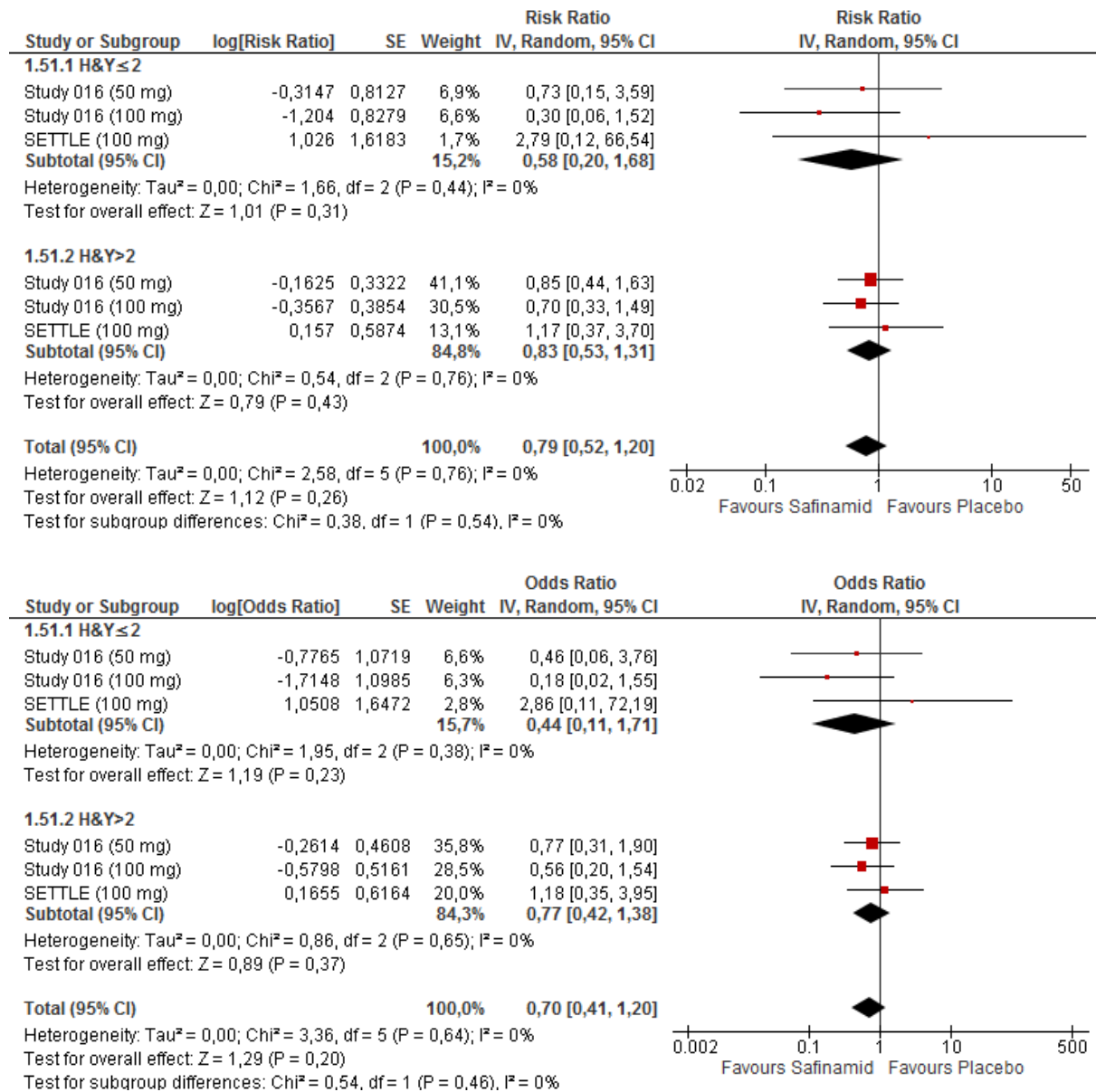


Abbildung 4-200: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.32.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-264: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	5 (11,6)	42	7 (16,7)	0,77 [0,30; 1,97]	0,64 [0,15; 2,74]	-0,05 [-0,20; 0,10]	0,9505	0,9095
	Asiatisch	180	7 (3,9)	180	11 (6,1)	0,78 [0,32; 1,88]	0,70 [0,24; 2,06]	-0,02 [-0,07; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	12 (34,3)	37	15 (40,5)	0,98 [0,65; 1,47]	0,62 [0,18; 2,13]	-0,06 [-0,29; 0,16]	0,8636	0,5550
	Asiatisch	154	29 (18,8)	138	27 (19,6)	0,99 [0,64; 1,52]	0,83 [0,38; 1,81]	-0,01 [-0,10; 0,08]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	3 (6,7)	42	7 (16,7)	0,45 [0,14; 1,50]	0,31 [0,06; 1,57]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,8276	0,6560
	Asiatisch	179	6 (3,4)	180	11 (6,1)	0,61 [0,26; 1,47]	0,52 [0,18; 1,53]	-0,03 [-0,07; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	16 (47,1)	37	15 (40,5)	1,13 [0,78; 1,62]	1,46 [0,43; 4,92]	0,07 [-0,17; 0,30]	0,9419	0,7869
	Asiatisch	146	26 (17,8)	138	27 (19,6)	0,88 [0,59; 1,31]	0,83 [0,41; 1,66]	-0,02 [-0,11; 0,07]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	5 (2,7)	188	4 (2,1)	1,22 [0,35; 4,26]	1,23 [0,34; 4,50]	0,01 [-0,03; 0,04]		
	Asiatisch	88	2 (2,3)	85	1 (1,2)	2,00 [0,18; 21,64]	2,02 [0,18; 22,76]	0,01 [-0,03; 0,05]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9962	0,9520
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

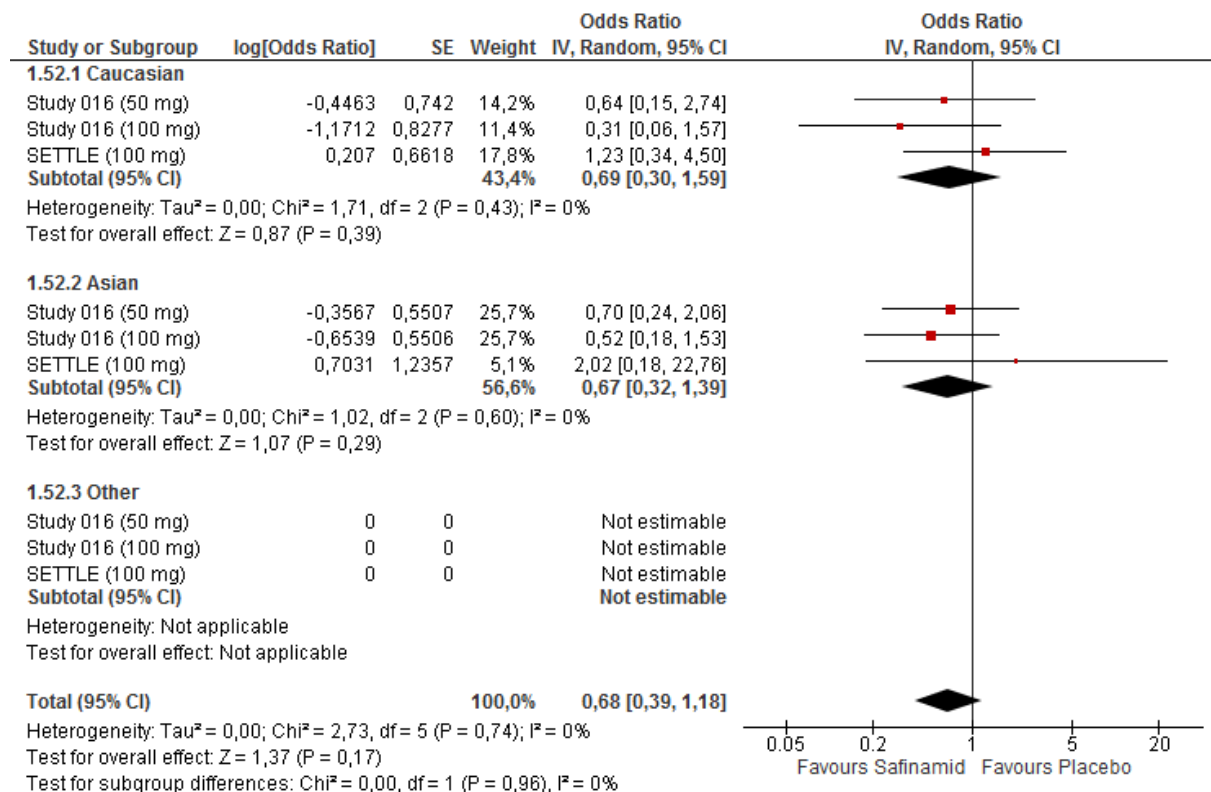
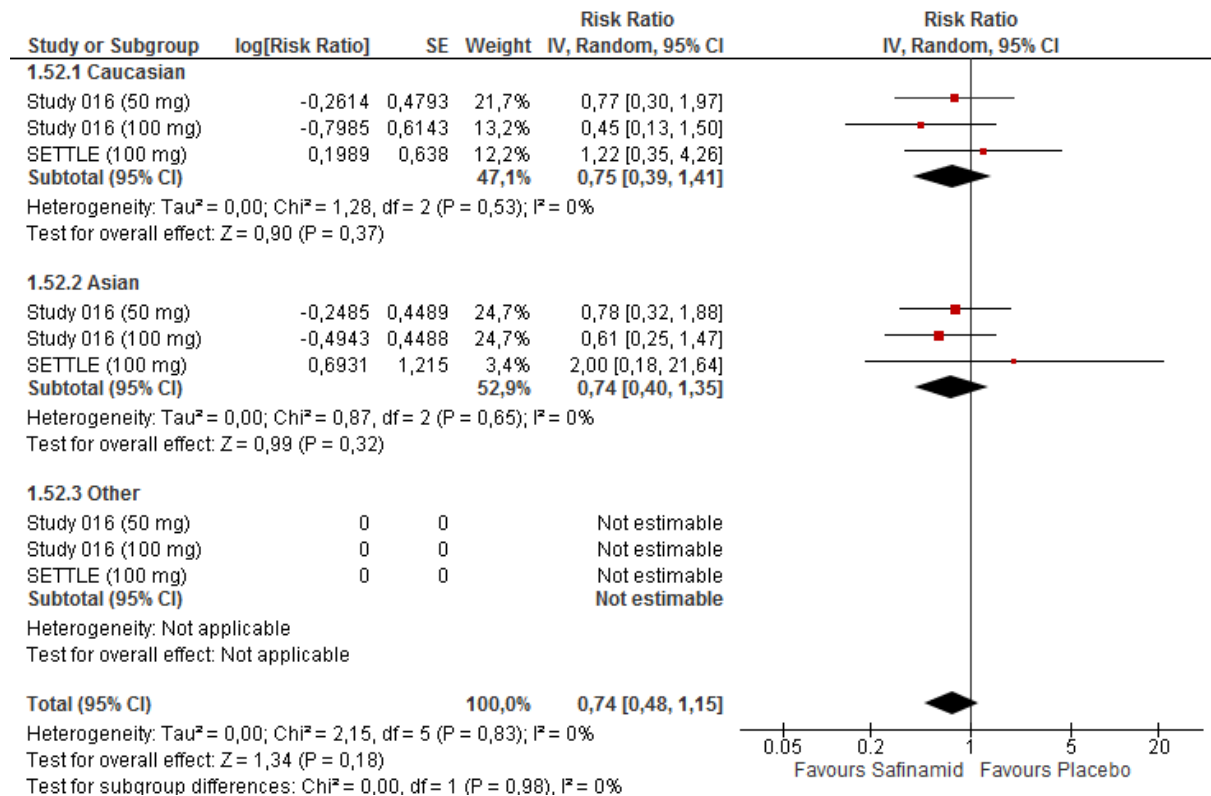


Abbildung 4-201: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.32.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Verschlechterung der Parkinson Symptome**

Hinsichtlich Verschlechterung der Parkinson Symptome zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \leq 0,05$  als Beleg auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.33 Stürze – RCT****4.3.1.3.2.33.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-265: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	5 (3,2)	160	7 (4,4)	0,86 [0,35; 2,08]	0,79 [0,23; 2,73]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,9611	0,7106
	Weiblich	66	3 (4,5)	62	3 (4,8)	1,41 [0,54; 3,72]	1,27 [0,22; 7,36]	-0,00 [-0,08; 0,07]		
Studie 018	Männlich	140	5 (3,6)	127	9 (7,1)	0,70 [0,32; 1,54]	0,47 [0,14; 1,62]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,7858	0,1767
	Weiblich	49	9 (18,4)	48	5 (10,4)	1,46 [0,49; 4,37]	2,06 [0,41; 10,49]	0,08 [-0,06; 0,22]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	5 (3,1)	160	7 (4,4)	0,92 [0,42; 2,03]	0,64 [0,19; 2,13]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,8822	0,2657
	Weiblich	61	4 (6,6)	62	3 (4,8)	1,95 [0,63; 5,96]	3,30 [0,58; 18,78]	0,02 [-0,06; 0,10]		
Studie 018	Männlich	133	6 (4,5)	127	9 (7,1)	0,65 [0,26; 1,60]	0,53 [0,15; 1,92]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,8030	0,1106
	Weiblich	47	7 (14,9)	48	5 (10,4)	1,58 [0,64; 3,88]	2,05 [0,41; 10,12]	0,04 [-0,09; 0,18]		
SETTLE	Männlich	171	10 (5,8)	163	7 (4,3)	1,40 [0,55; 3,56]	1,43 [0,52; 3,90]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,8878	0,3590
	Weiblich	103	8 (7,8)	112	3 (2,7)	2,88 [0,80; 10,40]	3,17 [0,80; 12,64]	0,05 [-0,01; 0,11]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

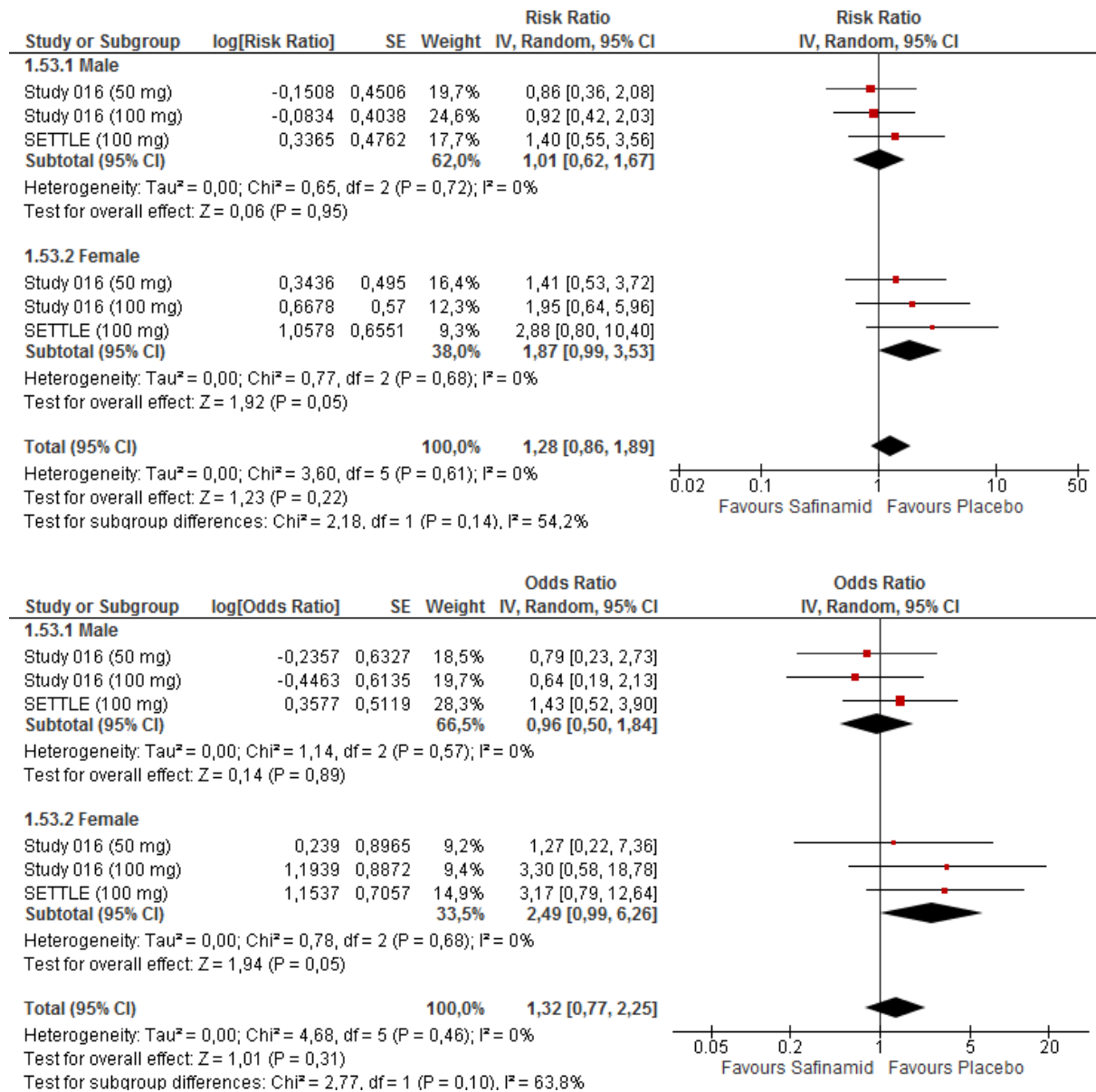


Abbildung 4-202: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.33.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-266: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	5 (3,4)	150	6 (4,0)	0,87 [0,35; 2,15]	0,76 [0,18; 3,17]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,9921	0,8901
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	4 (5,6)	0,88 [0,29; 2,71]	0,80 [0,17; 3,75]	-0,02 [-0,09; 0,05]		
Studie 018	<65 Jahre	125	9 (7,2)	108	4 (3,7)	1,34 [0,48; 3,73]	1,41 [0,39; 5,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	0,7391	0,0555
	≥65 Jahre	64	5 (7,8)	67	10 (14,9)	0,70 [0,32; 1,53]	0,60 [0,18; 1,97]	-0,07 [-0,18; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	6 (4,0)	150	6 (4,0)	1,21 [0,61; 2,40]	1,09 [0,28; 4,20]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9527	0,6826
	≥65 Jahre	75	3 (4,0)	72	4 (5,6)	0,60 [0,19; 1,86]	0,46 [0,10; 2,11]	-0,02 [-0,08; 0,05]		
Studie 018	<65 Jahre	116	3 (2,6)	108	4 (3,7)	1,08 [0,32; 3,67]	0,99 [0,21; 4,70]	n.b.	0,9214	0,7403
	≥65 Jahre	64	10 (15,6)	67	10 (14,9)	0,90 [0,48; 1,67]	0,81 [0,26; 2,57]	-0,02 [-0,08; 0,05]		
SETTLE	<65 Jahre	160	10 (6,3)	157	3 (1,9)	2,40 [0,69; 8,33]	2,64 [0,70; 9,93]	0,04 [0,00; 0,09]	0,8898	0,2029
	≥65 Jahre	114	8 (7,0)	118	7 (5,9)	1,19 [0,42; 3,42]	1,19 [0,38; 3,70]	0,01 [-0,05; 0,07]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

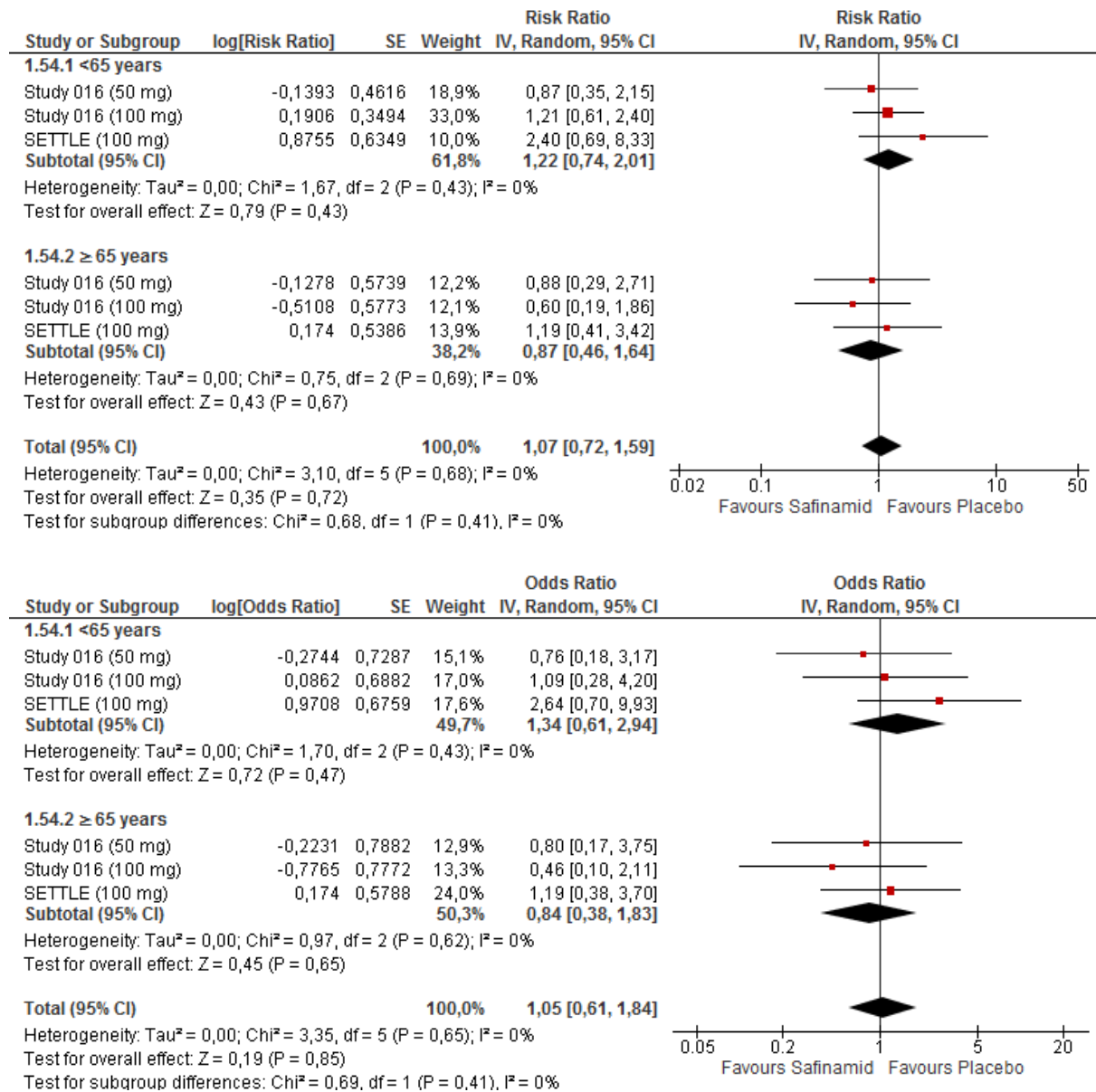


Abbildung 4-203: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.33.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	1 (2,2)	0,39 [0,02; 7,88]	0,33 [0,01; 10,11]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9280	0,9947
	H&Y>2	183	8 (4,4)	177	9 (5,1)	1,33 [0,76; 2,35]	1,01 [0,33; 3,08]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	34	2 (5,9)	39	3 (7,7)	0,47 [0,09; 2,37]	0,33 [0,03; 3,53]	-0,02 [-0,13; 0,10]	0,8863	0,3792
	H&Y>2	155	12 (7,7)	136	11 (8,1)	0,71 [0,37; 1,36]	0,88 [0,34; 2,31]	-0,00 [-0,07; 0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	3 (6,1)	45	1 (2,2)	1,36 [0,23; 8,08]	1,35 [0,12; 15,83]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,9346	0,4704
	H&Y>2	175	6 (3,4)	177	9 (5,1)	0,85 [0,39; 1,84]	0,72 [0,24; 2,23]	-0,02 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	39	4 (10,3)	39	3 (7,7)	0,70 [0,19; 2,50]	0,69 [0,12; 4,03]	0,03 [-0,10; 0,15]	0,9984	0,9439
	H&Y>2	141	9 (6,4)	136	11 (8,1)	1,12 [0,64; 1,99]	0,82 [0,29; 2,38]	-0,02 [-0,08; 0,04]		
SETTLE	H&Y≤2	103	4 (3,9)	110	3 (2,7)	1,30 [0,30; 5,67]	1,34 [0,28; 6,39]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,8792	0,5741
	H&Y>2	171	14 (8,2)	165	7 (4,2)	2,03 [0,84; 4,91]	2,17 [0,83; 5,70]	0,04 [-0,01; 0,09]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

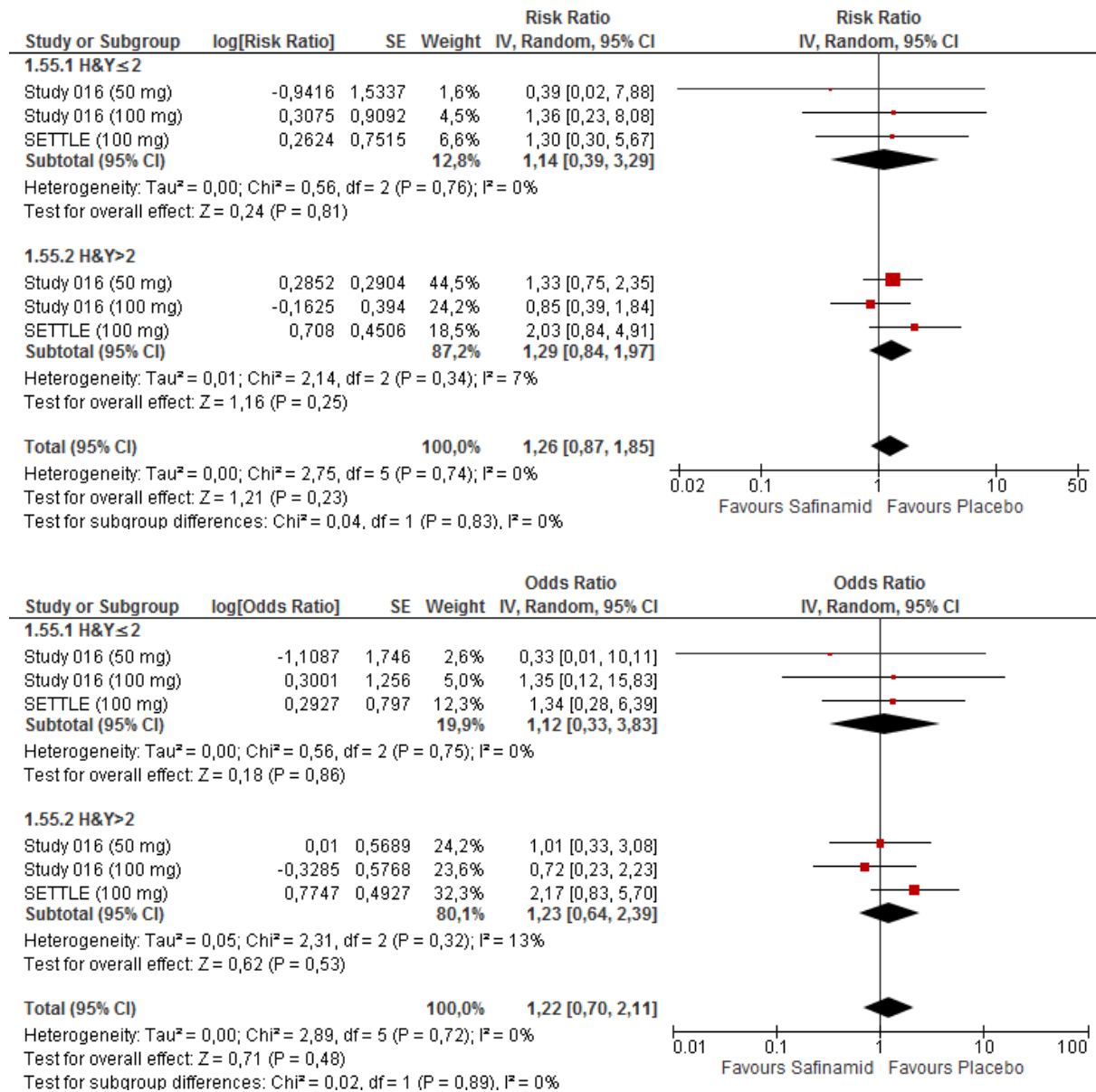


Abbildung 4-204: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.33.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	2 (4,8)	0,76 [0,15; 3,90]	0,68 [0,08; 5,78]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,9627	0,7420
	Asiatisch	180	7 (3,9)	180	8 (4,4)	0,99 [0,44; 2,20]	0,93 [0,30; 2,85]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	3 (8,6)	37	3 (8,1)	0,75 [0,28; 2,03]	0,90 [0,18; 4,60]	0,00 [-0,12; 0,13]	0,9896	0,9358
	Asiatisch	154	11 (7,1)	138	11 (8,0)	0,81 [0,40; 1,66]	0,74 [0,26; 2,08]	-0,01 [-0,07; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	2 (4,8)	0,30 [0,04; 2,24]	0,19 [0,01; 2,56]	-0,05 [-0,05; -0,05]	0,8678	0,9944
	Asiatisch	179	9 (5,0)	180	8 (4,4)	1,20 [0,60; 2,43]	1,11 [0,39; 3,19]	0,01 [-0,04; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	3 (8,8)	37	3 (8,1)	0,97 [0,17; 5,42]	0,95 [0,11; 8,59]	0,01 [-0,12; 0,14]	0,9368	0,6690
	Asiatisch	146	10 (6,8)	138	11 (8,0)	0,95 [0,49; 1,84]	0,85 [0,32; 2,24]	-0,01 [-0,07; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	16 (8,7)	188	9 (4,8)	1,84 [0,84;4,03]	1,93 [0,83;4,53]	0,04 [-0,01;0,09]		
	Asiatisch	88	2 (2,3)	85	1 (1,2)	0,33 [0,01;8,07]	0,33 [0,01;8,20]	0,01 [-0,03;0,05]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9746	0,8572
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*



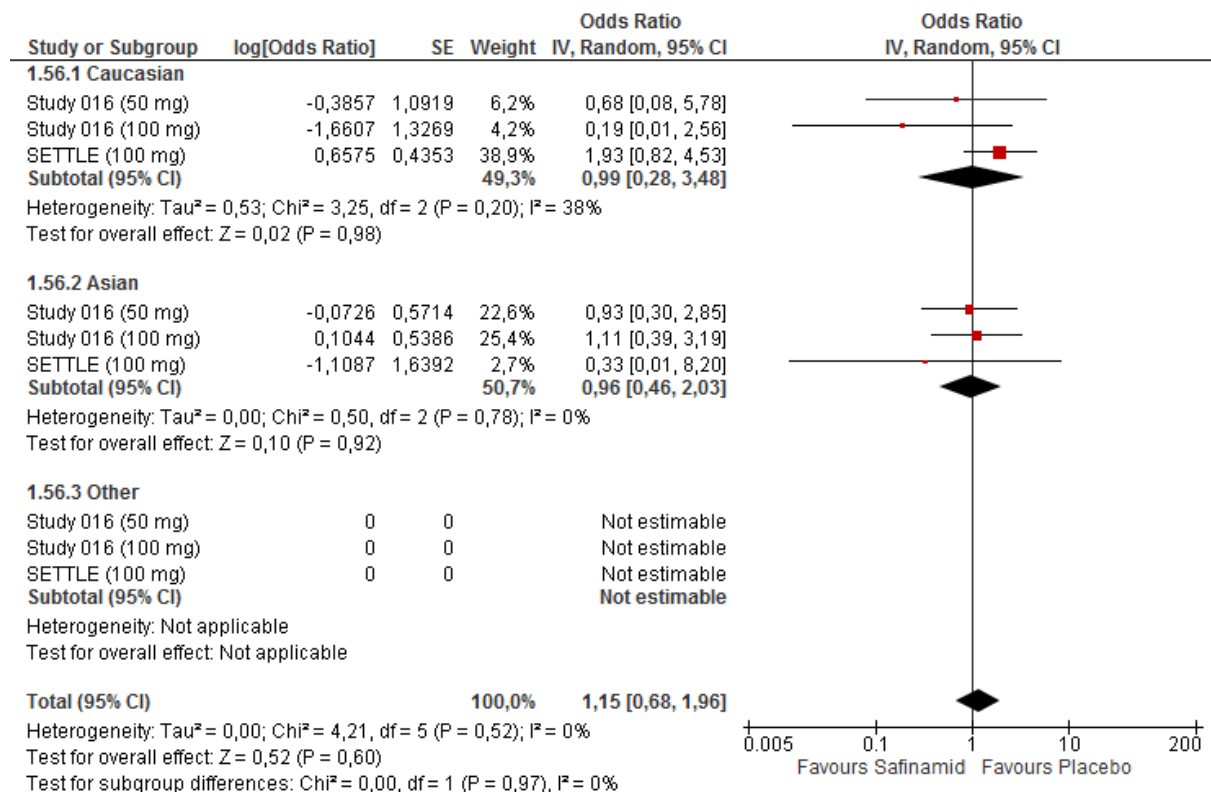
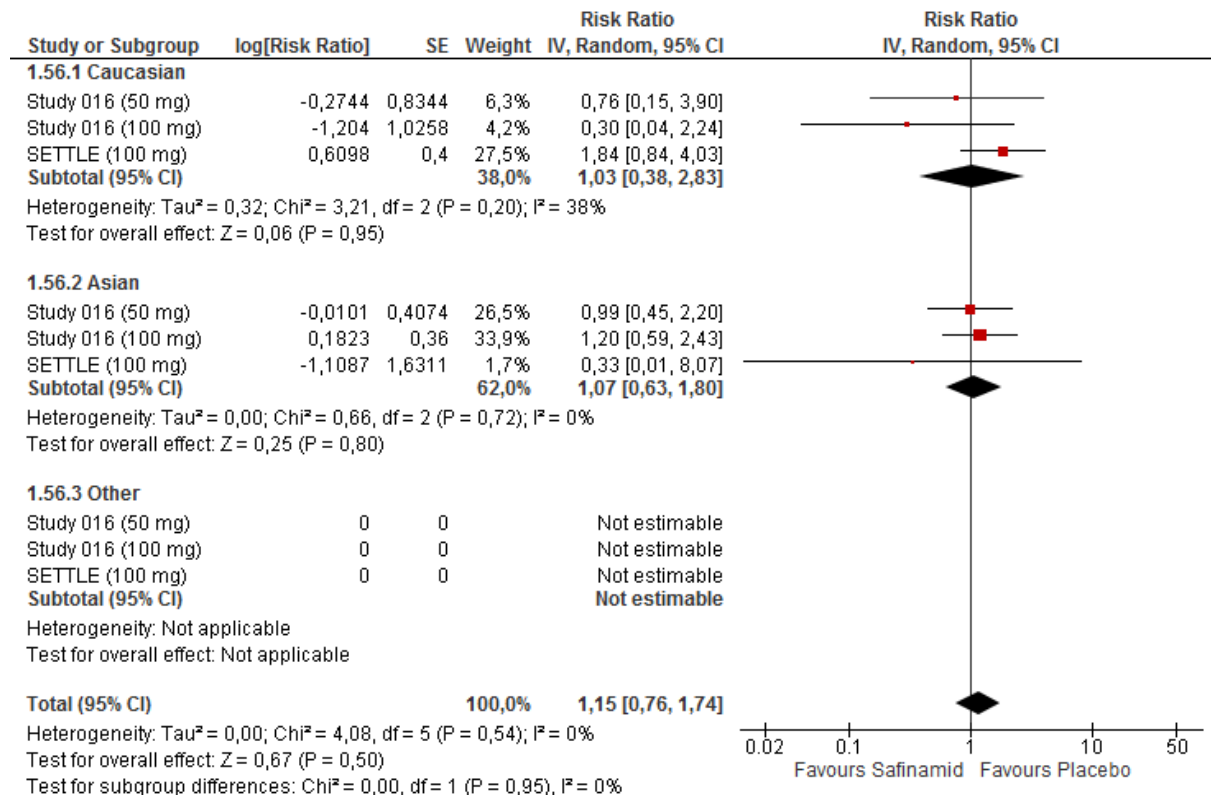


Abbildung 4-205: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.33.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Stürze**

Hinsichtlich Stürze zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Stürze wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,05 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.34 Rückenschmerzen – RCT****4.3.1.3.2.34.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-269: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	7 (4,5)	160	8 (5,0)	0,88 [0,37; 2,12]	0,92 [0,30; 2,81]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,9417	0,6965
	Weiblich	66	3 (4,5)	62	5 (8,1)	0,73 [0,27; 2,00]	0,70 [0,15; 3,14]	-0,04 [-0,12; 0,05]		
Studie 018	Männlich	140	10 (7,1)	127	9 (7,1)	1,18 [0,59; 2,35]	1,04 [0,39; 2,79]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,8808	0,3521
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	5 (10,4)	0,62 [0,16; 2,36]	0,52 [0,07; 3,76]	-0,06 [-0,17; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	10 (6,1)	160	8 (5,0)	0,93 [0,45; 1,94]	1,11 [0,38; 3,24]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,8062	0,1272
	Weiblich	61	2 (3,3)	62	5 (8,1)	0,50 [0,13; 1,91]	0,39 [0,06; 2,69]	-0,05 [-0,13; 0,03]		
Studie 018	Männlich	133	10 (7,5)	127	9 (7,1)	0,85 [0,39; 1,83]	0,78 [0,28; 2,13]	0,00 [-0,06; 0,07]	0,9003	0,5005
	Weiblich	47	6 (12,8)	48	5 (10,4)	1,68 [0,56; 5,07]	2,19 [0,44; 10,83]	0,02 [-0,11; 0,15]		
SETTLE	Männlich	171	7 (4,1)	163	8 (4,9)	1,05 [0,31; 3,64]	1,04 [0,29; 3,74]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,9310	0,4501
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	6 (5,4)	0,45 [0,10; 2,08]	0,43 [0,09; 2,11]	-0,03 [-0,08; 0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

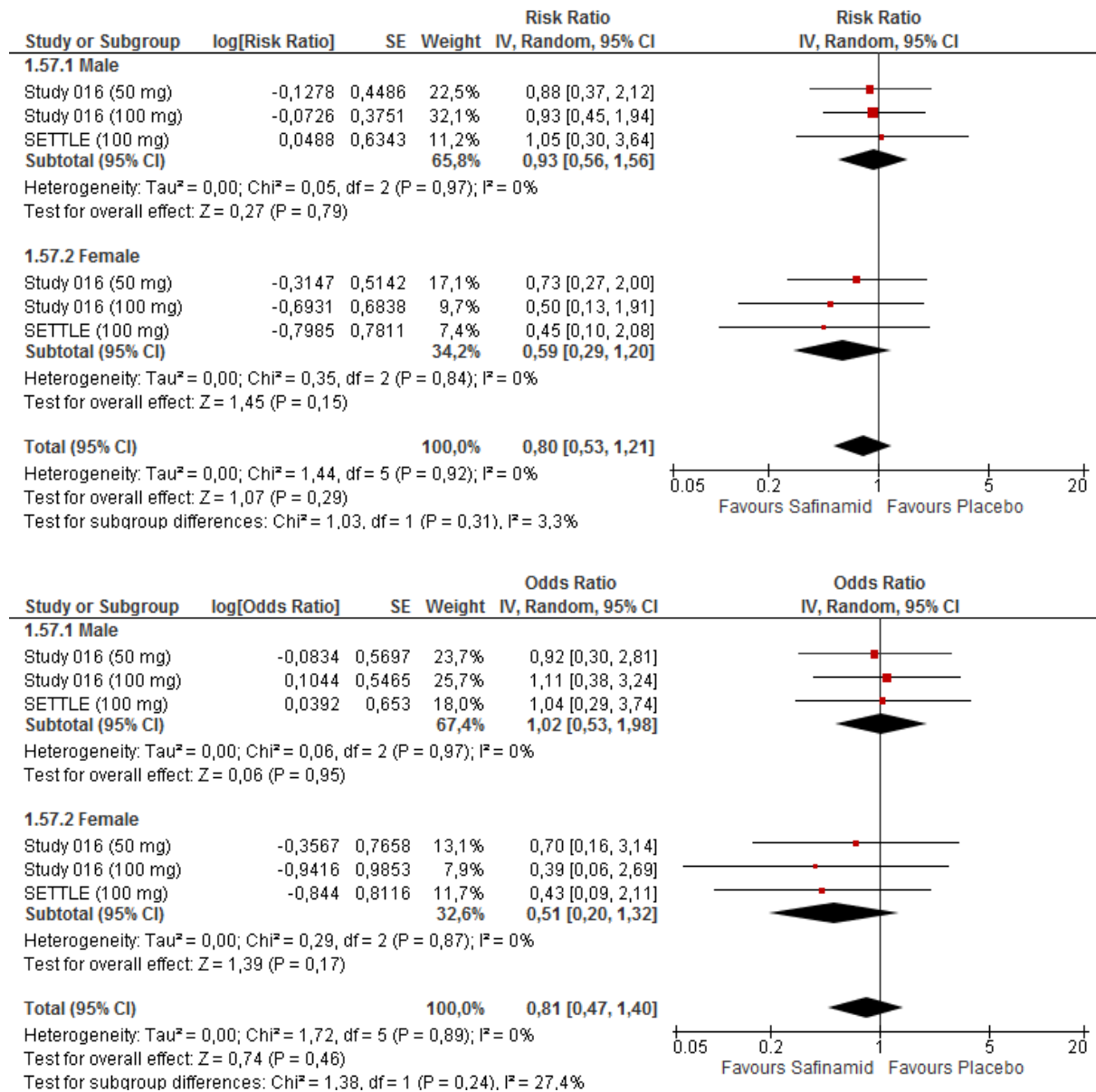


Abbildung 4-206: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.34.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-270: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	7 (4,8)	150	8 (5,3)	0,91 [0,37; 2,22]	0,99 [0,32; 3,07]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,9385	0,6051
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	5 (6,9)	0,63 [0,22; 1,85]	0,45 [0,08; 2,37]	-0,03 [-0,10; 0,04]		
Studie 018	<65 Jahre	125	7 (5,6)	108	8 (7,4)	1,16 [0,53; 2,57]	1,00 [0,32; 3,10]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,9738	0,8209
	≥65 Jahre	64	5 (7,8)	67	6 (9,0)	1,14 [0,45; 2,85]	1,23 [0,30; 5,07]	-0,01 [-0,11; 0,08]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	7 (4,7)	150	8 (5,3)	0,81 [0,31; 2,07]	0,86 [0,26; 2,84]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,9895	0,8656
	≥65 Jahre	75	5 (6,7)	72	5 (6,9)	1,06 [0,49; 2,28]	1,23 [0,23; 6,54]	-0,00 [-0,08; 0,08]		
Studie 018	<65 Jahre	116	11 (9,5)	108	8 (7,4)	1,61 [0,79; 3,29]	1,83 [0,66; 5,09]	n.b.	0,8229	0,1746
	≥65 Jahre	64	5 (7,8)	67	6 (9,0)	0,66 [0,29; 1,49]	0,56 [0,15; 2,12]	-0,00 [-0,08; 0,08]		
SETTLE	<65 Jahre	160	8 (5,0)	157	10 (6,4)	0,69 [0,23; 2,08]	0,68 [0,21; 2,17]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,9609	0,3490
	≥65 Jahre	114	1 (0,9)	118	4 (3,4)	0,37 [0,05; 2,72]	0,35 [0,04; 2,74]	-0,03 [-0,06; 0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

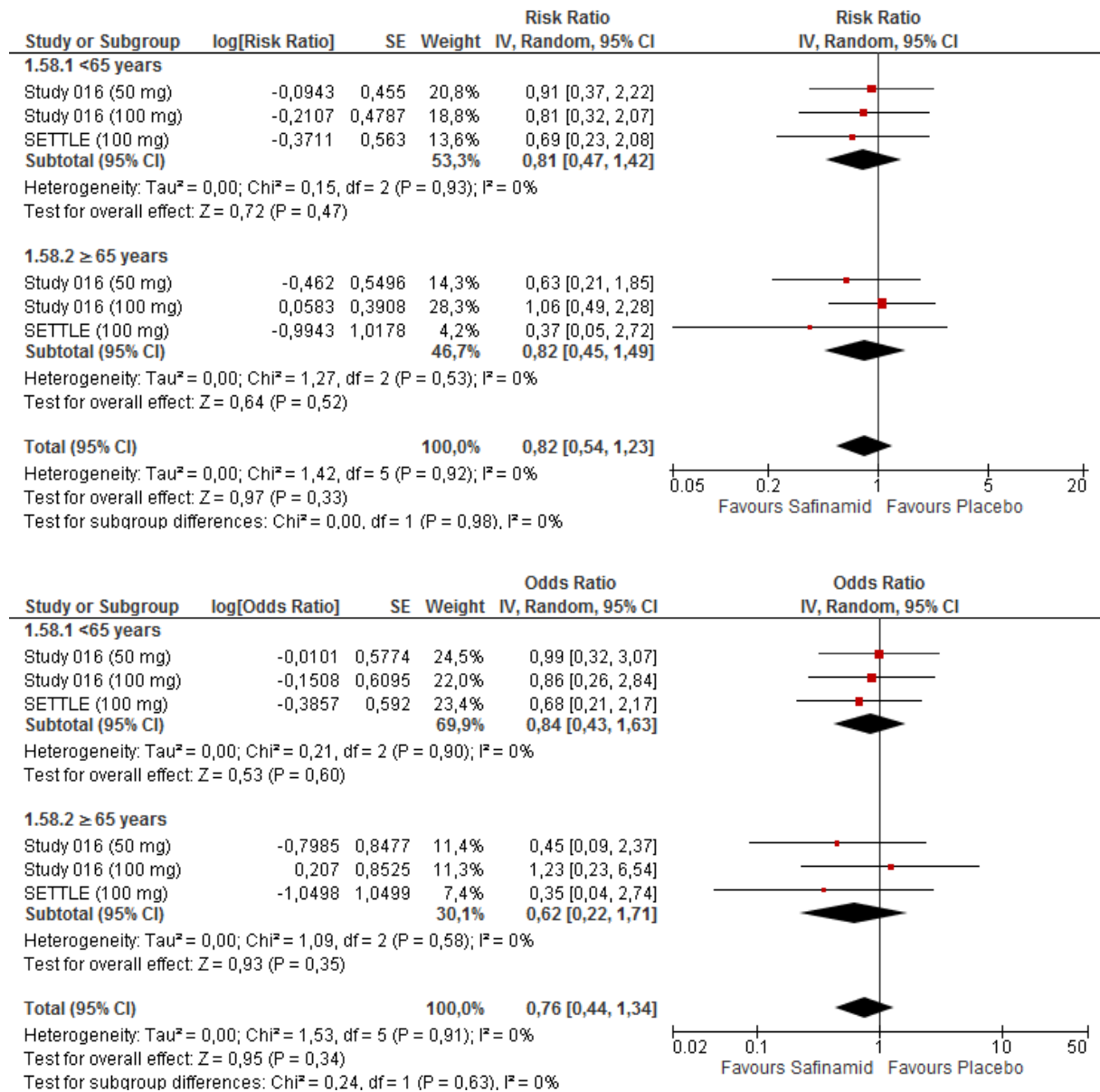


Abbildung 4-207: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.34.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-271: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	2 (5,0)	45	2 (4,4)	1,14 [0,29; 4,52]	1,28 [0,18; 9,00]	0,01 [-0,08; 0,10]	0,9888	0,8662
	H&Y>2	183	8 (4,4)	177	11 (6,2)	0,82 [0,36; 1,85]	0,84 [0,30; 2,32]	-0,02 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	H&Y≤2	34	2 (5,9)	39	3 (7,7)	0,90 [0,22; 3,66]	0,74 [0,12; 4,73]	-0,02 [-0,13; 0,10]	0,9395	0,6377
	H&Y>2	155	10 (6,5)	136	11 (8,1)	0,95 [0,45; 1,98]	0,92 [0,37; 2,30]	-0,02 [-0,08; 0,04]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	2 (4,1)	45	2 (4,4)	0,66 [0,13; 3,36]	0,70 [0,09; 5,59]	-0,00 [-0,09; 0,08]	0,9947	0,9772
	H&Y>2	175	10 (5,7)	177	11 (6,2)	0,80 [0,37; 1,69]	0,86 [0,30; 2,45]	-0,01 [-0,05; 0,04]		
Studie 018	H&Y≤2	39	1 (2,6)	39	3 (7,7)	0,33 [0,04; 2,76]	0,27 [0,02; 3,03]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,8874	0,4095
	H&Y>2	141	15 (10,6)	136	11 (8,1)	1,13 [0,61; 2,08]	1,22 [0,50; 2,98]	0,03 [-0,04; 0,09]		
SETTLE	H&Y≤2	103	2 (1,9)	110	2 (1,8)	0,92 [0,14;6,12]	0,93 [0,13;6,50]	0,00 [-0,04;0,04]	0,9027	0,5941
	H&Y>2	171	7 (4,1)	165	12 (7,3)	0,76 [0,23;2,53]	0,74 [0,21;2,55]	-0,03 [-0,08;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

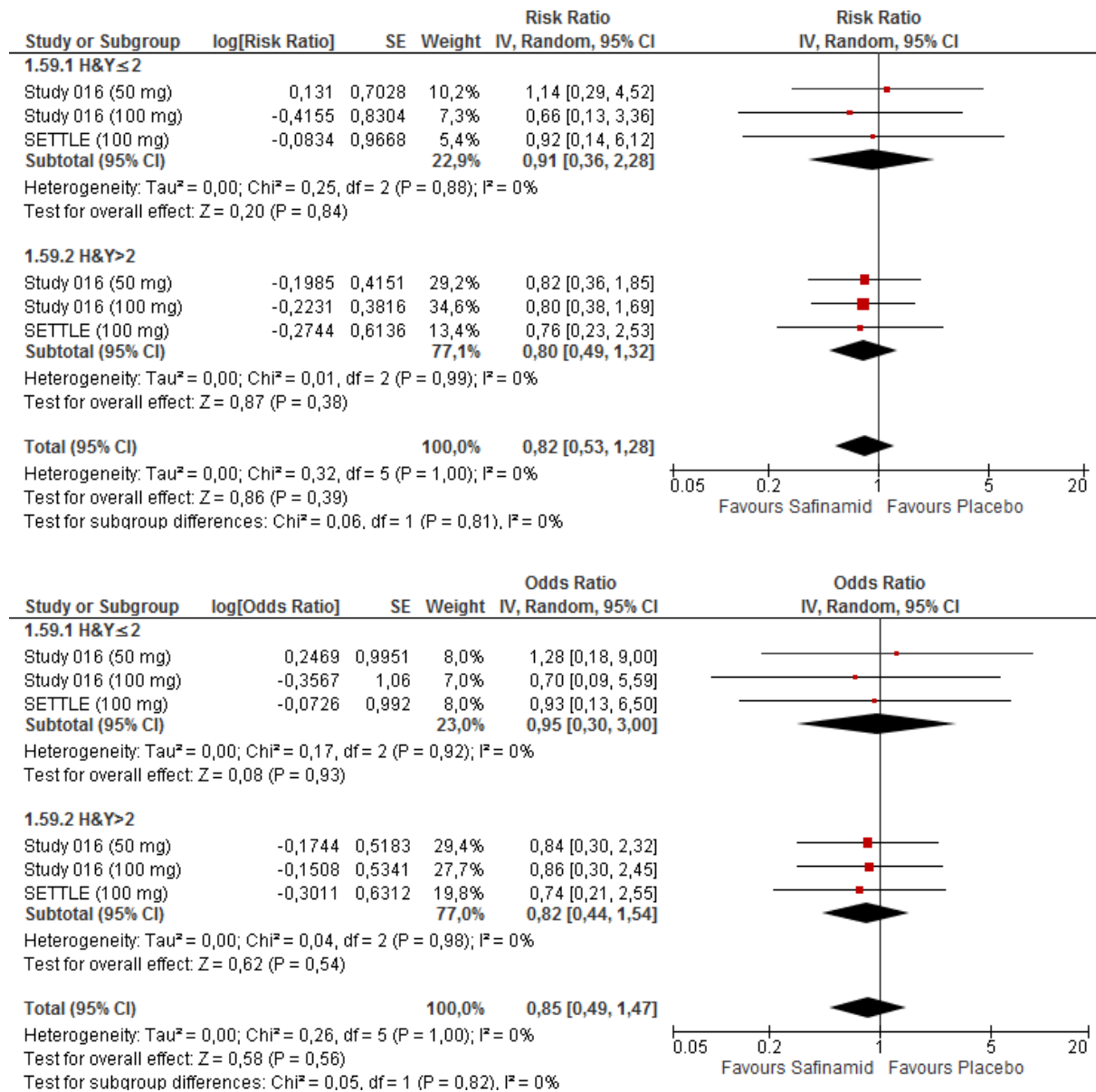


Abbildung 4-208: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Sildenafil vs. Placebo

**4.3.1.3.2.34.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-272: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	2 (4,7)	42	3 (7,1)	0,73 [0,16; 3,34]	0,68 [0,11; 4,08]	-0,02 [-0,13; 0,08]	0,9633	0,8571
	Asiatisch	180	8 (4,4)	180	10 (5,6)	0,89 [0,36; 2,24]	0,98 [0,32; 2,99]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	4 (10,8)	0,31 [0,06; 1,65]	0,23 [0,03; 1,67]	-0,11 [-0,11; -0,11]	0,7576	0,9922
	Asiatisch	154	12 (7,8)	138	10 (7,2)	1,29 [0,75; 2,23]	1,19 [0,49; 2,89]	0,01 [-0,06; 0,07]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	7 (15,6)	42	3 (7,1)	1,61 [0,51; 5,09]	1,96 [0,43; 8,97]	0,08 [-0,05; 0,22]	0,7898	0,0943
	Asiatisch	179	5 (2,8)	180	10 (5,6)	0,55 [0,22; 1,35]	0,53 [0,16; 1,81]	-0,03 [-0,07; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	5 (14,7)	37	4 (10,8)	0,88 [0,25; 3,08]	0,85 [0,17; 4,34]	0,04 [-0,12; 0,19]	0,8946	0,4647
	Asiatisch	146	11 (7,5)	138	10 (7,2)	1,11 [0,59; 2,10]	1,16 [0,47; 2,86]	0,00 [-0,06; 0,06]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	5 (2,7)	188	13 (6,9)	0,41 [0,12; 1,35]	0,39 [0,12; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,00]		
	Asiatisch	88	4 (4,5)	85	1 (1,2)	4,00 [0,46; 35,04]	4,15 [0,45; 37,93]	0,03 [-0,02; 0,08]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9737	0,1599
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

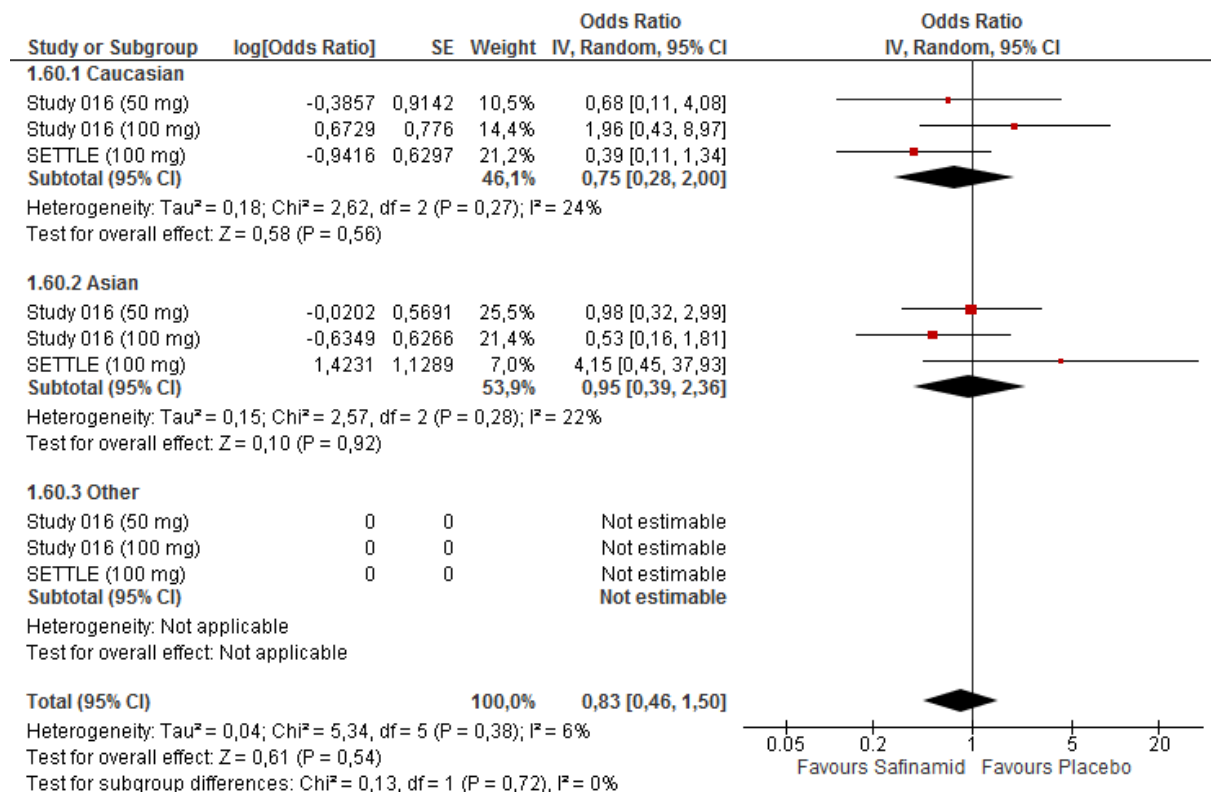
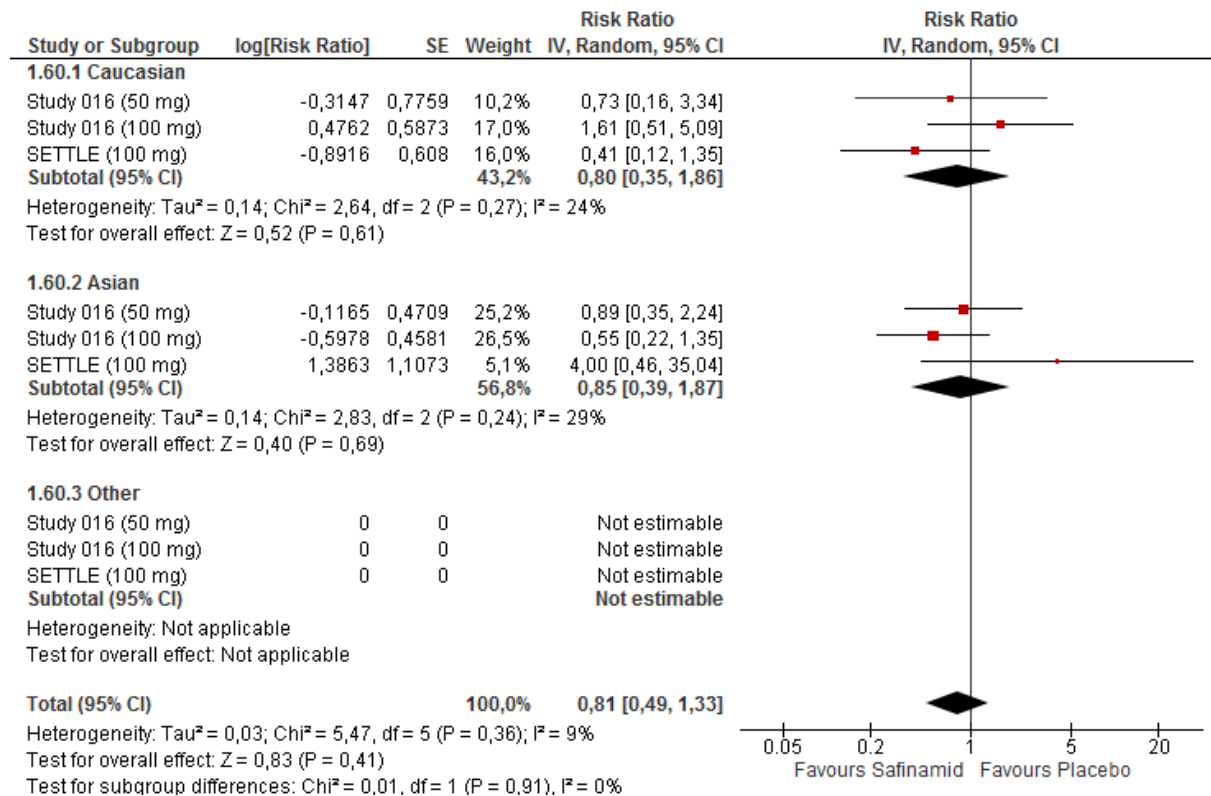


Abbildung 4-209: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.34.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Rückenschmerzen**

Hinsichtlich Rückenschmerzen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Rückenschmerzen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.35 Müdigkeit – RCT****4.3.1.3.2.35.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-273: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	2 (1,3)	160	2 (1,3)	1,02 [0,24; 4,26]	0,97 [0,16; 5,92]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9239	0,9961
	Weiblich	66	0 (0,0)	62	2 (3,2)	0,50 [0,08; 3,27]	0,33 [0,02; 5,33]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	4 (3,1)	0,49 [0,10; 2,28]	0,37 [0,05; 2,78]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,9985	0,9971
	Weiblich	49	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0,50 [0,04; 7,10]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	3 (1,8)	160	2 (1,3)	1,39 [0,39; 4,98]	1,38 [0,27; 7,17]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,8977	0,9948
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	2 (3,2)	0,33 [0,02; 5,33]	0,20 [0,00; 8,82]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
Studie 018	Männlich	133	2 (1,5)	127	4 (3,1)	0,63 [0,16; 2,41]	0,49 [0,08; 2,95]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,9986	0,9366
	Weiblich	47	1 (2,1)	48	1 (2,1)	1,00 [0,14; 7,10]	1,00 [0,02; 50,40]	0,00 [-0,06; 0,06]		
SETTLE	Männlich	171	2 (1,2)	163	5 (3,1)	0,42 [0,10; 1,84]	0,41 [0,09; 1,88]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,9899	0,9909
	Weiblich	103	1 (1,0)	112	3 (2,7)	0,56 [0,09; 3,31]	0,53 [0,08; 3,39]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										



0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

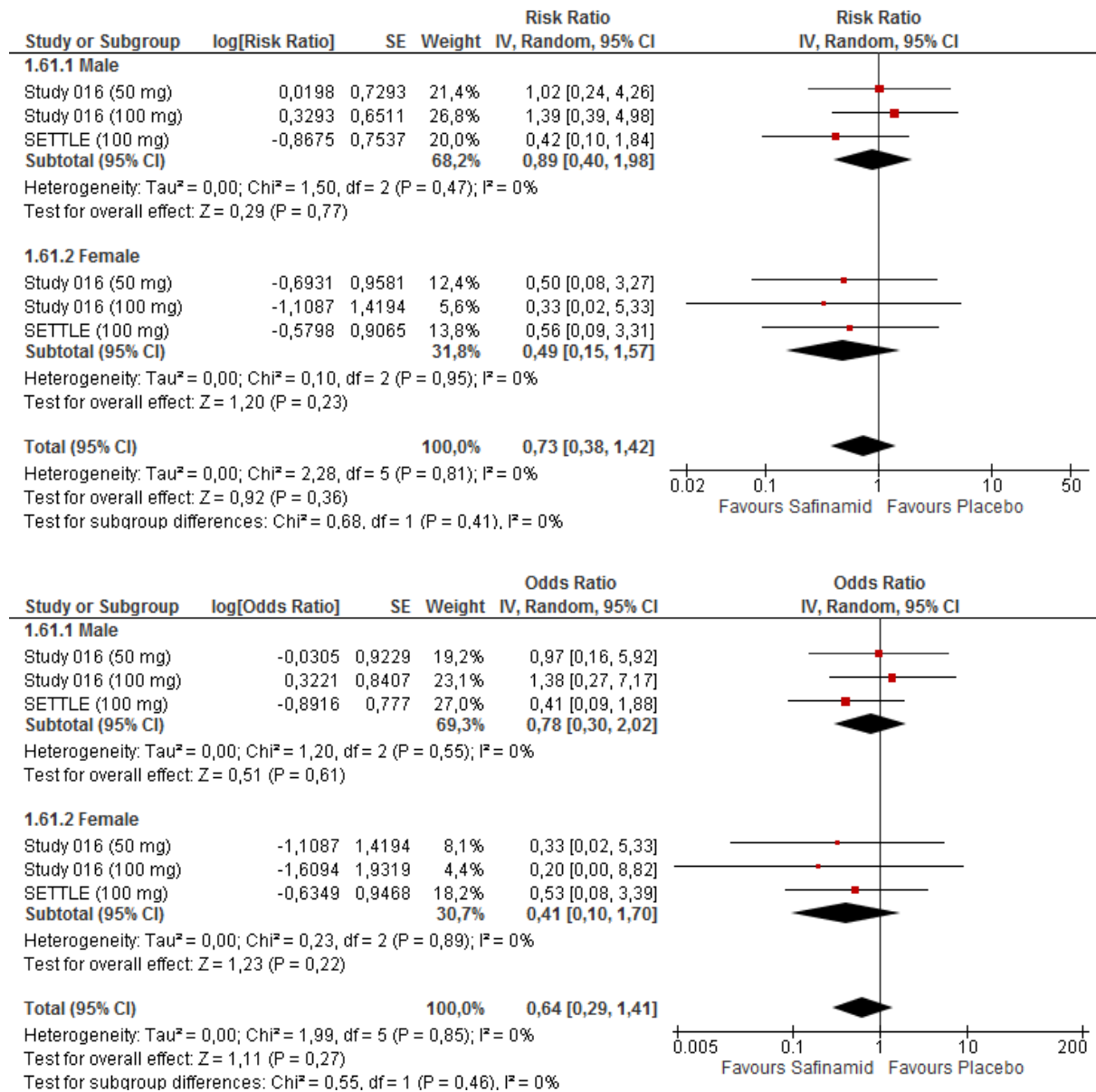


Abbildung 4-210: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.35.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-274: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	2 (1,4)	150	3 (2,0)	1,06 [0,24; 4,63]	0,88 [0,11; 7,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,9759	0,9960
	≥65 Jahre	78	0 (0,0)	72	1 (1,4)	0,33 [0,02; 5,33]	0,20 [0,00; 8,82]	-0,01 [-0,01; -0,01]		
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	1 (0,9)	2,25 [0,13; 38,09]	3,00[0,08;115,34]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,8546	0,9966
	≥65 Jahre	64	0 (0,0)	67	4 (6,0)	0,37 [0,09; 1,51]	0,25 [0,04; 1,58]	-0,06 [-0,06; -0,06]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	0 (0,0)	150	3 (2,0)	0,25 [0,05; 1,28]	0,15 [0,02; 1,32]	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,8634	0,9961
	≥65 Jahre	75	3 (4,0)	72	1 (1,4)	1,26 [0,27; 5,83]	1,44 [0,15; 13,87]	0,03 [-0,03; 0,08]		
Studie 018	<65 Jahre	116	0 (0,0)	108	1 (0,9)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9945	0,9949
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	4 (6,0)	1,18 [0,41; 3,38]	1,27 [0,22; 7,33]	0,03 [-0,03; 0,08]		
SETTLE	<65 Jahre	160	1 (0,6)	157	3 (1,9)	0,42 [0,06;2,80]	0,41 [0,06;2,88]	-0,01 [-0,04;0,01]	0,9600	0,8702
	≥65 Jahre	114	2 (1,8)	118	5 (4,2)	0,54 [0,11;2,54]	0,52 [0,10;2,58]	-0,02 [-0,07;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

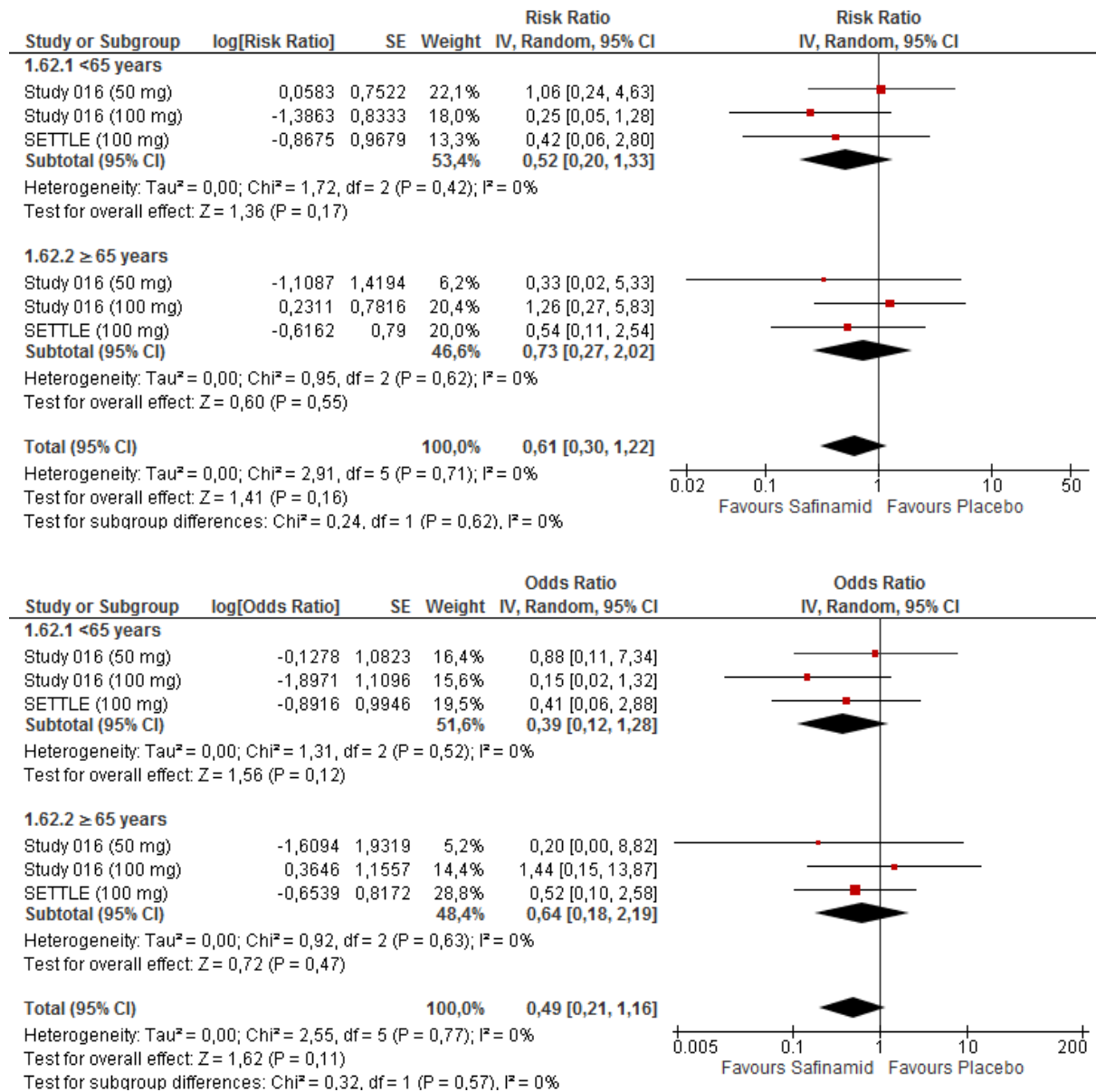


Abbildung 4-211: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.35.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-275: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9048	0,9965
	H&Y>2	183	1 (0,5)	177	4 (2,3)	0,52 [0,15; 1,89]	0,41 [0,08; 2,07]	-0,02 [-0,04; 0,01]		
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,03 [0,03; 0,03]	0,9330	0,9976
	H&Y>2	155	0 (0,0)	136	5 (3,7)	0,32 [0,08; 1,35]	0,24 [0,04; 1,52]	-0,04 [-0,20; 0,12]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	1 (2,0)	45	0 (0,0)	3,00 [0,24; 37,67]	9,00[0,10;831,78]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9437	0,9946
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	4 (2,3)	0,76 [0,23; 2,47]	0,72 [0,17; 3,11]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9904	1,0000
	H&Y>2	141	3 (2,1)	136	5 (3,7)	0,83 [0,26; 2,60]	0,74 [0,15; 3,69]	-0,02 [-0,06; 0,02]		
SETTLE	H&Y≤2	103	1 (1,0)	110	3 (2,7)	0,42 [0,06;2,77]	0,40 [0,06;2,85]	-0,02 [-0,05;0,02]	0,9975	0,9027
	H&Y>2	171	2 (1,2)	165	5 (3,0)	0,47 [0,10;2,21]	0,45 [0,09;2,24]	-0,02 [-0,05;0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

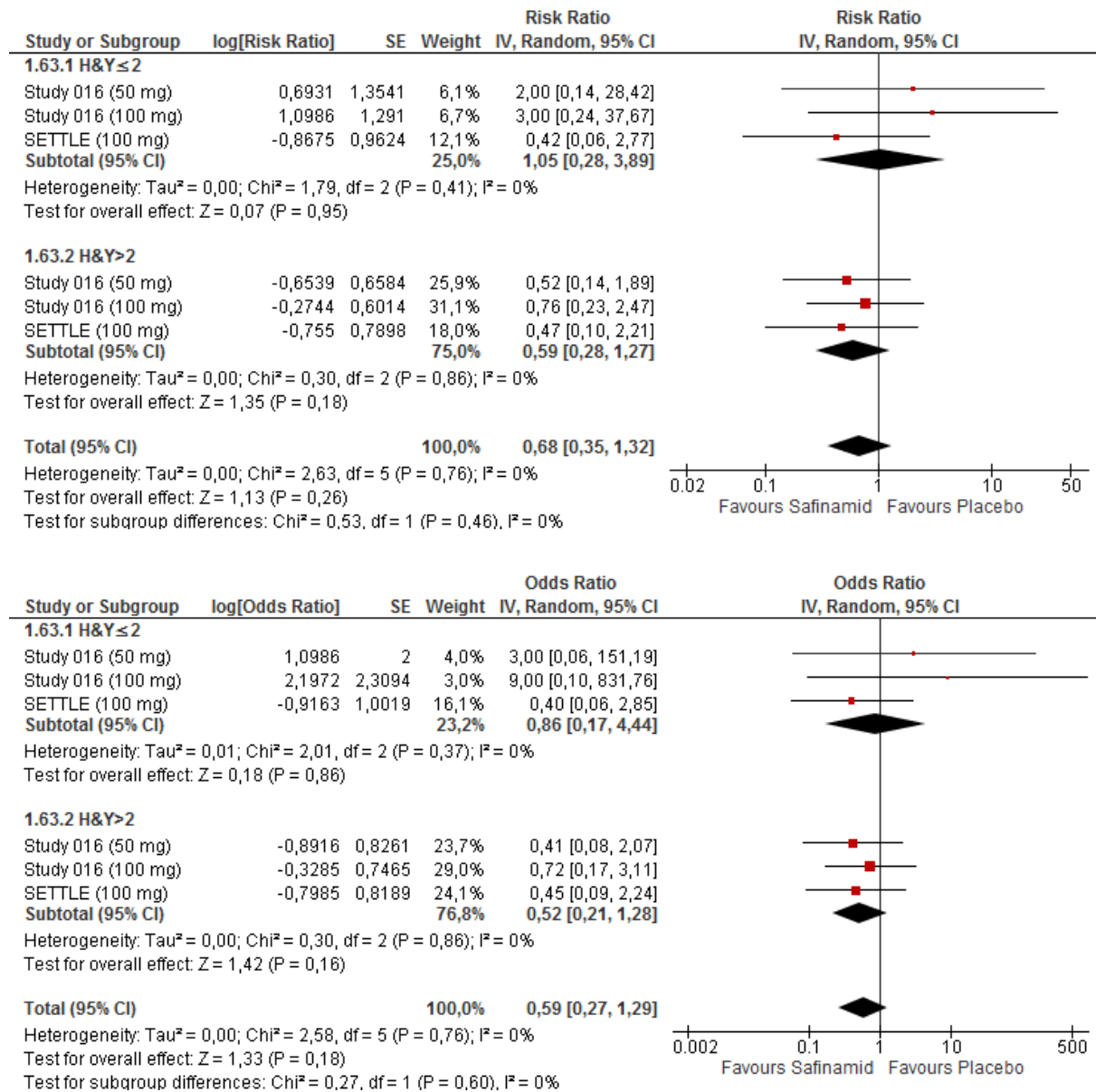


Abbildung 4-212: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo



**4.3.1.3.2.35.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-276: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9743	n.b.
	Asiatisch	180	2 (1,1)	180	4 (2,2)	0,70 [0,20; 2,44]	0,59 [0,13; 2,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9529	n.b.
	Asiatisch	154	1 (0,6)	138	5 (3,6)	0,42 [0,10; 1,70]	0,33 [0,06; 1,82]	-0,03 [-0,06; 0,00]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	1 (2,2)	42	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00[0,17;291,34]	0,02 [0,02; 0,02]	0,9038	0,9959
	Asiatisch	179	2 (1,1)	180	4 (2,2)	0,67 [0,20; 2,26]	0,62 [0,15; 2,53]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34		37		n.b.	n.b.	n.b.	0,9730	n.b.
	Asiatisch	146	3 (2,1)	138	5 (3,6)	0,79 [0,24; 2,60]	0,70 [0,15; 3,24]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	3 (1,6)	188	8 (4,3)	0,45 [0,12;1,60]	0,43 [0,12;1,61]	-0,03 [-0,06;0,01]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9837	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

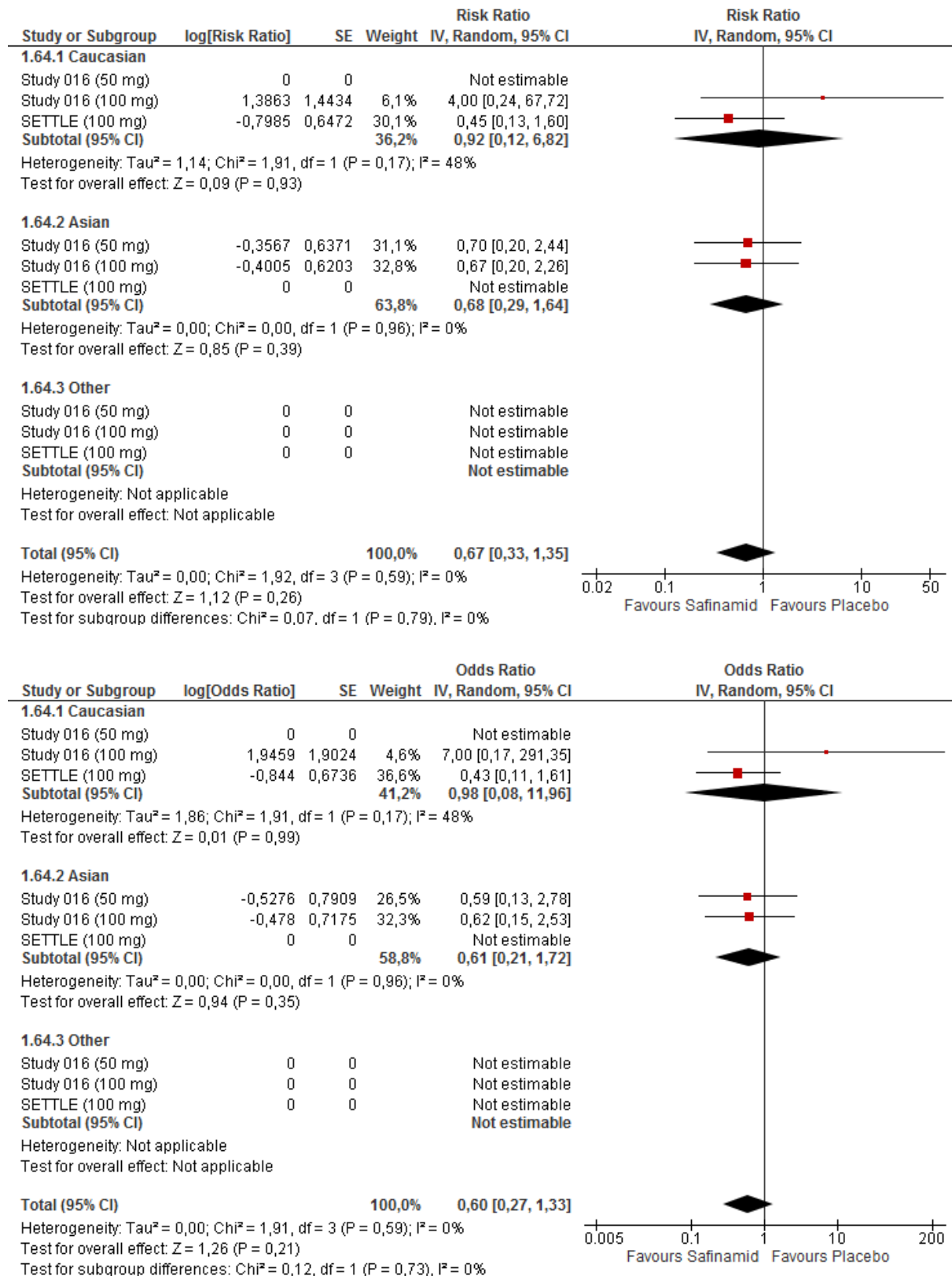


Abbildung 4-213: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.35.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Müdigkeit**

Hinsichtlich Müdigkeit zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Müdigkeit wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.36 Schmerzen – RCT****4.3.1.3.2.36.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-277: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	1 (0,6)	160	3 (1,9)	0,64 [0,11; 3,54]	0,59 [0,09; 4,04]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,8210	0,7660
	Weiblich	66	1 (1,5)	62	7 (11,3)	0,52 [0,16; 1,64]	0,33 [0,05; 2,04]	-0,10 [-0,18; -0,01]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	2 (1,6)	1,91 [0,47; 7,81]	1,14 [0,09; 14,67]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9084	0,5829
	Weiblich	49	5 (10,2)	48	2 (4,2)	1,56 [0,43; 5,67]	2,24 [0,36; 13,98]	0,06 [-0,04; 0,16]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	4 (2,5)	160	3 (1,9)	0,89 [0,26; 2,99]	0,87 [0,20; 3,89]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7602	0,9936
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	7 (11,3)	0,41 [0,11; 1,51]	0,24 [0,03; 1,66]	-0,11 [-0,11; -0,11]		
Studie 018	Männlich	133	3 (2,3)	127	2 (1,6)	1,14 [0,31; 4,24]	1,16 [0,24; 5,58]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,9969	0,8070
	Weiblich	47	3 (6,4)	48	2 (4,2)	0,86 [0,22; 3,38]	0,91 [0,13; 6,21]	0,02 [-0,07; 0,11]		
SETTLE	Männlich	171	1 (0,6)	163	0 (0,0)	2,58 [0,11; 62,28]	2,62 [0,10; 65,42]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9273	0,9951
	Weiblich	103	0 (0,0)	112	2 (1,8)	0,41 [0,04; 3,85]	0,40 [0,04; 3,94]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

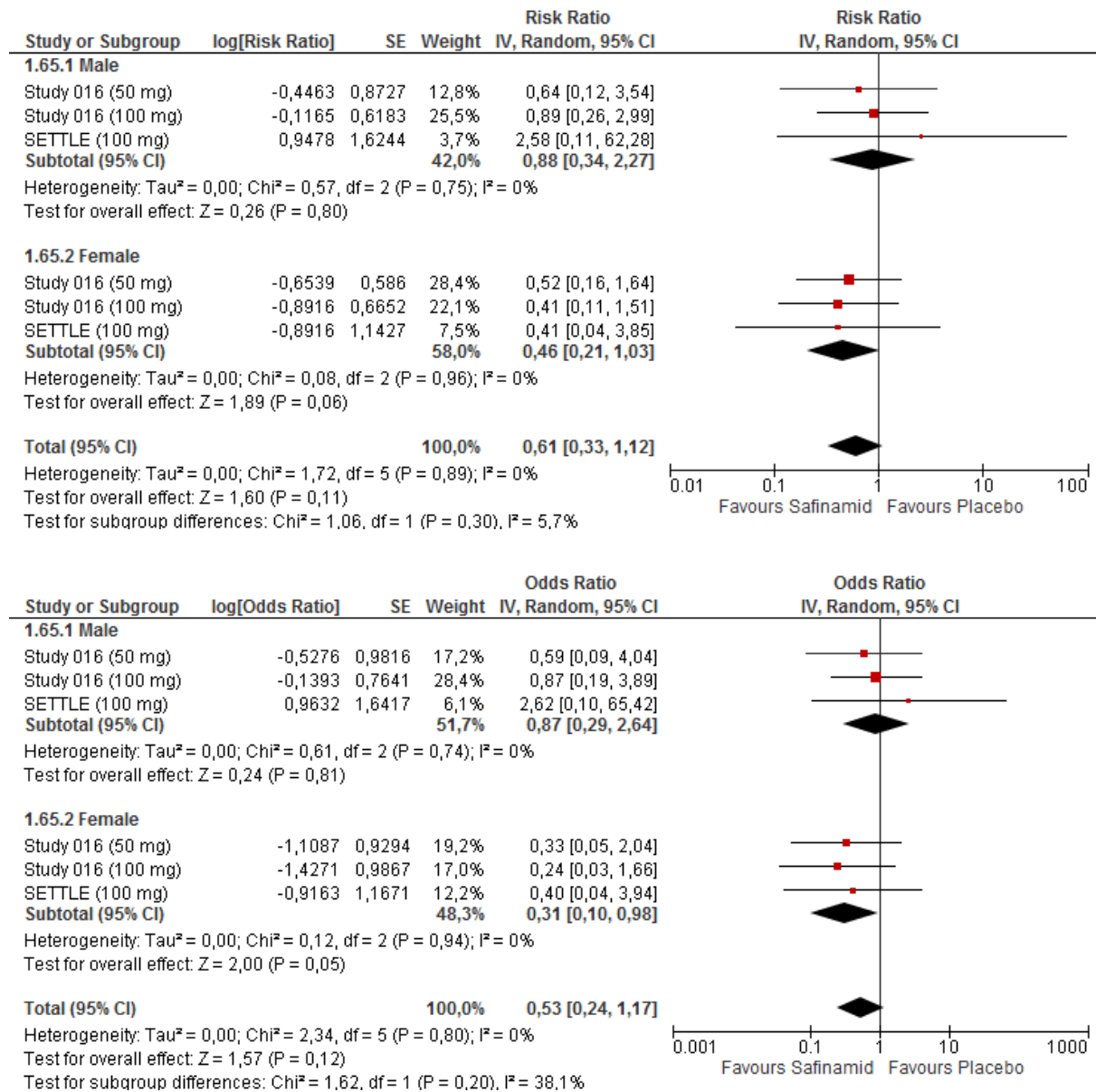


Abbildung 4-214: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.36.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-278: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	8 (5,3)	0,23 [0,06; 0,93]	0,13 [0,02; 0,82]	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,9232	0,4578
	≥65 Jahre	78	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,67 [0,14; 3,17]	0,64 [0,07; 6,11]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	125	3 (2,4)	108	3 (2,8)	1,48 [0,47; 4,66]	1,18 [0,19; 7,21]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,8975	0,2104
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	1 (1,5)	1,91 [0,49; 7,55]	2,49 [0,36; 17,01]	0,03 [-0,03; 0,09]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	3 (2,0)	150	8 (5,3)	0,45 [0,17; 1,21]	0,34 [0,09; 1,36]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,9694	0,9858
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,33 [0,02; 5,33]	0,20 [0,00; 8,82]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	116	3 (2,6)	108	3 (2,8)	0,96 [0,26; 3,50]	1,03 [0,21; 4,99]	n.b.	0,9802	0,8286
	≥65 Jahre	64	3 (4,7)	67	1 (1,5)	1,25 [0,31; 5,01]	1,33 [0,21; 8,44]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
SETTLE	<65 Jahre	160	1 (0,6)	157	1 (0,6)	1,04 [0,11; 9,88]	1,04 [0,11; 10,16]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9703	0,9951
	≥65 Jahre	114	0 (0,0)	118	1 (0,8)	0,33 [0,01; 7,86]	0,32 [0,01; 8,06]	-0,01 [-0,01; -0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										



Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

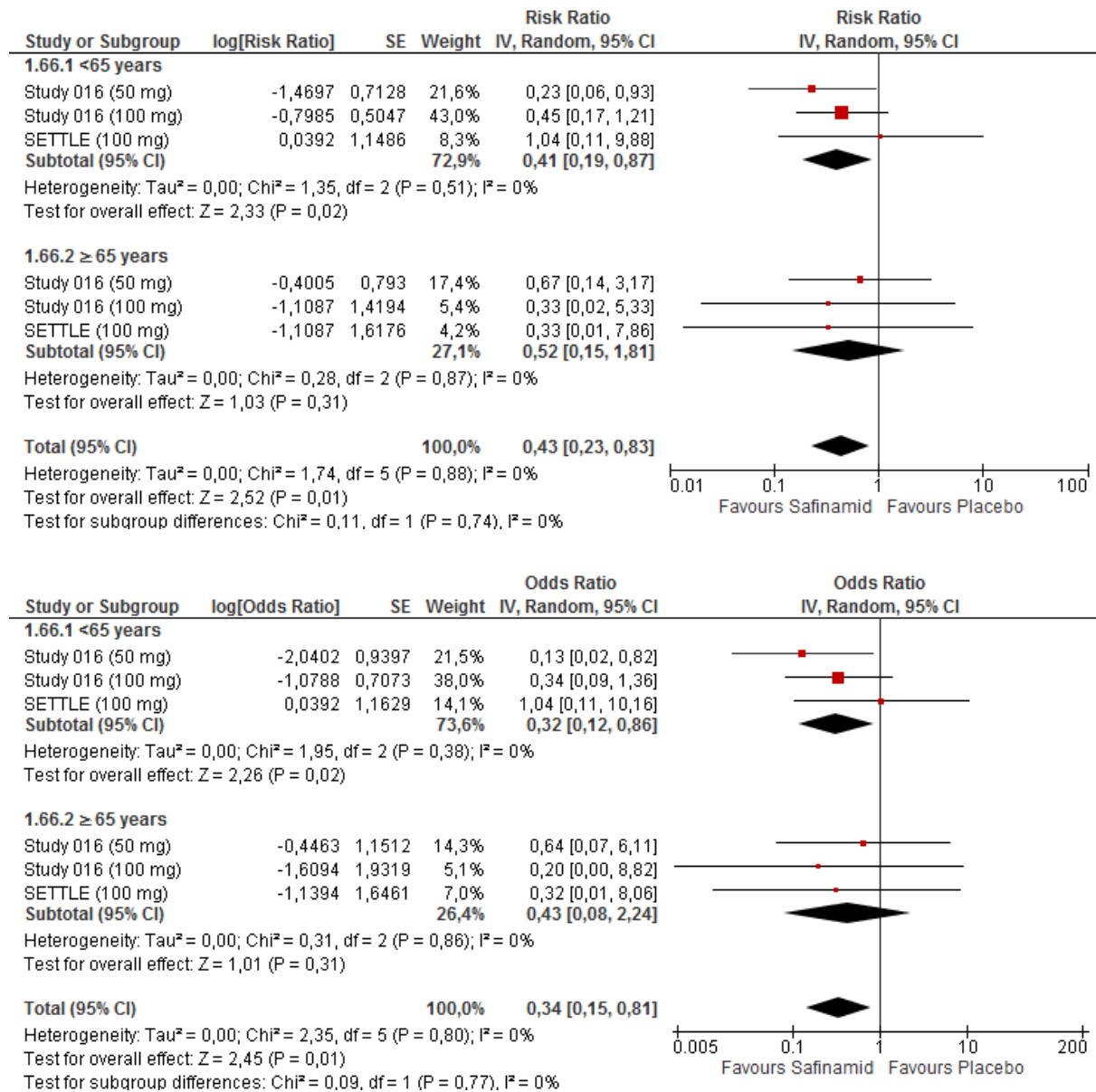


Abbildung 4-215: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.36.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-279: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	3 (6,7)	0,17 [0,01; 2,62]	0,09 [0,00; 2,35]	-0,07 [-0,07; -0,07]	0,9167	0,9955
	H&Y>2	183	2 (1,1)	177	7 (4,0)	0,44 [0,15; 1,25]	0,37 [0,10; 1,31]	-0,03 [-0,06; 0,00]		
Studie 018	H&Y≤2	34	2 (5,9)	39	0 (0,0)	3,50 [0,17; 70,94]	4,33[0,14;132,32]	0,06 [0,06; 0,06]	0,9557	0,9944
	H&Y>2	155	4 (2,6)	136	4 (2,9)	1,74 [0,50; 6,06]	2,02 [0,39; 10,36]	-0,00 [-0,04; 0,03]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	2 (4,1)	45	3 (6,7)	0,33 [0,07; 1,49]	0,20 [0,02; 1,82]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0,9146	0,9216
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	7 (4,0)	0,57 [0,21; 1,57]	0,50 [0,14; 1,74]	-0,03 [-0,06; 0,00]		
Studie 018	H&Y≤2	39	3 (7,7)	39	0 (0,0)	2,98 [0,36; 24,81]	3,57 [0,31; 40,62]	0,08 [0,08; 0,08]	0,8430	0,9947
	H&Y>2	141	3 (2,1)	136	4 (2,9)	0,85 [0,27; 2,72]	0,83 [0,21; 3,31]	-0,01 [-0,05; 0,03]		
SETTLE	H&Y≤2	103	1 (1,0)	110	0 (0,0)	2,79 [0,12;66,54]	2,86 [0,11;72,19]	0,01 [0,01;0,01]	0,9323	0,9958
	H&Y>2	171	0 (0,0)	165	2 (1,2)	0,34 [0,04;3,18]	0,33 [0,03;3,22]	-0,01 [-0,19;0,16]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

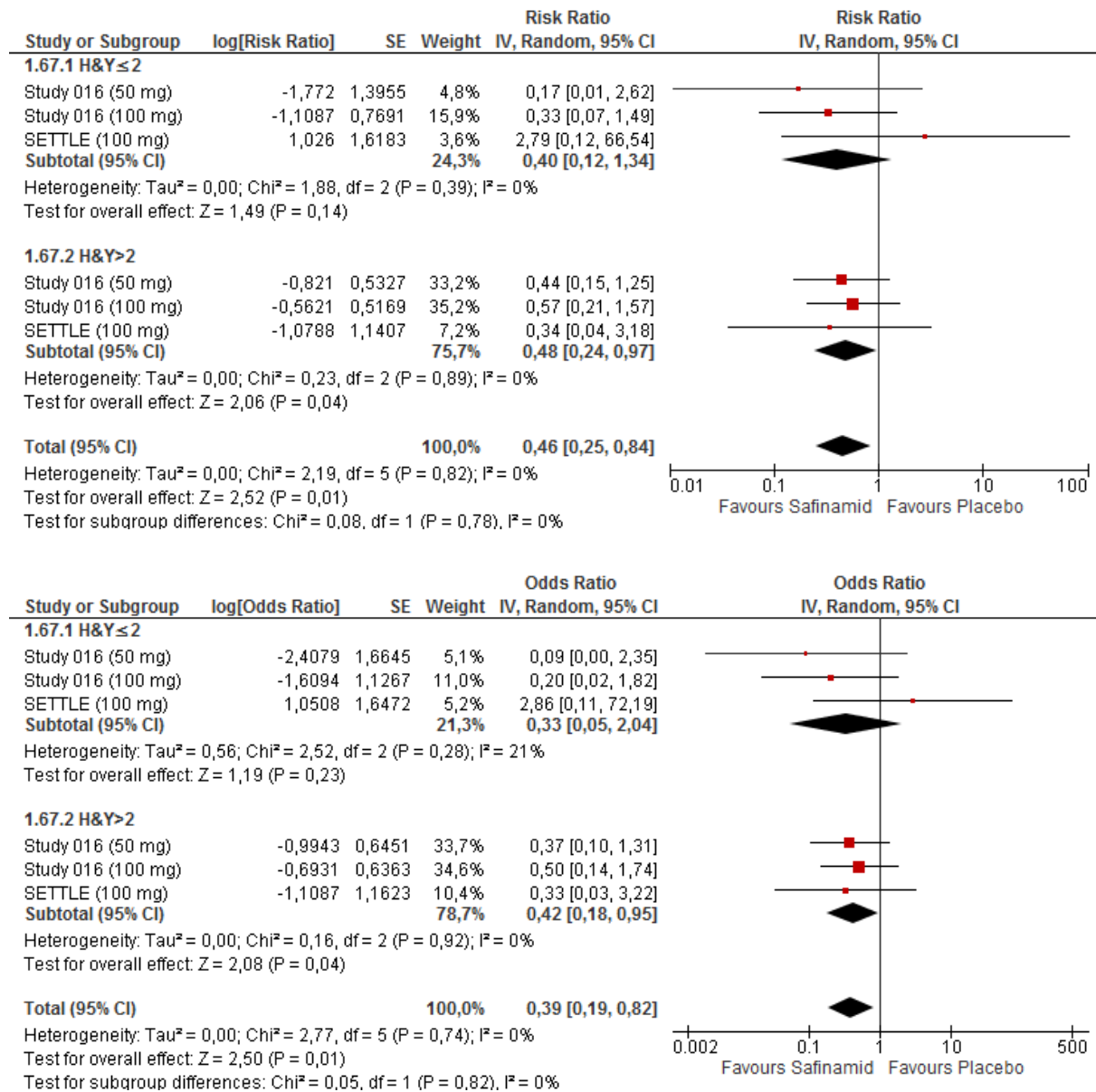


Abbildung 4-216: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.36.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-280: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,8971	n.b.
	Asiatisch	180	2 (1,1)	180	10 (5,6)	0,36 [0,13; 1,03]	0,30 [0,09; 1,00]	-0,04 [-0,08; -0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9701	n.b.
	Asiatisch	154	6 (3,9)	138	4 (2,9)	1,60 [0,57; 4,48]	1,79 [0,47; 6,82]	0,01 [-0,03; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9155	n.b.
	Asiatisch	179	4 (2,2)	180	10 (5,6)	0,50 [0,21; 1,21]	0,42 [0,14; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9754	n.b.
	Asiatisch	146	6 (4,1)	138	4 (2,9)	1,13 [0,41; 3,14]	1,18 [0,36; 3,91]	0,01 [-0,03; 0,05]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	1 (0,5)	188	1 (0,5)	1,03 [0,07; 16,23]	1,03 [0,06; 16,65]	0,00 [-0,01; 0,02]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	1 (1,2)	0,33 [0,01; 8,07]	0,33 [0,01; 8,20]	-0,01 [-0,01; -0,01]		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9999	0,9961
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

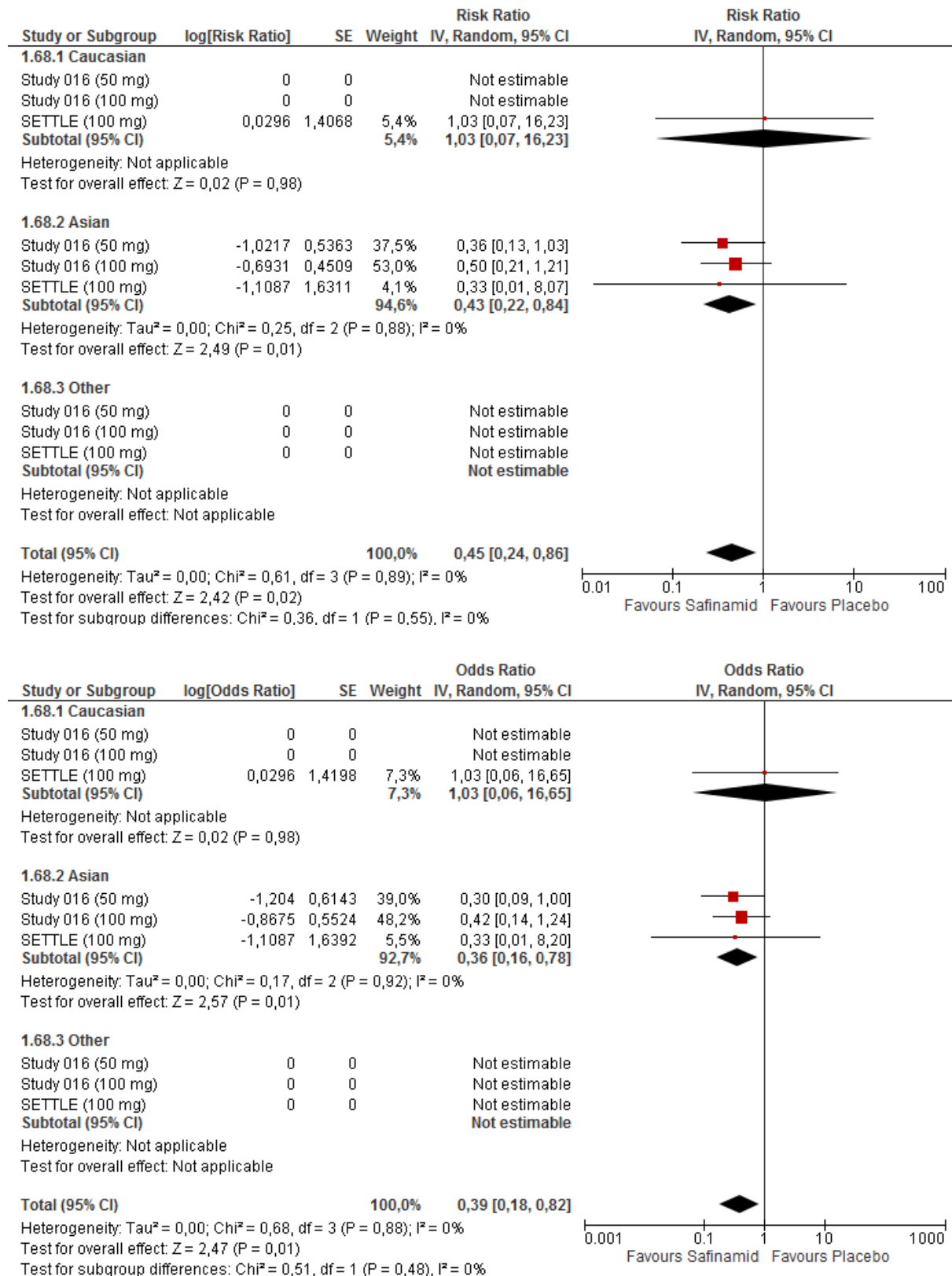


Abbildung 4-217: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo



#### **4.3.1.3.2.36.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Schmerzen**

Hinsichtlich Schmerzen zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Schmerzen wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $p \leq 0,20$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.37Dyspnoe – RCT****4.3.1.3.2.37.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-281: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	3 (1,9)	160	3 (1,9)	0,85 [0,24; 3,10]	0,77 [0,16; 3,83]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9821	0,9963
	Weiblich	66	0 (0,0)	62	1 (1,6)	n.b.	n.b.	-0,02 [-0,02; -0,02]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	3 (2,4)	0,73 [0,17; 3,09]	0,65 [0,11; 3,83]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,9833	0,9999
	Weiblich	49	0 (0,0)	48	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	0 (0,0)	160	3 (1,9)	0,35 [0,06; 1,92]	0,28 [0,04; 2,07]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9266	0,9965
	Weiblich	61	2 (3,3)	62	1 (1,6)	1,18 [0,16; 8,53]	1,23 [0,09; 17,00]	0,02 [-0,04; 0,07]		
Studie 018	Männlich	133	0 (0,0)	127	3 (2,4)	0,33 [0,06; 1,84]	0,27 [0,04; 1,95]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,8944	0,9973
	Weiblich	47	1 (2,1)	48	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	0,02 [0,02; 0,02]		
SETTLE	Männlich	171	0 (0,0)	163	1 (0,6)	0,29 [0,01; 6,92]	0,28 [0,01; 7,05]	-0,01 [-0,16; 0,14]	0,9942	1,0000
	Weiblich	103	0 (0,0)	112	1 (0,9)	0,43 [0,02; 10,21]	0,42 [0,02; 10,60]	-0,01 [-0,01; -0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

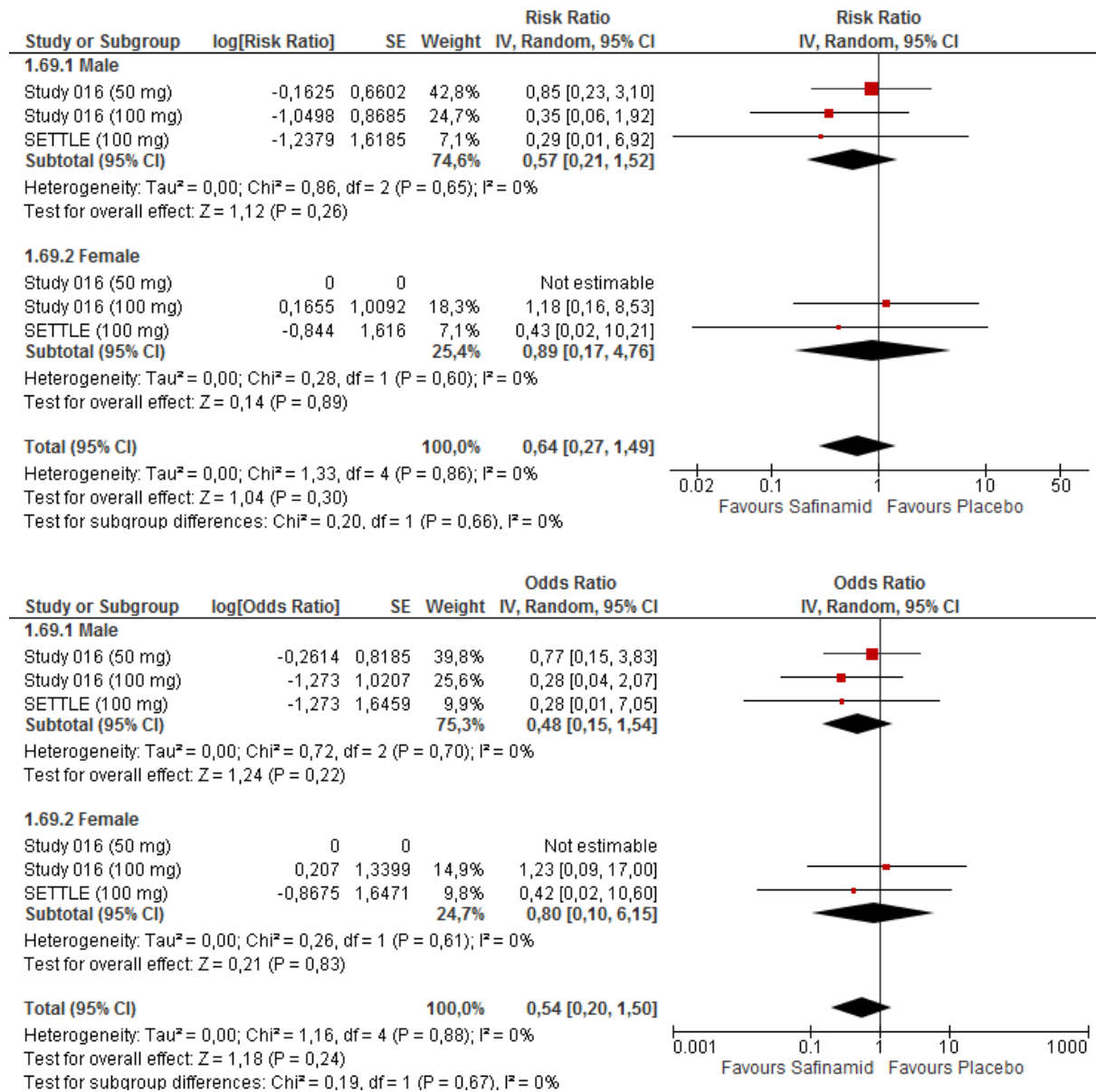


Abbildung 4-218: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.37.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-282: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	2 (1,4)	150	2 (1,3)	0,75 [0,14; 4,01]	0,68 [0,09; 5,26]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9717	0,9172
	≥65 Jahre	78	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,78 [0,16; 3,73]	0,56 [0,06; 5,32]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	1 (0,9)	0,93 [0,12; 7,39]	0,85 [0,07; 10,08]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,9381	0,9969
	≥65 Jahre	64	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,38 [0,06; 2,50]	0,22 [0,01; 3,70]	-0,03 [-0,03; -0,03]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	1 (0,7)	150	2 (1,3)	0,69 [0,13; 3,71]	0,62 [0,08; 4,76]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9957	0,8117
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	2 (2,8)	0,84 [0,18; 3,98]	0,64 [0,07; 6,18]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
Studie 018	<65 Jahre	116	1 (0,9)	108	1 (0,9)	0,98 [0,12; 8,20]	0,94 [0,08; 10,59]	n.b.	0,9168	0,9966
	≥65 Jahre	64	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,27 [0,04; 1,89]	0,15 [0,01; 2,46]	-0,01 [-0,06; 0,03]		
SETTLE	<65 Jahre	160	0 (0,0)	157	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9426	0,9987
	≥65 Jahre	114	0 (0,0)	118	2 (1,7)	0,20 [0,01;4,00]	0,19 [0,01;4,03]	-0,02 [-0,02;-0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

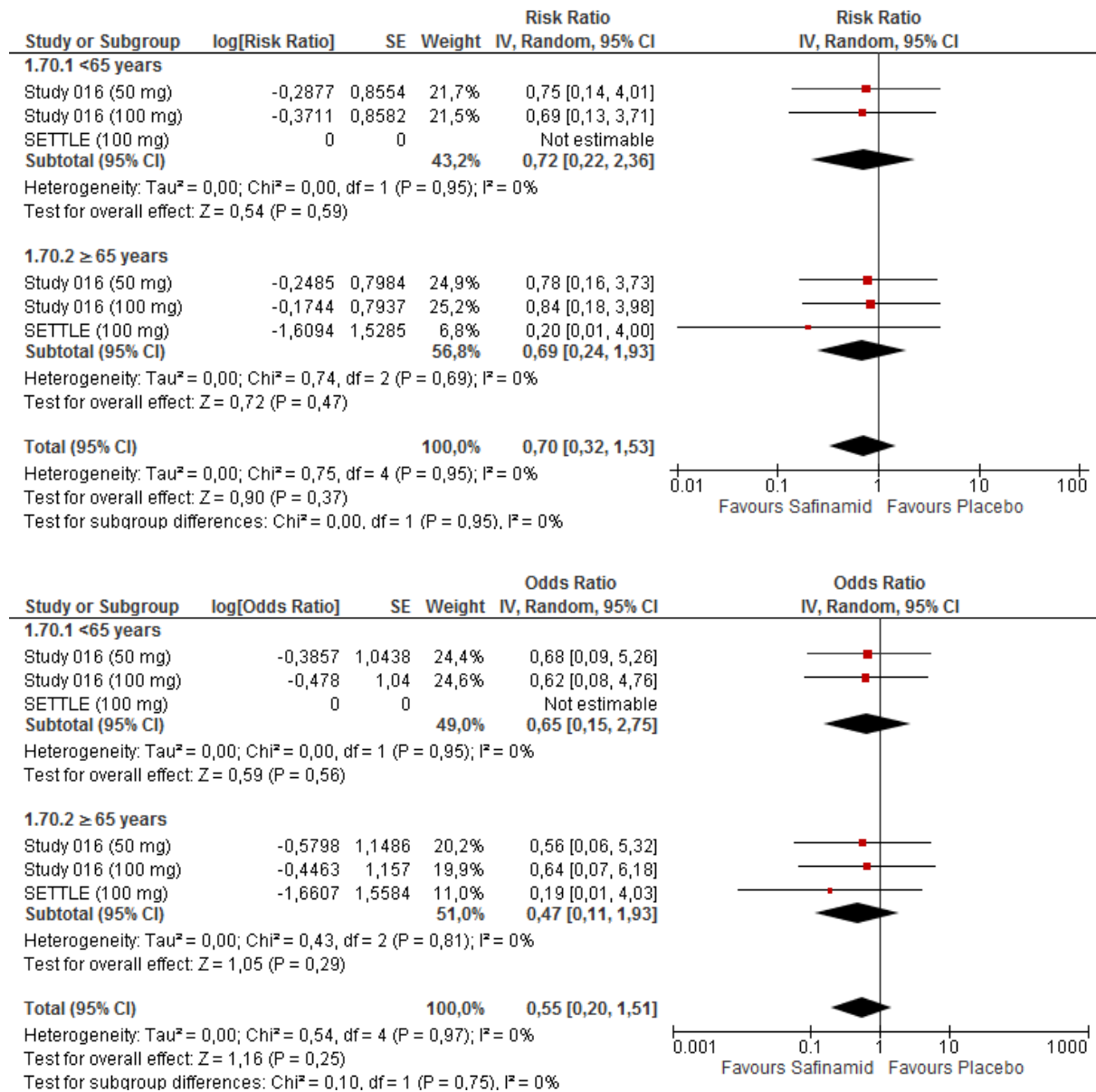


Abbildung 4-219: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.37.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-283: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	1 (2,5)	45	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9060	0,9950
	H&Y>2	183	2 (1,1)	177	4 (2,3)	0,52 [0,14; 1,91]	0,42 [0,08; 2,07]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
Studie 018	H&Y≤2	34	1 (2,9)	39	0 (0,0)	2,00 [0,14; 28,42]	3,00[0,06;151,19]	0,03 [0,03; 0,03]	0,9306	0,9981
	H&Y>2	155	0 (0,0)	136	3 (2,2)	0,45 [0,08; 2,47]	0,37 [0,05; 2,76]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9865	0,9999
	H&Y>2	175	2 (1,1)	177	4 (2,3)	0,73 [0,23; 2,37]	0,64 [0,15; 2,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9765	0,9999
	H&Y>2	141	1 (0,7)	136	3 (2,2)	0,57 [0,13; 2,54]	0,51 [0,09; 2,83]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
SETTLE	H&Y≤2	103	0 (0,0)	110	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9638	0,9989
	H&Y>2	171	0 (0,0)	165	2 (1,2)	0,21 [0,01;4,33]	0,21 [0,01;4,37]	-0,01 [-0,19;0,16]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										



Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

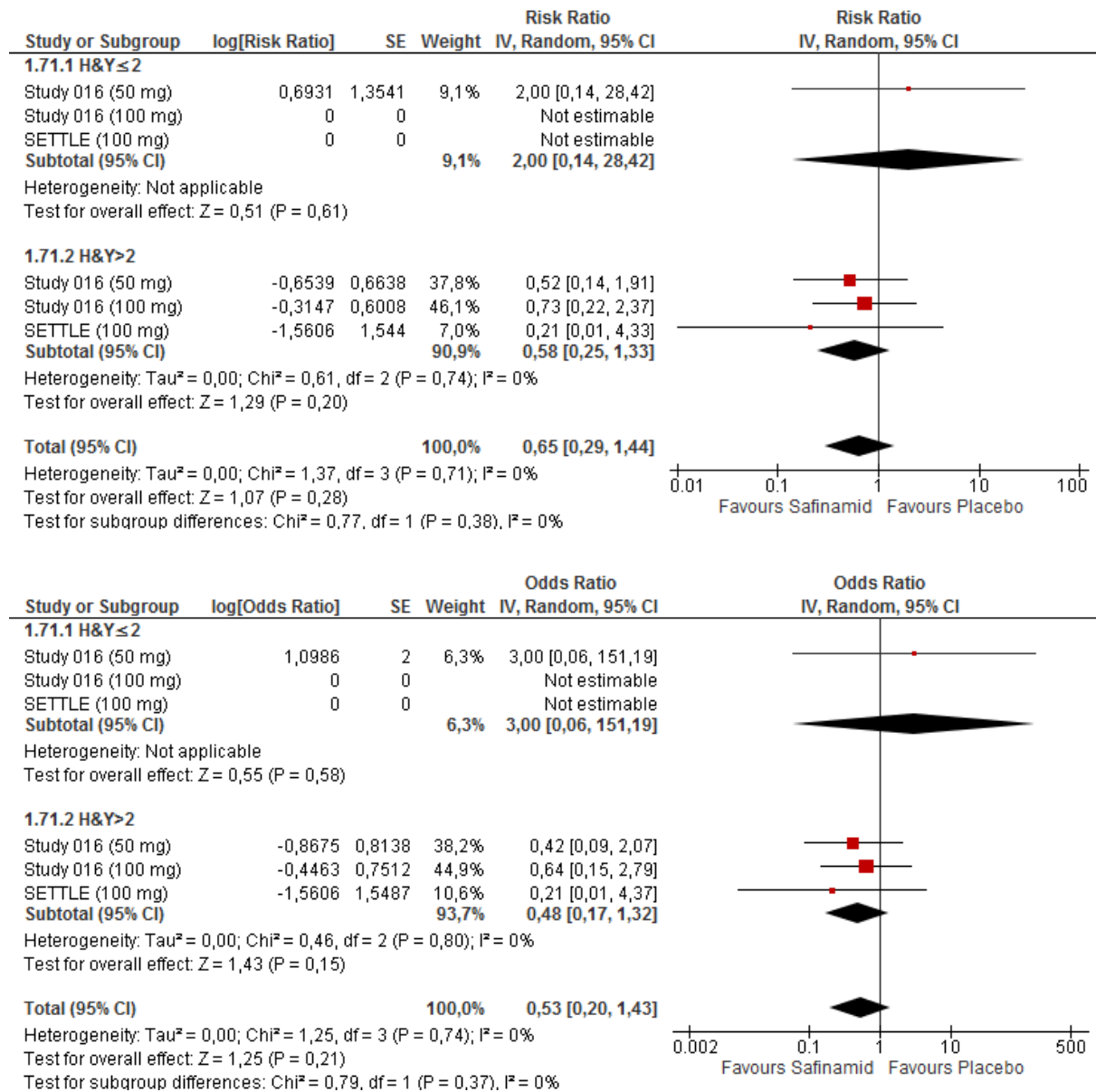


Abbildung 4-220: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.37.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-284: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [0,02; 0,02]	0,9743	n.b.
	Asiatisch	180	2 (1,1)	180	4 (2,2)	0,72 [0,22; 2,40]	0,64 [0,15; 2,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9738	n.b.
	Asiatisch	154	1 (0,6)	138	3 (2,2)	0,62 [0,14; 2,77]	0,56 [0,10; 3,12]	-0,02 [-0,04; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9690	n.b.
	Asiatisch	179	2 (1,1)	180	4 (2,2)	0,64 [0,19; 2,15]	0,57 [0,14; 2,35]	-0,01 [-0,04; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9747	n.b.
	Asiatisch	146	1 (0,7)	138	3 (2,2)	0,55 [0,12; 2,46]	0,49 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,04; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	0 (0,0)	188	2 (1,1)	0,21 [0,01;4,23]	0,20 [0,01;4,25]	-0,01 [-0,16;0,13]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		

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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9935	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

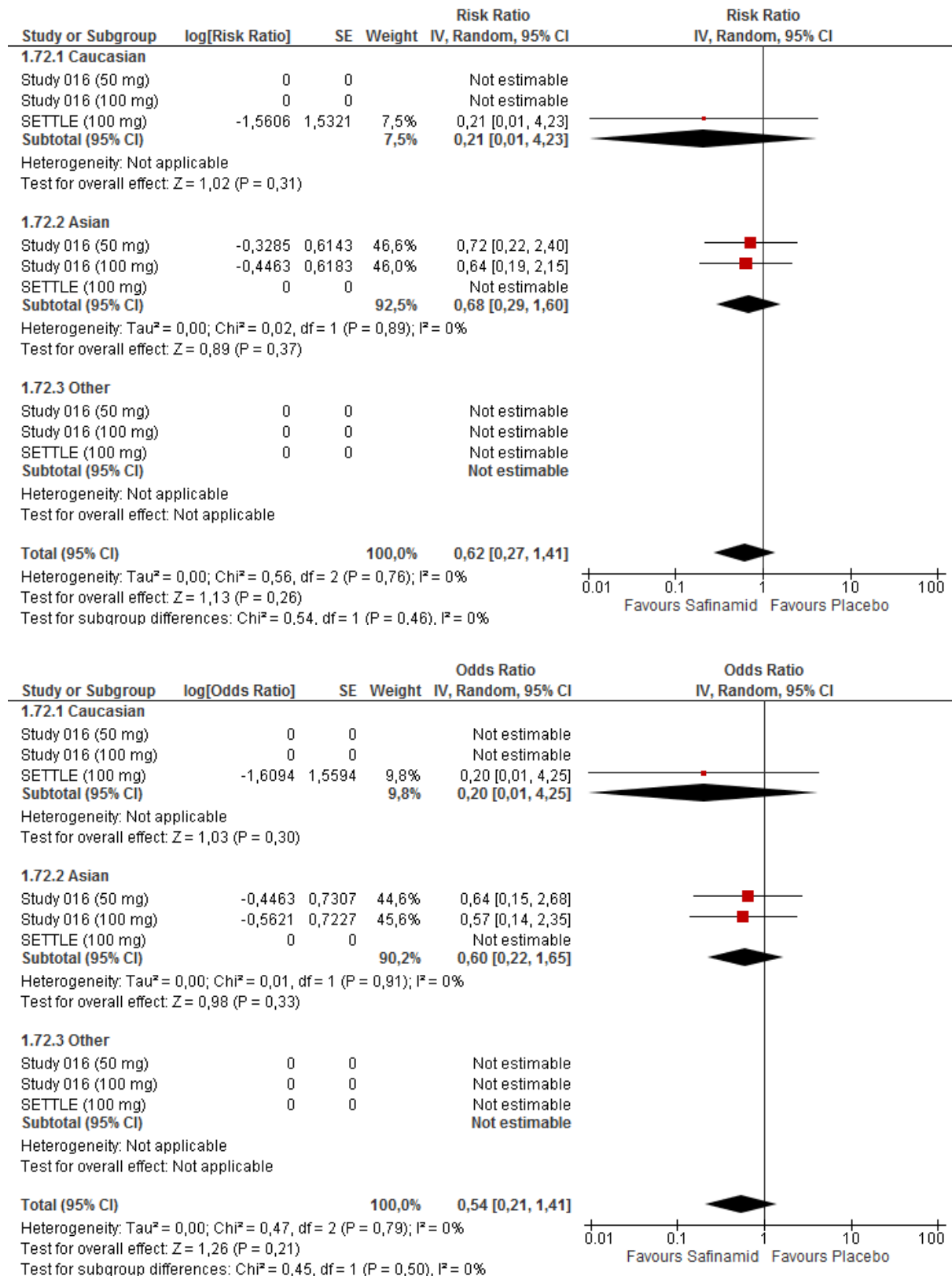


Abbildung 4-221: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.37.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Dyspnoe**

Hinsichtlich zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Dyspnoe wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.38 Vertigo – RCT****4.3.1.3.2.38.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-285: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
n.b.	n.b.	157	3 (1,9)	160	1 (0,6)	1,62 [0,37; 7,20]	1,79 [0,32; 10,02]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,9985	0,9963
	Weiblich	66	1 (1,5)	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [0,02; 0,02]		
Studie 018	Männlich	140	1 (0,7)	127	1 (0,8)	1,04 [0,13; 8,49]	1,13 [0,10; 13,07]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9612	0,7205
	Weiblich	49	2 (4,1)	48	1 (2,1)	1,49 [0,21; 10,77]	1,74 [0,13; 23,41]	0,02 [-0,05; 0,09]		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	1 (0,6)	160	1 (0,6)	1,18 [0,15; 8,92]	1,14 [0,09; 14,67]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9933	1,0000
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Männlich	133	2 (1,5)	127	1 (0,8)	1,34 [0,25; 7,22]	1,44 [0,19; 11,17]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,9343	0,9955
	Weiblich	47	0 (0,0)	48	1 (2,1)	0,44 [0,03; 7,52]	0,33 [0,01; 12,82]	-0,02 [-0,02; -0,02]		
SETTLE	Männlich	171	1 (0,6)	163	2 (1,2)	0,43 [0,04; 4,62]	0,42 [0,04; 4,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,9469	0,3923
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	1 (0,9)	1,43 [0,18; 11,14]	1,47 [0,17; 12,50]	0,01 [-0,02; 0,04]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



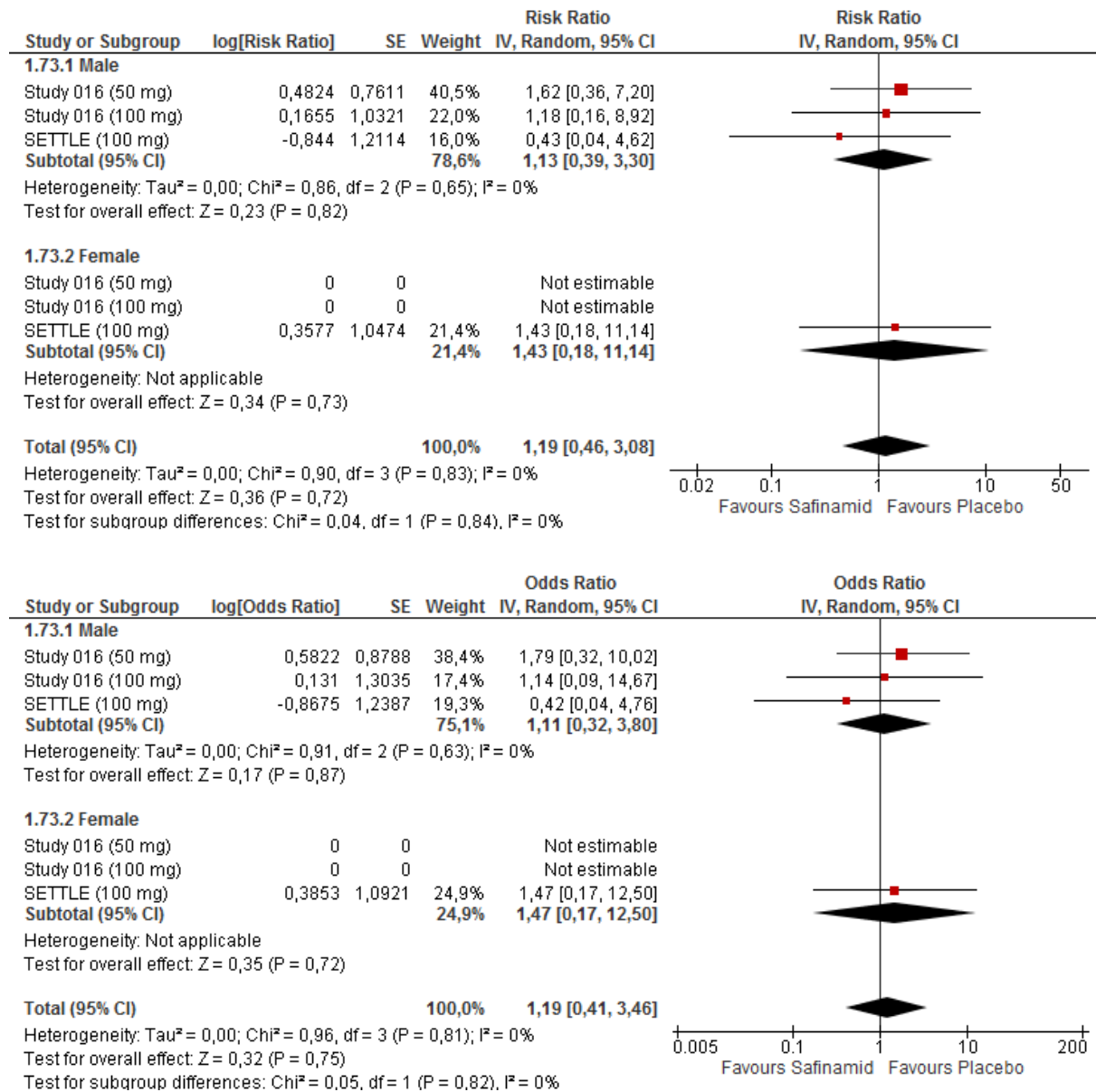


Abbildung 4-222: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.38.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-286: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	0 (0,0)	3,90 [0,18; 85,93]	4,41 [0,16; 121,68]	0,01 [0,01; 0,01]		
	≥65 Jahre	78	3 (3,8)	72	1 (1,4)	1,57 [0,38; 6,47]	1,73 [0,28; 10,61]	0,02 [-0,03; 0,08]		
									0,9499	0,9963
Studie 018	<65 Jahre	125	1 (0,8)	108	1 (0,9)	0,58 [0,07; 4,63]	0,51 [0,04; 6,03]	-0,00 [-0,03; 0,02]		
	≥65 Jahre	64	2 (3,1)	67	1 (1,5)	1,50 [0,28; 7,98]	1,65 [0,21; 13,12]	0,02 [-0,04; 0,07]		
									0,9533	0,6064
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	0 (0,0)	150	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	≥65 Jahre	75	1 (1,3)	72	1 (1,4)	1,40 [0,21; 9,53]	1,33 [0,08; 21,19]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
									0,9866	1,0000
Studie 018	<65 Jahre	116	1 (0,9)	108	1 (0,9)	1,01 [0,12; 8,33]	1,06 [0,09; 12,01]	n.b.		
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	1 (1,5)	1,15 [0,17; 7,73]	0,97 [0,06; 16,10]	-0,00 [-0,04; 0,04]		
									0,9976	0,9546
SETTLE	<65 Jahre	160	2 (1,3)	157	0 (0,0)	3,12 [0,33; 29,61]	3,18 [0,33; 30,97]	0,01 [0,01; 0,01]		
	≥65 Jahre	114	1 (0,9)	118	3 (2,5)	0,51 [0,07; 3,84]	0,49 [0,06; 3,93]	-0,02 [-0,05; 0,02]		
									0,9030	0,9922
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.
--

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE
--

*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.*

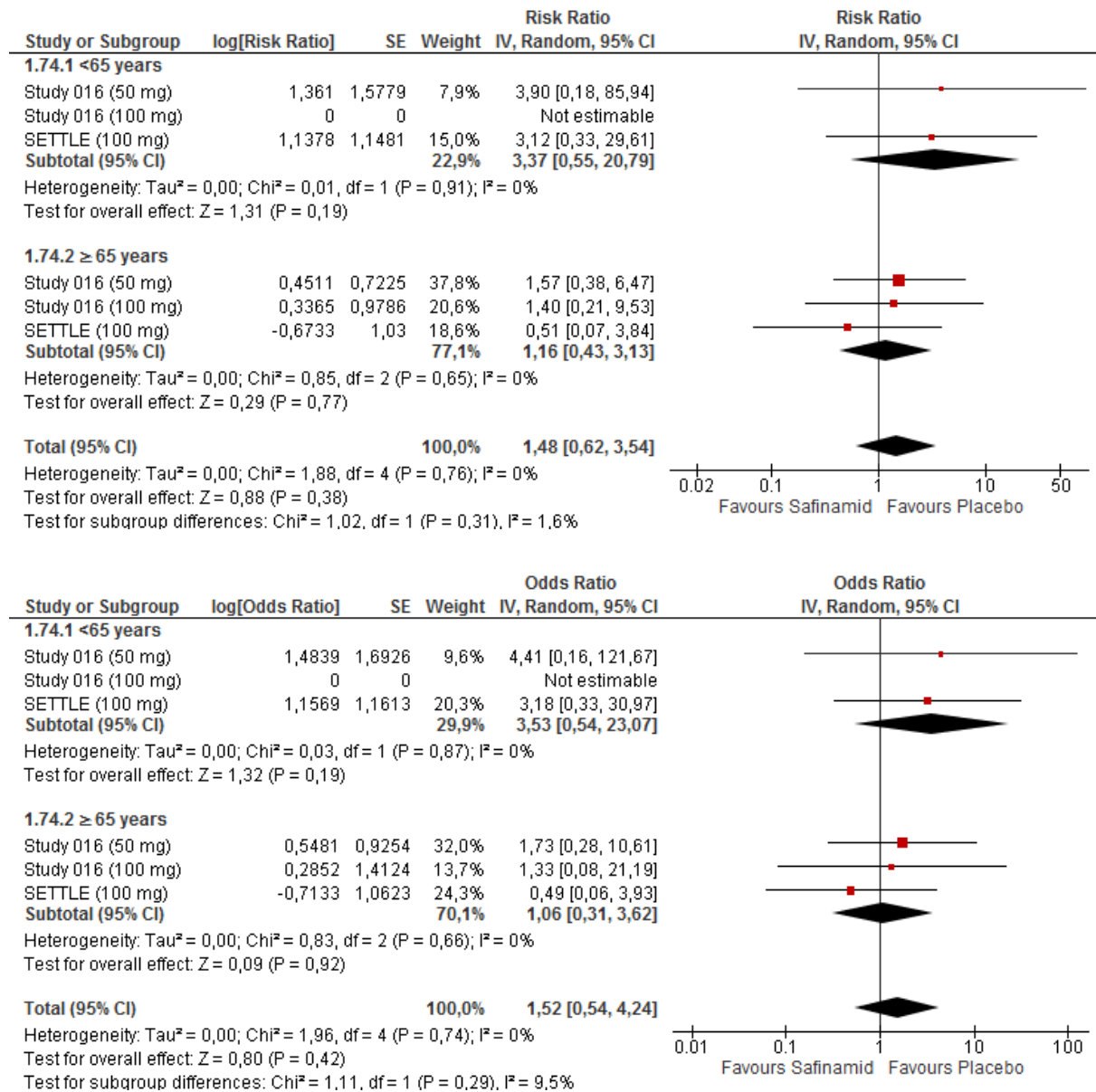


Abbildung 4-223: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.38.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-287: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	2 (5,0)	45	0 (0,0)	4,03 [0,55; 29,50]	6,90[0,46;102,99]	0,05 [0,05; 0,05]		
	H&Y>2	183	2 (1,1)	177	1 (0,6)	1,21 [0,22; 6,79]	1,25 [0,17; 9,06]	0,01 [-0,01; 0,02]		
									0,8833	0,9973
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	H&Y>2	155	3 (1,9)	136	2 (1,5)	1,07 [0,28; 4,15]	1,11 [0,24; 5,06]	0,00 [-0,03; 0,03]		
									0,9900	0,9999
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	H&Y>2	175	1 (0,6)	177	1 (0,6)	1,07 [0,14; 8,34]	1,04 [0,09; 12,69]	0,00 [-0,02; 0,02]		
									1,0000	n.b.
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	H&Y>2	141	2 (1,4)	136	2 (1,5)	0,95 [0,22; 4,14]	0,91 [0,16; 5,19]	-0,00 [-0,03; 0,03]		
									0,9948	1,0000
SETTLE	H&Y≤2	103	1 (1,0)	110	0 (0,0)	3,17 [0,13;75,28]	3,27 [0,13;83,03]	0,01 [0,01;0,01]		
	H&Y>2	171	2 (1,2)	165	3 (1,8)	0,69 [0,11;4,11]	0,68 [0,11;4,26]	-0,01 [-0,03;0,02]		
									0,9528	0,9932
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

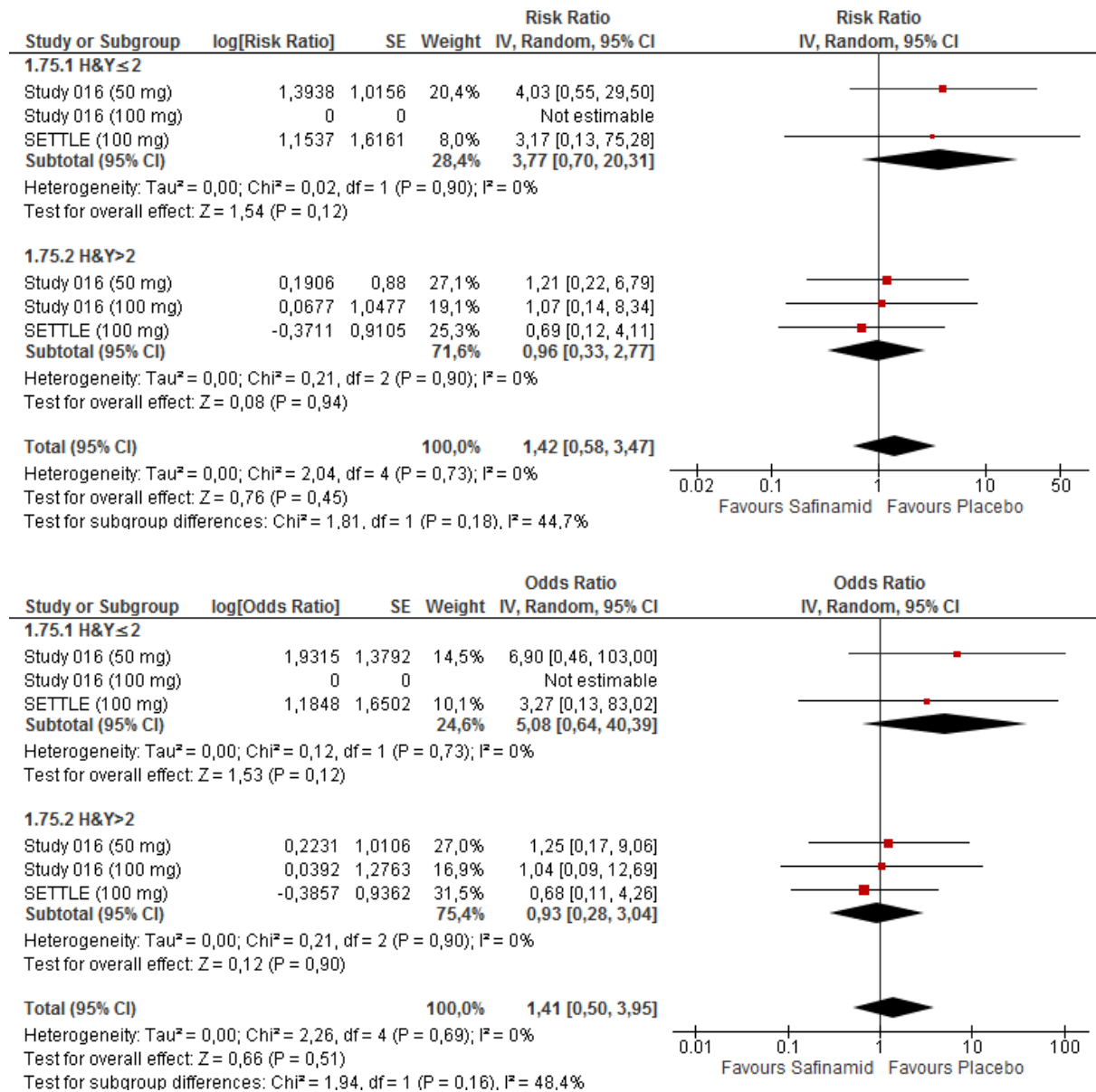


Abbildung 4-224: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.38.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-288: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9647	n.b.
	Asiatisch	180	4 (2,2)	180	1 (0,6)	1,78 [0,46; 6,83]	1,96 [0,43; 8,99]	0,02 [-0,01; 0,04]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9872	n.b.
	Asiatisch	154	3 (1,9)	138	2 (1,4)	1,07 [0,27; 4,15]	1,11 [0,25; 5,02]	0,00 [-0,02; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.
	Asiatisch	179	1 (0,6)	180	1 (0,6)	1,07 [0,14; 8,34]	1,04 [0,09; 12,69]	0,00 [-0,02; 0,02]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9986	n.b.
	Asiatisch	146	2 (1,4)	138	2 (1,4)	0,94 [0,21; 4,11]	0,90 [0,16; 5,11]	-0,00 [-0,03; 0,03]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	2 (1,1)	188	3 (1,6)	0,70 [0,12;4,22]	0,69 [0,11;4,31]	-0,01 [-0,03;0,02]		
	Asiatisch	88	1 (1,1)	85	0 (0,0)	3,00 [0,12;72,61]	3,04 [0,12;75,59]	0,01 [0,01;0,01]		



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

	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9969	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
<p>Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>										

*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.*

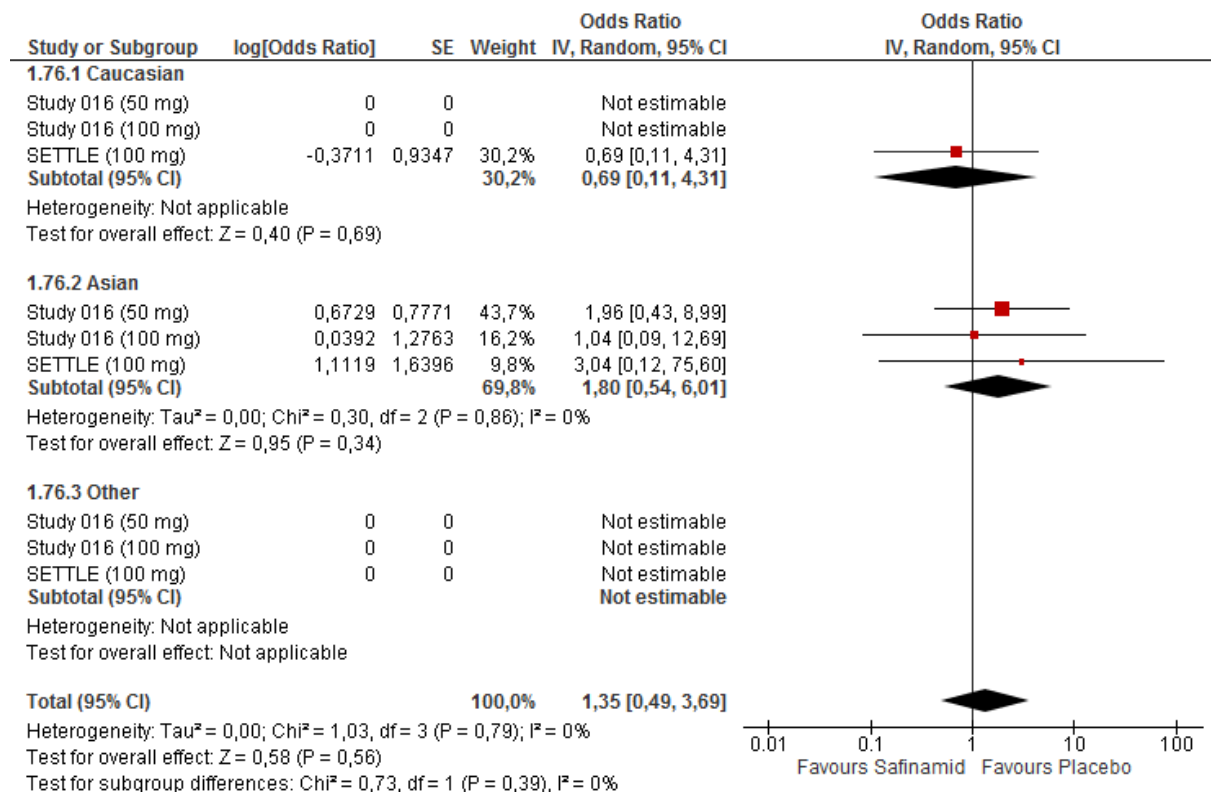
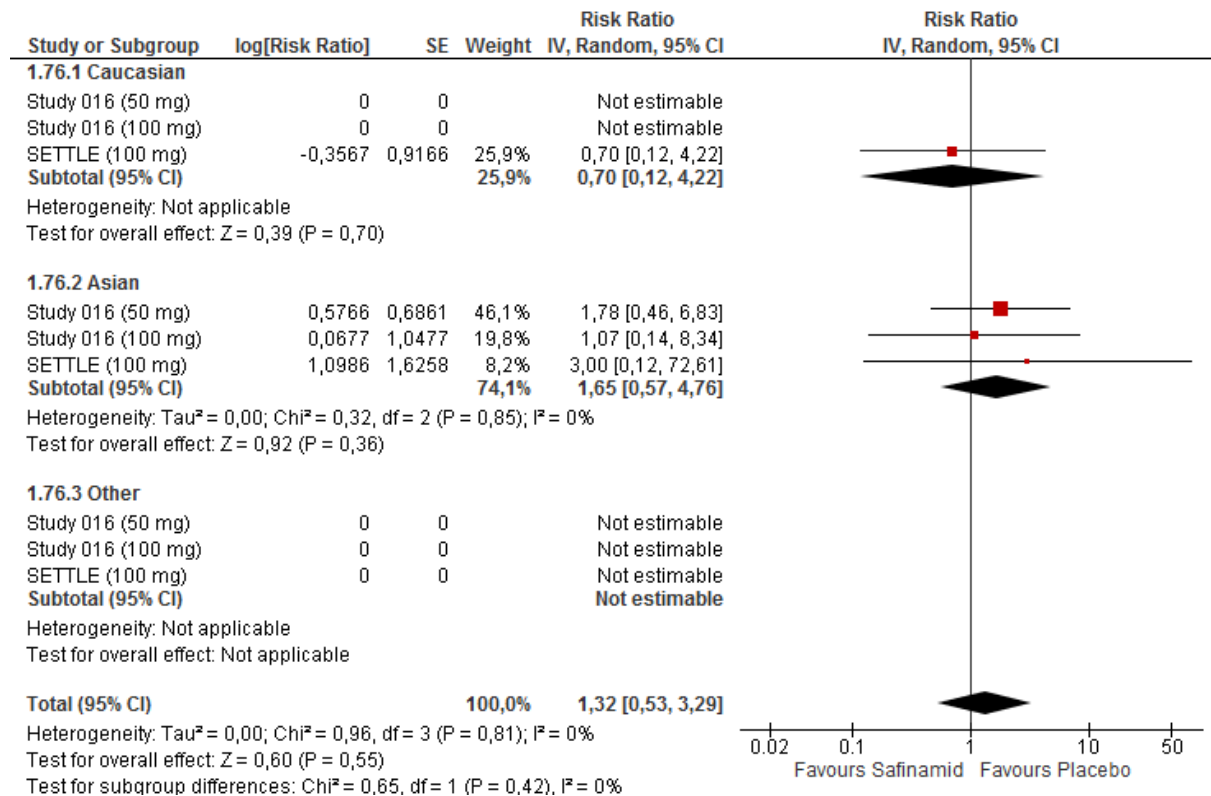


Abbildung 4-225: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

#### **4.3.1.3.2.38.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Vertigo**

Hinsichtlich Vertigo zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Vertigo wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für die Subgruppe Krankheitsschwere zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analyse eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe. (Test zur Subgruppendifferenz:  $0,5 < p \leq 0,2$  als Hinweis auf eine Interaktion). Für keine der verbliebenen 3 Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).

**4.3.1.3.2.39 Grippeähnliche Erkrankung – RCT**

**4.3.1.3.2.39.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-289: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Männlich	157	0 (0,0)	160	1 (0,6)	n.b.	n.b.	-0,01 [-0,01; -0,01]	0,9909	n.b.
	Weiblich	66	1 (1,5)	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [0,02; 0,02]		
Studie 018	Männlich	140	0 (0,0)	127	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.
	Weiblich	49	0 (0,0)	48	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Männlich	163	0 (0,0)	160	1 (0,6)	0,22 [0,02; 3,16]	0,07 [0,00; 5,49]	-0,01 [-0,16; 0,15]	0,9769	n.b.
	Weiblich	61	0 (0,0)	62	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Männlich	133	1 (0,8)	127	0 (0,0)	3,86 [0,18; 80,99]	4,64[0,16;135,57]	0,01 [0,01; 0,01]	0,9804	0,9994
	Weiblich	47	0 (0,0)	48	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Männlich	171	1 (0,6)	163	0 (0,0)	2,58[0,11;62,28]	2,62 [0,10;65,42]	0,01 [0,01;0,01]	0,9510	0,9998
	Weiblich	103	2 (1,9)	112	0 (0,0)	6,41 [0,32;129,70]	6,78 [0,32;145,54]	0,02 [0,02;0,02]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis										

---

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

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

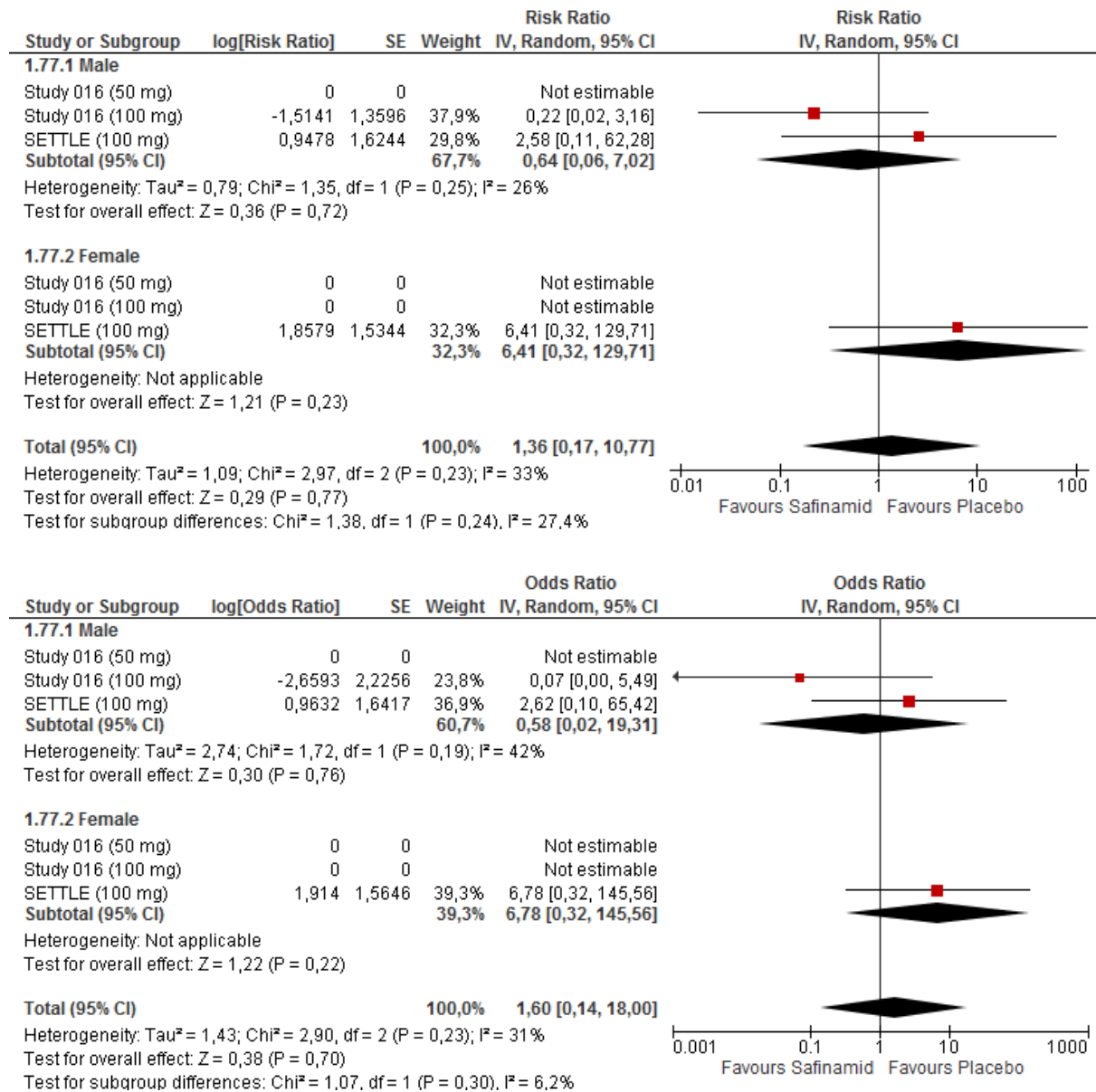


Abbildung 4-226: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.39.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-290: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	145	1 (0,7)	150	1 (0,7)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,01; 16,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9868	n.b.
	≥65 Jahre	78	0 (0,0)	72	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	<65 Jahre	125	0 (0,0)	108	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.
	≥65 Jahre	64	0 (0,0)	67	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	<65 Jahre	149	0 (0,0)	150	1 (0,7)	0,33 [0,03; 4,19]	0,11 [0,00; 10,27]	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,9942	n.b.
	≥65 Jahre	75	0 (0,0)	72	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	<65 Jahre	116	0 (0,0)	108	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9608	0,9996
	≥65 Jahre	64	1 (1,6)	67	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71]	7,00[0,17;291,34]	n.b.		
SETTLE	<65 Jahre	160	2(1,3)	157	0(0,0)	5,18[0,25;105,49]	5,37[0,25;114,51]	0,01 [0,01;0,01]	0,9860	0,9999
	≥65 Jahre	114	1(0,9)	118	0(0,0)	2,95 [0,12;70,72]	3,00[0,12;75,31]	0,01 [0,01;0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.										

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*



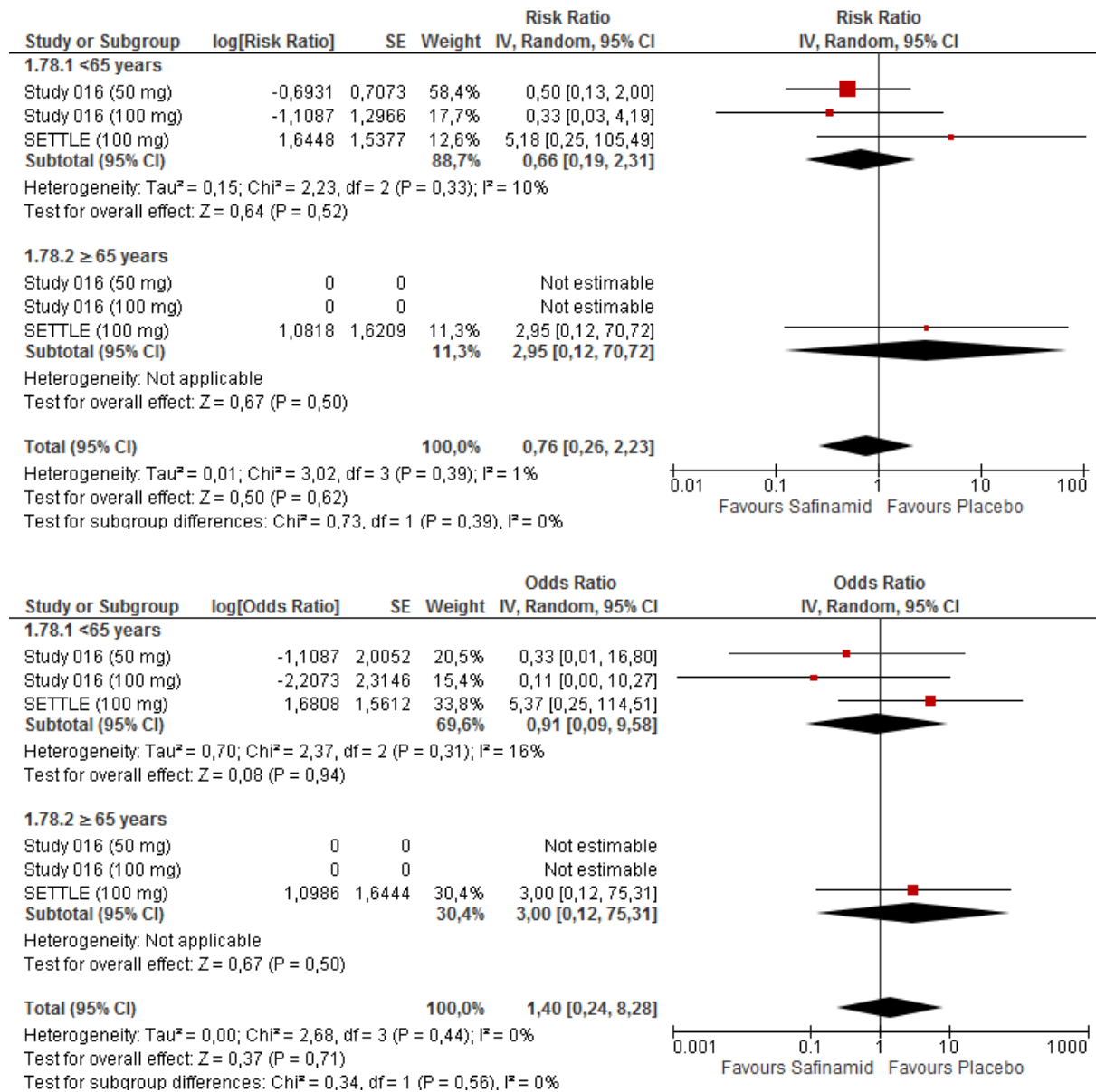


Abbildung 4-227: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Alter aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.39.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-291: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	40	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9910	n.b.
	H&Y>2	183	1 (0,5)	177	1 (0,6)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,00 [-0,02; 0,02]		
Studie 018	H&Y≤2	34	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.
	H&Y>2	155	0 (0,0)	136	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	H&Y≤2	49	0 (0,0)	45	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9746	n.b.
	H&Y>2	175	0 (0,0)	177	1 (0,6)	n.b.	n.b.	-0,01 [-0,15; 0,14]		
Studie 018	H&Y≤2	39	0 (0,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9842	n.b.
	H&Y>2	141	1 (0,7)	136	0 (0,0)	3,75 [0,18; 80,19]	4,38[0,15; 125,29]	0,01 [0,01; 0,01]		
SETTLE	H&Y≤2	103	2(1,9)	110	0(0,0)	4,65 [0,23;93,95]	4,88 [0,23;104,82]	0,02 [0,02;0,02]	0,9596	0,9999
	H&Y>2	171	1(0,6)	165	0(0,0)	3,18[0,13;76,64]	3,23 [0,13;80,57]	0,01 [0,01;0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von										

0,5 addiert.

<sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung\*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren.

Analysen basieren auf der Safety-Population.

ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

*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.*

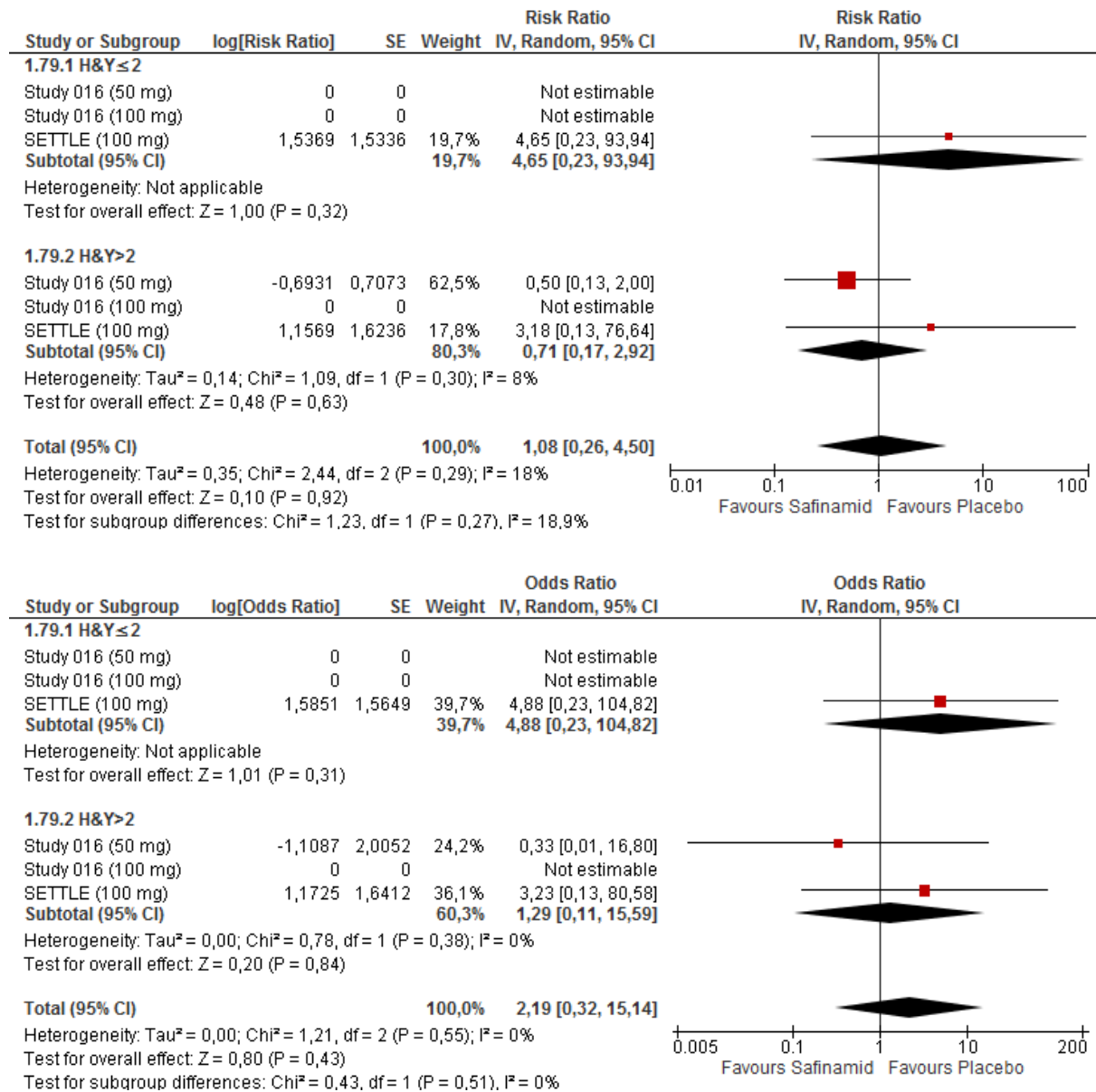


Abbildung 4-228: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.39.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-292: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]		
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	43	1 (2,3)	42	1 (2,4)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,00 [-0,07; 0,06]	0,9615	n.b.
	Asiatisch	180	0 (0,0)	180	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	35	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.
	Asiatisch	154	0 (0,0)	138	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Kaukasisch	45	0 (0,0)	42	1 (2,4)	0,22 [0,02; 3,16]	0,07 [0,00; 5,49]	-0,02 [-0,02; -0,02]	0,9235	n.b.
	Asiatisch	179	0 (0,0)	180	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
Studie 018	Kaukasisch	34	0 (0,0)	37	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,9858	n.b.
	Asiatisch	146	1 (0,7)	138	0 (0,0)	3,67 [0,17; 79,54]	4,20 [0,15; 117,92]	0,01 [0,01; 0,01]		
	Andere	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
SETTLE	Kaukasisch	183	3 (1,6)	188	0 (0,0)	7,19 [0,38; 137,64]	7,40 [0,38; 145,03]	0,02 [0,02; 0,02]		

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

	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9899	1,0000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

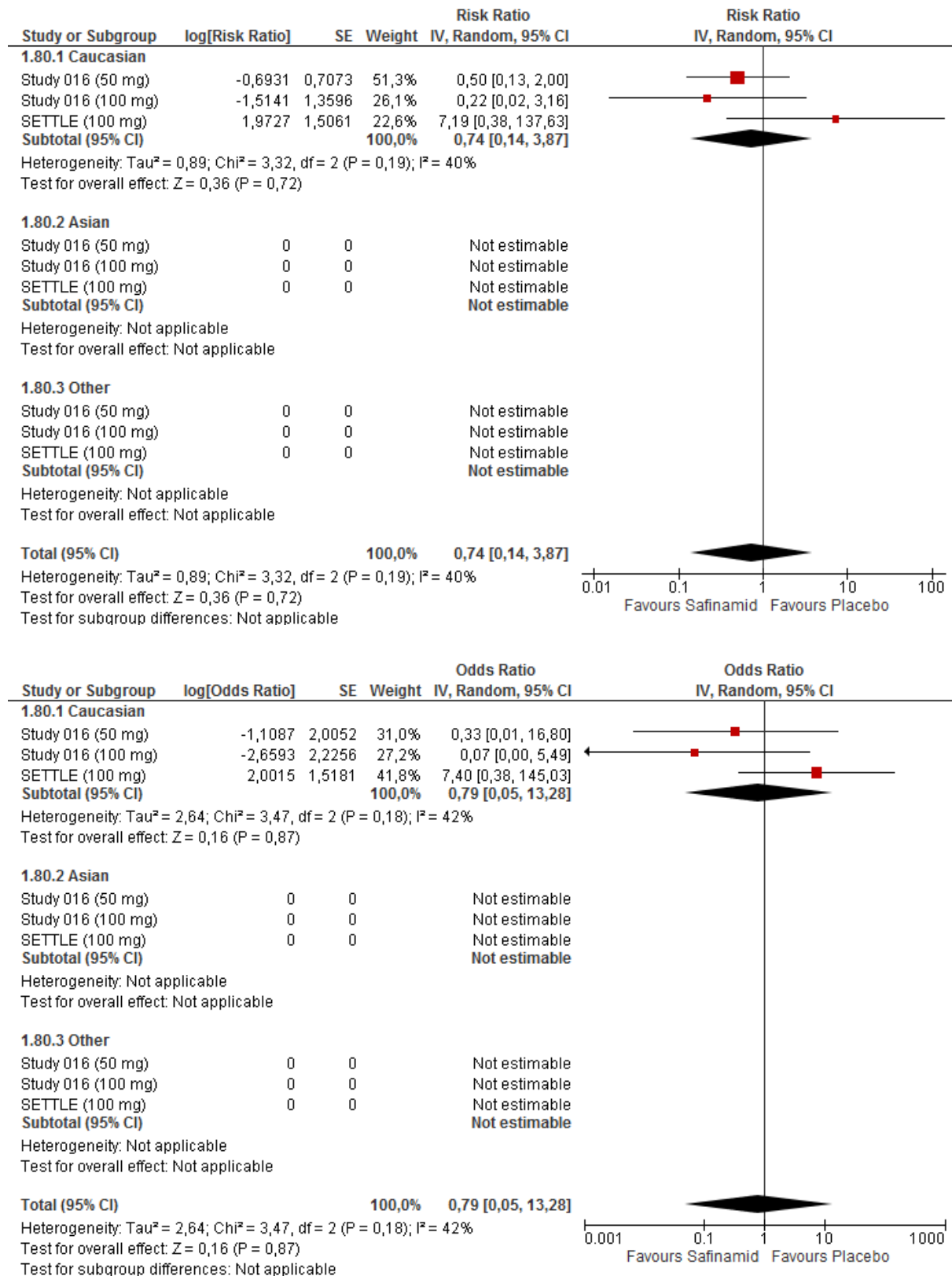


Abbildung 4-229: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung, stratifiziert nach Ethnie aus RCT; Safinamid vs. Placebo

**4.3.1.3.2.39.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Grippeähnliche Erkrankung**

Hinsichtlich Grippeähnliche Erkrankung zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wurden die Subgruppenergebnisse jeweils für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für die Studien 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und SETTLE mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich gegen Placebo zusammengefasst und als Effektmass das RR und OR verwendet. Für keine der Subgruppen zeigte sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen eine Effektmodifikation aufgrund der Subgruppe (Test zur Subgruppendifferenz: jeweils  $p \geq 0,2$ ).



**4.3.1.3.2.40 Abnormale Urinanalyse – RCT**

**4.3.1.3.2.40.1 Stratifiziert nach Geschlecht**

Tabelle 4-293: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
SETTLE	Männlich	171	1 (0,6)	163	0 (0,0)	2,58 [0,11;62,28]	2,62 [0,10;65,42]	0,01 [0,01;0,01]		
	Weiblich	103	0 (0,0)	112	1 (0,9)	0,43 [0,02;10,21]	0,42 [0,02;10,60]	-0,01 [-0,01;-0,01]		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

Der Endpunkt Abnormale Urinanalyse wurde lediglich von der SETTLE-Studie beschrieben. Die Durchführung einer Meta-Analyse war deshalb nicht möglich.

**4.3.1.3.2.40.2 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-294: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
SETTLE	<65 Jahre	160	1 (0,6)	157	1 (0,6)	1,04 [0,07;16,16]	1,04 [0,06;17,00]	-0,00 [-0,02;0,02]		
	≥65 Jahre	114	0 (0,0)	118	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alter eines logistischen Regressionsmodells mit Alter, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

Der Endpunkt Abnormale Urinanalyse wurde lediglich von der SETTLE-Studie beschrieben. Die Durchführung einer Meta-Analyse war deshalb nicht möglich.

**4.3.1.3.2.40.3 Stratifiziert nach Krankheitsschwere**

Tabelle 4-295: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
SETTLE	H&Y≤2	103	0 (0,0)	110	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	H&Y>2	171	1 (0,6)	165	1 (0,6)	1,06 [0,07;16,60]	1,06 [0,07;17,30]	-0,00 [-0,02;0,02]		
									0,9976	1,0000
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Krankheitsschwere eines logistischen Regressionsmodells mit Krankheitsschwere, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus										
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

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.*

Der Endpunkt Abnormale Urinanalyse wurde lediglich von der SETTLE-Studie beschrieben. Die Durchführung einer Meta-Analyse war deshalb nicht möglich.

**4.3.1.3.2.40.4 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-296: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	RR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>	OR p-Wert für Interaktion <sup>1</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
<b>Safinamid 100 mg</b>										
Studie 016	Nicht untersucht									
Studie 018	Nicht untersucht									
SETTLE	Kaukasisch	183	1 (0,5)	188	1 (0,5)	1,03 [0,07;16,23]	1,03 [0,06;16,65]	0,00 [-0,01;0,02]		
	Asiatisch	88	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
	Andere	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.		
									0,9999	n.b.
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE										

*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.*

Der Endpunkt Abnormale Urinanalyse wurde lediglich von der SETTLE-Studie beschrieben. Die Durchführung einer Meta-Analyse war deshalb nicht möglich.

#### **4.3.1.3.2.40.5 Zusammenfassung Subgruppenanalysen zu Abnormale Urinanalyse**

Hinsichtlich Abnormale Urinanalyse zeigte die Subgruppenanalyse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie für keine der Studien einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und untersuchten Subgruppen.

Für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse waren die Subgruppenergebnisse für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und Ethnie nur für die Studie SETTLE verfügbar. Demzufolge wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.



#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Nutzenbewertung von Safinamid erfolgte auf Basis der drei zulassungsrelevanten Phase III-Studien 016, 018 und SETTLE. Bei den Studien 016 und SETTLE handelt es sich um doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen und insgesamt 1218 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen. In Studie 016 wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50 mg, 100 mg oder Placebo). In der SETTLE-Studie waren es 549 Patienten, die im Verhältnis 1: 1 in die zwei Studienarme (Safinamid 50-100 mg/Tag versus Placebo) randomisiert wurden. Studie 018 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, 18 monatige Erweiterungsstudie der Studie 016. In dieser Langzeitstudie mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten (102 Wochen) konnten alle Patienten, die die Studie 016 beendeten, teilnehmen. 544 Patienten waren im Verhältnis 1:1:1 den 3 Armen (Safinamid 50 mg, 100 mg oder Placebo) zugeteilt.

Aufgrund der in hohem Maße übereinstimmenden Ein- und Ausschlusskriterien sind die Studienpopulationen aller drei Studien vergleichbar. Alle Patienten hatten Fluktuationen. Safinamid wurde als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) in den zwei Dosierungen 50 mg/Tag (Studien 016 und 018 und SETTLE) und 100 mg/Tag (Studien 016, 018 und SETTLE) verabreicht.

Eine Meta-Analyse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen (

Tabelle 4-297). Die Studie 018 konnte aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie werden deshalb separat in Tabelle 4-298 dargestellt.

Tabelle 4-297: Ergebnisse der Meta-Analyse über die Studien 016 und SETTLE (24 Wochen)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Schätzer Gesamteffekt [95% KI]</b> <b>Safinamid (50 mg/Tag und 100 mg/Tag)</b> <b>versus Placebo</b> <b>p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	RR=1,12 [0,41; 3,05]; P=0,83
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>	
Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)	SMD=0,30 [0,20; 0,40]; p<0,00001
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	SMD=0,32 [0,22; 0,42]; p<0,00001
Veränderung der „off“-Zeit	SMD=-0,35 [-0,46; -0,25]; p<0,00001
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis	SMD=-0,30 [-0,46; -0,12]; p=0,00028 Einzelstudie SETTLE <sup>1</sup>
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	SMD=-0,02 [-0,17; 0,13]; p=0,81 Einzelstudie 016 <sup>2</sup>
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	SMD=-0,16 [-0,27; -0,05]; P=0,003
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	SMD=-0,23 [-0,34; -0,13]; p<0,0001
Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV)	SMD=-0,20 [-0,35; -0,04]; p=0,01 Einzelstudie 016 <sup>2</sup>
UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)	SMD=-0,24 [-0,37; -0,10]; p=0,007 Einzelstudie 016 <sup>2</sup>
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	SMD=-0,04 [-0,22; 0,14]; p=0,67 Einzelstudie 016 <sup>2</sup>
Kognitiver Status (MMSE)	SMD=-0,04 [-0,16; 0,07]; P=0,48
Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)	SMD=-0,14 [-0,28; -0,01]; p=0,04
Depressionen (GRID-HAMD-17)	SMD=-0,10 [-0,22; 0,01]; p=0,06
<b>Lebensqualität</b>	
Lebensqualität (PDQ-39) Gesamtscore	SMD=-0,17 [-0,28; -0,07]; p=0,002
PDQ-39 Subskalen:	Ergebnisse der Subskalen:
– Mobilität (Item 1-10)	– SMD=-0,19 [-0,33; -0,05]; p=0,006
– Alltagsaktivitäten (Item 11-16)	– SMD=-0,22 [-0,33; -0,11]; p<0,0001
– Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)	– SMD=-0,16 [-0,26; -0,05]; p=0,004
– Stigma (Item 23-26)	– SMD=-0,08 [-0,19; 0,02]; p=0,13
– Soziale Unterstützung (Item 27-29)	– SMD=0,02 [-0,08; 0,13]; p=0,67
– Kognition (Item 30-33)	– SMD=-0,01 [-0,12; 0,10]; p=0,84
– Kommunikation (Item 34-36)	– SMD=-0,11 [-0,21; -0,01]; p=0,03
– Körperliches Unbehagen (Item 37-39)	– SMD=-0,14 [-0,28; -0,01]; p=0,04

Lebensqualität (EQ-5D)	SMD=0,32 [0,16; 0,49]; p=<0,0001 Einzelstudie SETTLE <sup>1</sup>
<b>Therapiebedingte Morbidität</b>	
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	RR=0,96 [0,89; 1,02]; p=0,20
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR=0,77 [0,56; 1,08]; p=0,13
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR=1,04 [0,68; 1,58]; p=0,86
Abdominale Schmerzen	RR=0,97 [0,24; 4,00]; p=0,97 RR=1,88 [0,70; 5,03]; p=0,21 Einzelstudie 016 <sup>3</sup>
Diarrhoe	RR=0,67 [0,33; 1,36]; p=0,27
Erbrechen	RR=0,98 [0,46; 2,08]; p=0,95
Übelkeit	RR=1,16 [0,73; 1,85]; p=0,53
Obstipation	RR=1,16 [0,69; 1,93]; p=0,58
Psychiatrische Erkrankungen	RR=0,93 [0,69; 1,25]; p=0,61
Depression	RR=0,54 [0,31; 0,94]; p=0,03
Halluzinationen	RR=0,93 [0,47; 1,81]; p=0,82
Schlaflosigkeit	RR=1,09 [0,56; 2,12]; p=0,79
Benommenheit	RR=1,12 [0,62; 2,01]; p=0,71
Dyskinesie	RR=1,51 [1,04; 2,20]; p=0,03 RR=1,27 [0,99; 1,64]; p=0,06 Einzelstudie 016 <sup>3</sup>
Schwindel	RR=0,92 [0,52; 1,65]; p=0,79
Verschlechterung der Parkinson Symptome	RR=0,74 [0,48; 1,15]; p=0,18
Stürze	RR=1,19 [0,79; 1,79]; p=0,42
Rückenschmerzen	RR=0,80 [0,50; 1,29]; p=0,36
Müdigkeit	RR=0,67 [0,33; 1,34]; p=0,26
Schmerzen	RR=0,45 [0,24; 0,86]; p=0,02
Dyspnoe	RR=0,62 [0,27; 1,41]; p=0,26
Vertigo	RR=1,31 [0,52; 3,27]; p=0,56
Grippeähnliche Erkrankung	RR=0,73 [0,14; 3,80]; p=0,71 RR=0,42 [0,12; 1,44]; p=0,17 Einzelstudie 016 <sup>3</sup>
Abnormale Urinanalyse	RR=1,01 [0,06; 15,93]; p=0,9948 Einzelstudie SETTLE <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>Für den Endpunkt standen nur Ergebnisse einer Einzelstudie zur Verfügung. Deshalb konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.</p> <p><sup>2</sup>Meta-Analyse über die beiden Studienarme der Studie 016 (Safinamid 50mg/Tag, 100 mg/Tag), ohne SETTLE-Studie</p> <p><sup>3</sup>Aufgrund Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse über die beiden Studienarme der Studie 016 (Safinamid 50mg/Tag, 100 mg/Tag), ohne SETTLE-Studie, durchgeführt.</p>	

Tabelle 4-298: Ergebnisse der Langzeit-Studie 018 (102 Wochen)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Schätzer Gesamteffekt [95% KI] versus Placebo 1) Safinamid (50 mg/Tag) und 2) Safinamid (100 mg/Tag) p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	1) RR=0,51 [0,17; 1,52]; p=0,1157 2) RR=0,80 [0,31; 2,05]; p=0,6344
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>	
Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)	1) SMD=0,12 [-0,07; 0,31]; p=0,13274 2) SMD=0,24 [0,06; 0,44]; p=0,00319
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	1) SMD=0,20 [0,01; 0,39]; p=0,01590 2) SMD=0,30 [0,12; 0,50]; p=0,00020
Veränderung der „off“-Zeit	1) SMD=-0,22 [-0,41; -0,03]; p=0,00896 2) SMD=-0,32 [-0,52; -0,13]; p=<0,0001
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis	Nicht untersucht
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	1) SMD=0,00 [-0,19; 0,21]; p=0,94038 2) SMD=-0,04 [-0,24; 0,17]; p=0,68212
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	1) SMD=-0,16 [-0,36; 0,02]; p=0,04198 2) SMD=-0,26 [-0,44; -0,06]; p=0,00225
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	1) SMD=-0,12 [-0,31; 0,07]; p=0,15183 2) SMD=-0,22 [-0,42; -0,04]; p=0,00651
Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV)	1) SMD=-0,04 [-0,23; 0,15]; p=0,61205 2) SMD=-0,24 [-0,42; -0,04]; p=0,00522
UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)	1) SMD=-0,14 [-0,32; 0,06]; p=0,10892 2) SMD=-0,28 [-0,47; -0,09]; p=0,00079
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	1) SMD=-0,02 [-0,22; 0,17]; p=0,76708 2) SMD=-0,10 [-0,30; 0,09]; p=0,19845
Kognitiver Status (MMSE)	1) SMD=-0,08 [-0,28; 0,13]; p=0,37308 2) SMD=-0,06 [-0,27; 0,13]; p=0,43360
Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)	1) SMD=0,02 [-0,17; 0,21]; p=0,83577 2) SMD=-0,18 [-0,38; 0,00]; p=0,02470
Depressionen (GRID-HAMD-17)	1) SMD=-0,08 [-0,28; 0,11]; p=0,31786 2) SMD=-0,26 [-0,45; -0,06]; p=0,00275
<b>Lebensqualität</b>	
Lebensqualität (PDQ-39) Gesamtscore	1) SMD=-0,14 [-0,34; 0,05]; p=0,07917 2) SMD=-0,22 [-0,41; -0,03]; p=0,00838

<p>PDQ-39 Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mobilität (Item 1-10)</li> <li>– Alltagsaktivitäten (Item 11-16)</li> <li>– Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)</li> <li>– Stigma (Item 23-26)</li> <li>– Soziale Unterstützung (Item 27-29)</li> <li>– Kognition (Item 30-33)</li> <li>– Kommunikation (Item 34-36)</li> <li>– Körperliches Unbehagen (Item 37-39)</li> </ul>	<p>Ergebnisse der Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) SMD=-0,16 [-0,34; 0,04]; p=0,06391</li> <li>2) SMD=-0,18 [-0,36; 0,02]; p=0,03928</li> <li>1) SMD=-0,20 [-0,40; -0,02]; p=0,01154</li> <li>2) SMD=-0,16 [-0,35; 0,03]; p=0,05196</li> <li>1) SMD=-0,16 [-0,36; 0,03]; p=0,04665</li> <li>2) SMD=-0,28 [-0,48; -0,10]; p=0,00057</li> <li>1) SMD=-0,04 [-0,24; 0,14]; p=0,56397</li> <li>2) SMD=-0,04 [-0,24; 0,14]; p=0,58203</li> <li>1) SMD=-0,02 [-0,21; 0,17]; p=0,82467</li> <li>2) SMD=-0,04 [-0,23; 0,15]; p=0,63559</li> <li>1) SMD=-0,06 [-0,25; 0,13]; p=0,43577</li> <li>2) SMD=-0,06 [-0,25; 0,13]; p=0,48207</li> <li>1) SMD=-0,18 [-0,38; 0,00]; p=0,02423</li> <li>2) SMD=-0,22 [-0,41; -0,03]; p=0,00910</li> <li>1) SMD=0,02 [-0,17; 0,21]; p=0,83577</li> <li>2) SMD=-0,18 [-0,38; 0,00]; p=0,02470</li> </ul>
Lebensqualität (EQ-5D)	Nicht untersucht
<b>Therapiebedingte Morbidität</b>	
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	1) RR=0,96 [0,85; 1,08]; p=0,1907 2) RR=0,95 [0,86; 1,05]; p=0,0774
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1) RR=0,95 [0,62; 1,45]; p=0,5942 2) RR=1,03 [0,64; 1,65]; p=0,6198
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	1) RR=1,11 [0,45; 2,75]; p=0,6908 2) RR=1,23 [0,49; 3,07]; p=0,4092
Abdominale Schmerzen	1) RR=2,85 [0,49; 16,40]; p=0,0926 2) RR=2,79 [0,35; 22,36]; p=0,1761
Diarrhoe	1) RR=2,47 [0,82; 7,44]; p=0,0383 2) RR=1,66 [0,42; 6,53]; p=0,3538
Erbrechen	1) RR=1,11 [0,20; 6,00]; p=0,7525 2) RR=2,29 [0,68; 7,67]; p=0,0571
Übelkeit	1) RR=0,55 [0,15; 2,02]; p=0,2305 2) RR=0,99 [0,32; 3,10]; p=0,8016
Obstipation	1) RR=0,88 [0,43; 1,80]; p=0,7823 2) RR=1,02 [0,51; 2,07]; p=0,9571
Psychiatrische Erkrankungen	1) RR=1,01 [0,70; 1,46]; p=0,9283 2) RR=0,79 [0,51; 1,21]; p=0,1376
Depression	1) RR=0,49 [0,22; 1,06]; p=0,0079 2) RR=0,36 [0,15; 0,84]; p=0,0011

Halluzinationen	1) RR=1,24 [0,50; 3,11]; p=0,6107 2) RR=0,82 [0,24; 2,75]; p=0,6788
Schlaflosigkeit	1) RR=1,34 [0,73; 2,46]; p=0,0598 2) RR=1,28 [0,60; 2,72]; p=0,5825
Benommenheit	1) RR=0,63 [0,24; 1,62]; p=0,1998 2) RR=1,04 [0,49; 2,22]; p=0,9973
Dyskinesie	1) RR=0,99 [0,68; 1,44]; p=0,6149 2) RR=1,00 [0,70; 1,42]; p=0,5500
Schwindel	1) RR=0,79 [0,26; 2,37]; p=0,4774 2) RR=0,46 [0,13; 1,60]; p=0,0884
Verschlechterung der Parkinson Symptome	1) RR=0,98 [0,73; 1,32]; p=0,3350 2) RR=1,01 [0,77; 1,31]; p=0,9653
Stürze	1) RR=0,79 [0,44; 1,41]; p=0,6885 2) RR=0,96 [0,52; 1,77]; p=0,6251
Rückenschmerzen	1) RR=1,13 [0,67; 1,89]; p=0,7956 2) RR=1,06 [0,60; 1,87]; p=0,8353
Müdigkeit	1) RR=0,42 [0,10; 1,70]; p=0,1212 2) RR=0,79 [0,24; 2,60]; p=0,6180
Schmerzen	1) RR=1,60 [0,57; 4,48]; p=0,3268 2) RR=1,13 [0,41; 3,14]; p=0,7222
Dyspnoe	1) RR=0,62 [0,14; 2,77]; p=0,3519 2) RR=0,55 [0,12; 2,46]; p=0,2853
Vertigo	1) RR=1,07 [0,27; 4,15]; p=0,7666 2) RR=0,94 [0,21; 4,11]; p=0,9160
Grippeähnliche Erkrankung	1) nicht berechenbar, da keine Ereignisse auftraten 2) RR=3,67 [0,17; 79,54]; p=0,2636
Abnormale Urinanalyse	Nicht untersucht

Die Ergebnisse der Meta-Analyse unter Einbezug der zwei Studien 016 und SETTLE (24 Wochen) sowie der Langzeitstudie 018 (102 Wochen) stellen sich folgendermaßen dar:

Die Behandlung mit 50 oder 100 mg Safinamid/Tag über 24 Wochen erwies sich in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien 016 und SETTLE im Vergleich zu Placebo bezüglich der folgenden Endpunkte als statistisch signifikant besser: Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien), Veränderung des Anteils der „on“-Zeit, Veränderung der „off“-Zeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit, Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit, UPDRS Gesamtscore Teil I bis IV, Lebensqualität (PDQ-39), Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) sowie die unerwünschten Ereignisse Depression und Schmerzen.

Bei zwei weiteren Endpunkten erwies sich Safinamid ebenfalls als statistisch signifikant besser, wobei jedoch keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte, da nur die Daten einer Einzelstudie (SETTLE) zur Verfügung standen: Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis sowie Lebensqualität (EQ-5D).

### **Safinamid verringert motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesie)**

Motorische Fluktuationen sind Veränderungen zwischen den „on“-Phasen, in denen der Patient ein gutes Ansprechen auf Medikamente erfährt, und den „off“-Phasen, währenddessen der Patient unter Symptomen der zugrunde liegenden Parkinson-Krankheit leidet. Dyskinesien bestehen aus abnormen unwillkürlichen Bewegungen und treten normalerweise während der „on“-Zeit auf.

Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) war primärer Endpunkt in den Studien 016 und SETTLE. Unter Safinamid-Behandlung war ein statistisch signifikant höherer Anstieg dieser „on“-Zeit im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Dabei handelte es sich um eine Verbesserung „guter“ „on“-Zeit. Die „on“-Zeit mit behindernden Dyskinesien veränderte sich dagegen nicht.

### **Safinamid erzielt Langzeit-Wirkung auf motorische Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit)**

Zusätzlich zeigt sich in der Langzeitstudie 018 (die Erweiterungsstudie der Studie 016 bis zu 24 Monaten), dass die Verbesserungen, die in der Studie 016 bis Woche 24 auftraten, bis zum Ende der Studie 018 aufrechterhalten blieben. Die europäische Zulassungsbehörde EMA nahm dieses Ergebnis, obwohl es nicht den primären Endpunkt der Studie betraf, aufgrund der besonderen klinischen Relevanz in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf (SmPC). Bei Studie 018 handelt es sich um die erste zulassungsrelevante, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die eine langfristige Aufrechterhaltung der Wirkung auf motorische Fluktuationen bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zeigt [40].

Die Erhöhung der „on“-Zeit wurde in der Langzeitstudie 018 ohne eine Zunahme von beeinträchtigenden Dyskinesien erreicht. Dieses Ergebnis ist ebenfalls besonders erwähnenswert, da bei allen bisher verfügbaren Medikamenten, die bei Patienten mit Fluktuationen als Zugabe zu L-Dopa gegeben werden, eine Zunahme an Dyskinesien berichtet wird, wenn auch mit einigen Unterschieden zwischen den verschiedenen Wirkstoffklassen [61,62]. Die Patienten betrachten „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen Dyskinesien als „gute“ „on“-Zeit. Dies deckt sich mit der vom Patienten wahrgenommenen Dauer des Ansprechens im Verlauf des Tages [39] und hat einen signifikanten positiven Einfluss auf die Lebensqualität [63]. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen des Endpunkts Lebensqualität (PDQ-39, EQ-5D) wieder.

In allen zulassungsrelevanten Studien (016, 018 und SETTLE) waren die positiven Effekte auf die „on“-Zeit mit einer signifikanten Reduktion der „off“-Zeit verbunden. Wie schon



zuvor erwähnt, blieben die Reduktionen der „off“-Zeit auf lange Zeit (über 24 Monate) erhalten.

### **Safinamid induziert keine Dyskinesien (bei Patienten ohne Dyskinesien) und verbessert Dyskinesien (bei Patienten mit Dyskinesien)**

Dyskinesien wurden in allen zulassungsrelevanten Studien (016, 018 und SETTLE) mittels der Dyskinesia Rating Scale (DRS) evaluiert. Veränderungen des DRS-Scores war sekundärer Endpunkt in den Studien 016 und SETTLE und zeigte keine Veränderung nach 6 Monaten Behandlung. In Studie 018 war die mittlere Veränderung des DRS-Scores vom Ausgangswert (Studie 016) bis Studienende (2 Jahre) während der „on“-Zeit primärer Endpunkt.

Nach 2 Jahren zeigte sich eine Abnahme des mittleren DRS-Scores während der „on“-Zeit vom Ausgangswert, wenn auch statistisch nicht signifikant und der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde.

Eine post-hoc Analyse hinsichtlich der Langzeitwirkung von Dyskinesien lieferte die Erklärung hierfür. Da kein Minimalscore des DRS als Einschlusskriterium erforderlich war, hatte ein Großteil der Studienpopulation (74%) keine oder nur geringfügige Dyskinesien an Baseline, so dass, wenn überhaupt, nur die Möglichkeit einer minimalen Verbesserung des DRS-Scores gegeben war [40].

Aus diesem Grund wurde eine erste post-hoc-Analyse der Veränderung des DRS-Scores durchgeführt, die nur die Patienten mit mittelgradigen bis schweren Dyskinesien an Baseline (DRS Gesamtscore >4) berücksichtigte. Die Veränderung des LS-Mean vom Ausgangswert bis Studienende des DRS-Scores war für Safinamid 100 mg/Tag statistisch signifikant unterschiedlich zu Placebo [40].

Da die Berechnung der mittleren Veränderung möglicherweise - im Falle einer schiefen Verteilung - verzerrt sein könnte, untersuchte eine zweite post-hoc-Analyse [64] die kategorischen Veränderungen des DRS-Scores am Ende der Studie 018, nachdem die Patienten nach An- oder Abwesenheit von Dyskinesien (DRS-Score >0 beziehungsweise DRS score =0) an Baseline stratifiziert wurden, und ebenso nach zusätzlichen Subgruppen hinsichtlich der Erhöhung (ja/nein) der L-Dopa-Dosis während der gesamten Behandlungsdauer von 24 Monaten.

In der Gesamtpopulation (mit oder ohne Dyskinesien an Baseline) unter Berücksichtigung von Patienten ohne L-Dopa-Dosisänderung während der Studie, erhöhte Safinamid 100 mg/Tag signifikant den Anteil der Patienten mit Verbesserung des DRS-Scores im Vergleich zu Placebo. Umgekehrt war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung des DRS-Scores größer in der Placebo-Gruppe.

In der Subgruppe der Patienten mit Dyskinesie an Baseline erhöhte Safinamid 100 mg/Tag signifikant den Anteil an Patienten mit Verbesserung des Endpunkts gegenüber Placebo, während in der gleichen Subgruppe ohne L-Dopa-Dosisänderung der Anteil an Patienten mit Verbesserung fast signifikant war ( $p < 0.0546$ ).

Safinamid 50 mg/Tag zeigte ein mittleres Ergebnis, generell besser als Placebo, wenn auch statistische Signifikanz nicht erreicht wurde.

Da beide Safinamid-Dosierungen gleich wirksam sind hinsichtlich motorischer Fluktuationen, die beinahe ausschließlich von dopaminerger Stimulation abhängig sind (es konnte gezeigt werden, dass 50 mg/Tag MAO-B vollständig hemmen) [65], kann der günstige Langzeit-Effekt von Safinamid auf Dyskinesien durch die Blockade der zustands- und spannungsabhängigen Natriumkanäle und stimulierte Glutamatfreisetzung erklärt werden.

Die Tatsache, dass Dyskinesien als unerwünschtes Ereignis häufiger bei Safinamid-behandelten Patienten auftraten, ist weder überraschend noch widersprüchlich zu den klinischen Ergebnissen. Dyskinesien als unerwünschtes Ereignis waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend, erschienen häufiger in den ersten Monaten und führten nicht zu Therapieabbrüchen.

Tatsächlich war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung des DRS-Scores und damit der Dyskinesien in der Subgruppe der Patienten ohne Dyskinesie an Baseline von Studie 018 für beide Safinamid-Dosierungen fast identisch zu Placebo [64].

### **Positive Wirkung von Safinamid auf nicht-motorische Symptome**

#### **Safinamid reduziert Schmerzen**

Schmerzen sind ein bedeutendes nicht-motorisches Symptom der Parkinson-Krankheit, das oft unterschätzt und unzureichend behandelt wird. Epidemiologischen Studien zufolge liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen bei Parkinson-Patienten um die 40% [66,67]. Die Schmerzintensität korreliert umgekehrt mit der Wirksamkeit dopaminerger Medikationen. Die Optimierung der Parkinson-Therapie gilt daher als erster Schritt zur Behandlung der mit der Krankheit in Zusammenhang stehenden Schmerzen.[19]

Zur Erfassung der therapiebedingten Änderungen von Schmerzen wurde Subskala 8 (Körperliches Unbehagen) mit den Items 37-39 des PDQ-39 verwendet. Dabei bezieht sich Item 37 auf schmerzhafte Muskelkrämpfe, Item 38 auf Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen und Item 39 auf Hitze- / Kältegefühl. Die Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. In der Langzeitstudie über 2 Jahre konnte mit 100 mg/Tag Safinamid im Vergleich zu Placebo eine lang anhaltende Schmerzreduktion erreicht werden. Auch hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Patienten mit diesem Ereignis.

Diese Ergebnisse werden durch eine post-hoc Analyse gestützt. Da Safinamid über die Blockade der zustands- und spannungsabhängigen Natriumkanäle wirkt und da diese Wirkungsweise eine Verbesserung neuropathischer Schmerzen gezeigt hat [19], wurde eine post-hoc-Analyse gepoolter Daten der Studien 016 und SETTLE [68] durchgeführt, um die mögliche Wirkung von Safinamid gegenüber Placebo hinsichtlich Schmerz durch

Änderungen begleitender Schmerzmedikation und auf die Domäne ‚Körperliches Unbehagen‘ des PDQ-39 Fragebogens zu untersuchen:

- Nach 6 Monaten Behandlung war der Anteil Patienten, die keine begleitende Schmerzmedikation einnahmen, in der Safinamid-Gruppe mit 100 mg/Tag signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (76.1% vs. 70.0%;  $p=0.0305$ ).
- Safinamid 100 mg/Tag reduzierte die Anzahl begleitender Schmerzmedikation signifikant um 24%, verglichen mit Placebo ( $p=0.0421$ ).
- Safinamid 100 mg/Tag ging mit statistisch signifikant größeren Verbesserungen bei 2 der 3 spezifischen Items der Domäne ‚Körperliches Unbehagen‘ des PDQ-39 Fragebogens einher, im Zusammenhang mit neuropathischem Schmerz, jedoch nicht bezüglich des Items im Zusammenhang mit nocizeptivem Schmerz.

Diese Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz (Subskala 8 des PDQ-39 und UE Schmerzen), gestützt durch die post-hoc Analyse, zeigen einen deutlich vorteilhaften Effekt von Safinamid 100 mg/Tag hinsichtlich Schmerz mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.

### **Positiver Effekt von Safinamid auf Stimmung**

#### Safinamid verbessert Stimmung

Safinamid zeigte statistisch signifikante Verbesserungen der Domäne ‚emotionales Wohlbefinden‘ des PDQ-39 sowohl in der Meta-Analyse (24 Wochen) als auch anhaltend über 2 Jahre (Langzeitstudie). Gleichzeitig konnte eine über 2 Jahre anhaltende Verbesserung des Endpunkts Depression (GRID-HAMD-17) mit 100 mg/Tag Safinamid erreicht werden.

Darüber hinaus, war der Prozentsatz der Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Depression signifikant geringer in der Safinamid-Gruppe im Vergleich zu Placebo (Studie 016: 1.8% vs 5.4%; Studie 018: 1.7% vs 8.0%).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass obwohl Depression eines der Ausschlusskriterien der Studie 016 war, sich die Stimmung der Patienten bei Progression der Krankheit verschlechterte (gezeigt durch erhöhten Anteil von Patienten, die in Studie 018 im Vergleich zu Studie 016 Depression als unerwünschtes Ereignis berichten). Die Safinamid Behandlung hatte einen positiven Effekt, der über 2 Jahre Behandlung in der Studie 018 aufrechterhalten blieb.

Affektive Störungen wurden als Begleiterkrankung bei etwa 20% der Parkinson-Patienten berichtet. In diesem Zusammenhang könnte die Regulierung der glutamatergen Hyperaktivität durch Safinamid einen vorteilhaften Effekt auf diese nicht-motorischen Symptome ausüben [69].

### **Verbesserung der Lebensqualität (PDQ-39, EQ-5D)**

Die Lebensqualität, gemessen mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen PDQ-39, verbesserte sich unter Safinamid-Therapie statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. Von allen 8 Subskalen reflektierten die Subskalen Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Kommunikation und Körperliches Unbehagen diese statistisch signifikante Verbesserung. Ebenfalls konnte in diesen Subskalen jeweils ein lang anhaltender Effekt über 2 Jahre mit entweder 50 mg oder 100 mg Safinamid/Tag erreicht werden (Studie 018).

Auch mit dem generischen Instrument EQ-5D lässt sich eine signifikante Verbesserung auf Basis der Einzelstudie SETTLE ableiten.

#### Nicht signifikante Veränderungen

Folgende Endpunkte zeigten in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Safinamid und Placebo: Gesamtmortalität, Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I), Kognitiver Status (MMSE), Depressionen (GRID-HAMD-17), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Psychiatrische Erkrankungen, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson-Symptome, Stürze, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Dyspnoe, Vertigo, Grippeähnliche Erkrankung, Abnormale Urinanalyse.

#### Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ereignisse dieser Endpunkte stiegen unter Safinamid-Behandlung nicht an. Es traten außerdem keine malignen Melanome auf, was vermuten lässt, dass Safinamid die Entstehung von Melanomen, im Gegensatz zu anderen MAO-B-Hemmern, nicht begünstigt. In anderen Studien mit Parkinson-Patienten war die Assoziation zwischen Morbus Parkinson und malignem Melanom aufgefallen. So ist in der Fachinformation des MAO-B-Hemmers Rasagilin [70] die Inzidenz der Nebenwirkung Hautmelanom unter Rasagilin mit 0,5% versus 0,3% unter Placebo vermerkt. Folgender Hinweis ist dort zu lesen: „Während des klinischen Entwicklungsprogramms veranlasste das Auftreten von Melanom-Fällen die Erwägung eines möglichen Zusammenhangs mit Rasagilin. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Parkinson-Krankheit und nicht irgendein spezielles Arzneimittel mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko (nicht ausschließlich Melanome) verbunden ist. Jede verdächtige Hautläsion sollte von einem Facharzt untersucht werden.“ Auch in der Fachinformation von Azilect bei der FDA [71] findet sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko eines Melanoms und die Empfehlung, dass die Patienten regelmäßig überwacht werden sollten. Bei einer mit anderen Parkinson-Medikamenten vergleichbaren Inzidenz von 0,5% hätten unter der Safinamid-Behandlung in den Studien 016 und SETTLE (mit insgesamt 721 Patienten unter Safinamid) etwa 3-4 Fälle auftreten müssen. In den Zulassungsstudien von Safinamid trat kein Fall eines Hautmelanoms auf. Dies wurde über 2 Jahre in der Langzeitstudie 018 belegt.

Safinamid erhöhte auch nicht das Risiko für unerwünschte Ereignisse und die Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen ist mit der der Placebo-Gruppe vergleichbar. Dies ist besonders wichtig für die Behandlungstreue und Lebensqualität der Patienten. Zudem ist die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen den Safinamid-Dosen vergleichbar. Deshalb könnten unerwünschte Ereignisse auch durch andere Medikamente und nicht durch Safinamid verursacht sein.

Endpunkte Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Psychiatrische Erkrankungen, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson-Symptome, Stürze, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Dyspnoe, Vertigo, Grippeähnliche Erkrankung

Für diese unerwünschten Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Safinamid und Placebo, was den Vorteil von Safinamid im Vergleich zu anderen Parkinson-Medikamenten bestätigt. So können zum Beispiel bei der Behandlung mit Dopaminagonisten psychische Störungen und Halluzinationen sowie pathologische Spielsucht auftreten. Auch starke Schläfrigkeit bis hin zu Schlafanfällen können unter Dopaminagonisten auftreten und besonders für Autofahrer gefährlich werden. Unter Safinamid kam es weder zu vermehrten Halluzinationen, noch zu zusätzlichen psychiatrischen Ereignissen. Auch verursacht Safinamid keine Schlafprobleme und induziert keine signifikante Verschlechterung der Insomnie. Des Weiteren ist Durchfall eine typische Nebenwirkung des COMT-Hemmers Entacapon und häufig ein Hauptgrund für schlechte Behandlungstreue oder vorzeitigen Therapieabbruch. In der Meta-Analyse zeigte sich unter Safinamid kein vermehrtes Auftreten von Durchfällen.

Endpunkte Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I), Kognitiver Status (MMSE)

Die Fragebögen UPDRS Teil I und MMSE wurden als Screening-Instrumente eingesetzt, um Demenz oder kognitive Einschränkungen zu dokumentieren und den Patienten bei Erfüllung dieser Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Studie auszuschließen. Eine Verbesserung der kognitiven Funktionen oder des kognitiven Status ist keinesfalls zu erwarten. Umgekehrt zeigen die Ergebnisse, dass unter Behandlung mit Safinamid keine zusätzliche Verschlechterung des kognitiven Status zu erwarten ist.

Bei den sonstigen Endpunkten gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Safinamid und Placebo, wobei keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte: Abnormale Urinanalyse (SETTLE), Dyskinesie-Schweregrad (SETTLE).

### **Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Für jeden Endpunkt wurden die in der Dossievorlage geforderten Subgruppenanalysen für die Merkmale Geschlecht (weiblich vs. männlich), Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), und Krankheitsschwere (Stadium nach Hoehn & Yahr ≤ 2; > 2) durchgeführt. Anstelle des vierten für ein Dossier geforderten Merkmals Zentrums- und Ländereffekte, wurde aufgrund der

eingeschlossenen Studienpopulation der Faktor Ethnie neu in die Merkmale ‚kaukasisch‘, ‚asiatisch‘, und ‚andere‘ definiert und analysiert. A priori geplante Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 4-299; Tabelle 4-300) sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten Interaktionstests aufgeführt. Daraus wurden Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren aufgrund eines Interaktionstest mit einem p-Wert abgeleitet. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

Insgesamt ergab sich ein eher uneinheitliches Bild über alle Endpunkte und Subgruppenmerkmale. Für das Merkmal Ethnie zeigte sich nicht häufiger ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, so dass von einem für den deutschen Versorgungskontext repräsentativen Ergebnis ausgegangen werden kann. Bei den dichotomen Endpunkten (unerwünschte Ereignisse) führte die Subgruppenanalyse überwiegend zu einem heterogenen Ergebnis, indem der Interaktionstest für RR keinen, jedoch für OR einen Hinweis ergab, was auf einen Zufallsbefund im Effektmaß schließen lässt.

**Tabelle 4-299: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Einzelstudien)**

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie
<b>Mortalität</b>												
Gesamtmortalität	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>												
Veränderung der „on“- Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,07025	NS	NS	NS
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,07025	NS	NS	NS
Veränderung der „off“- Zeit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,00725	NS	NS	NS
Veränderung der „off“- Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,00118	NS	NS	NS
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	NS	0,10596	0,16101	NS	NS	0,02683	0,08489	NS	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während „on“-Zeit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,07979	NS
Motorik (UPDRS Teil III Score) während „on“-Zeit	NS	NS	NS	0,19092	0,18843	0,05804	NS	NS	0,10859	NS	NS	NS

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

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie
Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV)	NS	NS	NS	NS	0,19182	0,12528	NS	NS	NS	NS	0,04041	NS
UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)	NS	NS	NS	NS	NS	0,10052	NS	NS	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während „on“-Zeit	NS	NS	NS	0,14159	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,12475	NS
Kognitiver Status (MMSE)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,04090	NS	NS
Schmerzen (Subskala Item 37-39 des PDQ-39)	NS	NS	0,0942	NS	NS	NS	0,08079	0,15435	NS	NS	NS	NS
Depressionen (GRID-HAMD-17)	0,08218	0,01948	NS	NS	NS	0,14754	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Lebensqualität</b>												
Lebensqualität (PDQ-39) Gesamtscore	NS	0,15568	0,10773	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,04850	NS
PDQ-39 Subskalen:												
– Mobilität (Item 1-10)	NS	0,09373	0,13012	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,16096	NS	NS
– Alltagsaktivitäten (Item 11-16)	NS	NS	0,12951	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,10813
– Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)	NS	NS	0,07193	NS	NS	0,19342	NS	NS	NS	0,18825	0,17325	NS
– Stigma (Item 23-26)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,16593	NS	NS	0,11942	NS



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

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie
– Soziale Unterstützung (Item 27-29)	0,00440	0,04555	NS	NS	0,02350	0,09716	0,04491	NS	0,07229	0,08312	NS	NS
– Kognition (Item 30-33)	NS	NS	NS	0,08128	NS	0,05697	NS	NS	NS	NS	0,04685	NS
– Kommunikation (Item 34-36)	NS	NS	0,11576	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
– Körperliches Unbehagen (Item 37-39)	NS	NS	0,09421	NS	NS	NS	0,08079	0,15435	NS	NS	NS	NS
Lebensqualität (EQ-5D)	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	NS	0,19503	NS	NS
<b>Therapiebedingte Morbidität</b>												
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	NS	50mg RR: 0,5387 OR: 0,0896	NS	NS	50mg RR: 0,4306 OR: 0,0307	50mg RR: 0,6178 OR: 0,1722	NS	100mg RR: 0,4587 OR: 0,0458	100mg RR: 0,5445 OR: 0,1270	NS	NS	NS
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	100mg RR: 0,7414 OR: 0,1233	NS	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,7107 OR: 0,1119	NS	100mg RR: 0,7539 OR: 0,1737	NS	NS
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	50mg RR: 0,8324 OR: 0,0958 100mg RR: 0,8996 OR: 0,1637	NS	NS	NS	NS

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

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- -schwere	Ethnie
Abdominale Schmerzen	NS	NS	NS	NS.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Diarrhoe	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	RR: 0,8537 OR: 0,1145	NS
Erbrechen	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Übelkeit	100mg RR: 0,8633 OR: 0,1930	100mg RR: 0,8191 OR: 0,0932	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,7321 OR: 0,0435	NS
Obstipation	NS	50mg RR: 0,8570 OR: 0,1878	NS	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,8366 OR: 0,1589	100mg RR: 0,8497 OR: 0,1753	NS	NS
Psychiatrische Erkrankungen	NS	50mg RR: 0,7849 OR: 0,1970	100mg RR: 0,7447 OR: 0,1019	50mg RR: 0,6823 OR: 0,0499 100mg RR: 0,5996 OR: 0,0226	50mg RR: 0,6790 OR: 0,0985	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,7198 OR: 0,1148	100mg RR: 0,7314 OR: 0,1668	NS
Depression	NS	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,8017 OR: 0,0720	NS	NS	NS	NS	NS
Halluzinationen	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

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

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie
Schlaflosigkeit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,8480 OR: 0,1331	100mg RR: 0,7454 OR: 0,0585	NS
Benommenheit	NS	NS	NS	50mg RR: 0,8009 OR: 0,1722	50mg RR: 0,8414 OR: 0,0792	NS	NS	NS	100mg RR: 0,8661 OR: 0,1906	100mg RR: 0,8095 OR: 0,0601	NS	NS
Dyskinesie	NS	NS	100mg RR: 0,6116 OR: 0,0455	NS	50mg RR: 0,6689 OR: 0,1074	NS	NS	50mg RR: 0,5081 OR: 0,0167	100mg RR: 0,6203 OR: 0,0441	NS	NS	NS
Schwindel	NS	NS	50mg RR: 0,8573 OR: 0,1249	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Verschlechterung der Parkinson Symptome	50mg RR: 0,6877 OR: 0,0174	NS	NS	NS	50mg RR: 0,6195 OR: 0,0549 100mg RR: 0,6656 OR: 0,0882	100mg RR: 0,5982 OR: 0,0329	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Stürze	NS	NS	NS	NS	50mg RR: 0,7858 OR: 0,1767 100mg	50mg RR: 0,7391 OR: 0,0555	NS	NS	NS	NS	NS	NS

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

	Studie 016				Studie 018				Studie SETTLE			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2				Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <0,2			
	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie	Geschlecht	Alter	Krankheits- schwere	Ethnie
					RR: 0,8030 OR: 0,1106							
Rückenschmerzen	100mg RR: 0,8062 OR: 0,1272	NS	NS	100mg RR: 0,7898 OR: 0,0943	NS	100mg RR: 0,8229 OR: 0,1746	NS	NS	NS	NS	NS	100mg RR: 0,9737 OR: 0,1599
Müdigkeit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Schmerzen	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS.	NS	NS	NS	NS
Dyspnoe	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Vertigo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Grippeähnliche Erkrankung	NS	NS	NS	NS.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Abnormale Urinanalyse	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	NS	NS	NS	NS.

NS=nicht signifikant ( $p \geq 0,2$ ); n.b.=nicht berechenbar; n.u.=nicht untersucht; RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio

**Tabelle 4-300: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen (Meta-Analysen)**

	Meta-Analyse (016, SETTLE)			
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls $\leq 0,2$			
	Geschlecht	Alter	Krankheitsschwere	Ethnie
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität	NS	NS	NS	NS
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>				
Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)	NS	NS	NS	NS
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	NS	NS	NS	NS
Veränderung der „off“-Zeit	NS	NS	NS	0,11
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	NS	0,05	NS	NS
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	NS	NS	0,17	NS
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	NS	0,13	NS	NS
Komplikationen der Behandlung (UPDRS IV)	NS	0,07	NS	0,18
UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)	NS	0,18	NS	0,14
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	NS	NS	0,17	NS

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

	<b>Meta-Analyse (016, SETTLE)</b>			
Endpunkt	<b>Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <math>\leq 0,2</math></b>			
	Geschlecht	Alter	Krankheitsschwere	Ethnie
Kognitiver Status (MMSE)	NS	0,07	0,07	NS
Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)	NS	NS	0,08	NS
Depressionen (GRID-HAMD-17)	0,17	0,12	NS	NS
<b>Lebensqualität</b>				
Lebensqualität (PDQ-39) Gesamtscore	NS	NS	0,08	NS
PDQ-39 Subskalen:				
– Mobilität (Item 1-10)	NS	NS	0,08	NS
– Alltagsaktivitäten (Item 11-16)	NS	NS	NS	NS
– Emotionales Wohlbefinden (Item 17-22)	0,13	NS	NS	NS
– Stigma (Item 23-26)	NS	NS	0,19	NS
– Soziale Unterstützung (Item 27-29)	NS	NS	0,18	NS
– Kognition (Item 30-33)	NS	NS	NS	NS
– Kommunikation (Item 34-36)	NS	NS	NS	NS
– Körperliches Unbehagen (Item 37-39)	NS	NS	NS	NS
Lebensqualität (EQ-5D)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<b>Therapiebedingte Morbidität</b>				
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	RR: 0,11	NS	NS	NS

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

	<b>Meta-Analyse (016, SETTLE)</b>			
Endpunkt	<b>Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <math>\leq 0,2</math></b>			
	Geschlecht	Alter	Krankheitsschwere	Ethnie
	OR: 0,09			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NS	NS	NS	NS
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	NS	NS	NS	NS
Abdominale Schmerzen	NS	NS	NS	RR: 0,09 OR: 0,08
Diarrhoe	NS	NS	RR: 0,13 OR: 0,11	NS
Erbrechen	NS	NS	NS	NS
Übelkeit	NS	NS	RR: 0,07 OR: 0,06	NS
Obstipation	RR: 0,11 OR 0,10	NS	NS	NS
Psychiatrische Erkrankungen	NS	NS	RR: 0,04 OR: 0,02	RR: 0,05 OR: 0,07
Depression	NS	RR 0,17 OR 0,14	NS	NS
Halluzinationen	NS	NS	NS	NS
Schlaflosigkeit	NS	NS	RR: 0,06 OR: 0,05	RR: 0,04 OR: 0,06

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

	<b>Meta-Analyse (016, SETTLE)</b>			
Endpunkt	<b>Merkmal: P-Wert Interaktionstest falls <math>\leq 0,2</math></b>			
	Geschlecht	Alter	Krankheitsschwere	Ethnie
Benommenheit	RR: 0,16 OR: 0,13	NS	NS	NS
Dyskinesie	NS	NS	NS	NS
Schwindel	NS	NS	NS	NS
Verschlechterung der Parkinson Symptome	RR: 0,005 OR: 0,05	NS	NS	NS
Stürze	RR: 0,14 OR: 0,10	NS	NS	NS
Rückenschmerzen	NS	NS	NS	NS
Müdigkeit	NS	NS	NS	NS
Schmerzen	RR: 0,30 OR: 0,20	NS	NS	NS
Dyspnoe	NS	NS	NS	NS
Vertigo	NS	NS	RR: 0,18 OR: 0,16	NS
Grippeähnliche Erkrankung	NS	NS	NS	n.a.
Abnormale Urinanalyse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
NS=nicht signifikant ( $p \geq 0,2$ ); n.b.=nicht berechenbar; n.u.=nicht untersucht; RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio				



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-301: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
28780	nein	ja	abgeschlossen	2x6 Tage	Safinamid 100 mg, Placebo
EMR701165_023	nein	ja	abgeschlossen	66 Tage	Safinamid 100-300 mg, Placebo
EMR701165-024	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen +12 Wochen offen	Safinamid 100 mg, Placebo
NW-1015/004/II/2000 (Studie 004)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Gruppe 1: Safinamid 0,25 mg/kg; Safinamid 0,5 mg/kg; Safinamid 0,75 mg/kg Gruppe 2: Placebo; Safinamid 0,5 mg/kg; Safinamid 0,75 mg/kg Gruppe 3: Safinamid 0,25 mg/kg; Safinamid 0,5 mg/kg; Placebo
NW-1015/009/II/2001 (Studie 009)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Safinamid 0,5 mg/kg, Safinamid 1,0 mg/kg, Placebo
NW-1015/015/III/2003 (Studie 015)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Safinamid 150-200 mg, Placebo
NW-1015/017/III/2003 (Studie 017)	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Safinamid 150-200 mg, Placebo
NW-1015/016/III/2006 (Studie 016)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
NW-1015/018/III/2006 (Studie 018)	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
27918 MOTION	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
27938 MOTION Extension	nein	ja	abgebrochen (aufgrund Wechsel des Sponsors)	78 Wochen	Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo
27919 SETTLE	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Safinamid 50-100 mg, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-301 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.*

Tabelle 4-301 bildet den Studienstatus zum 01.05.2015 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-301 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-302: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
28780	Patienten im späten Stadium werden ausgeschlossen, keine patientenrelevanten Endpunkte (pharmakokinetische Studie).
EMR701165_023	Dosisfindungsstudie (Dosierung nicht gemäß der Zulassung von 50 bzw. 100 mg Sildenafil pro Tag)
EMR701165-024	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/004/II/2000 (Studie 004)	Dosisfindungsstudie (Dosierung nicht gemäß der Zulassung von 50 bzw. 100 mg Sildenafil pro Tag)
NW-1015/009/II/2001 (Studie 009)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend
NW-1015/015/III/2003 (Studie 015)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/017/III/2003 (Studie 017)	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium ohne Fluktuationen) für Fragestellung nicht passend.
NW-1015/018/III/2006 (Studie 018)	Studiendauer (18 Monate) nicht passend.
27918 MOTION	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium) für Fragestellung nicht passend.
27938 MOTION Extension	Studienpopulation (Patienten mit idiopathischer PK im frühen Stadium) für Fragestellung nicht passend.

#### 4.3.2.1.1.2 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.

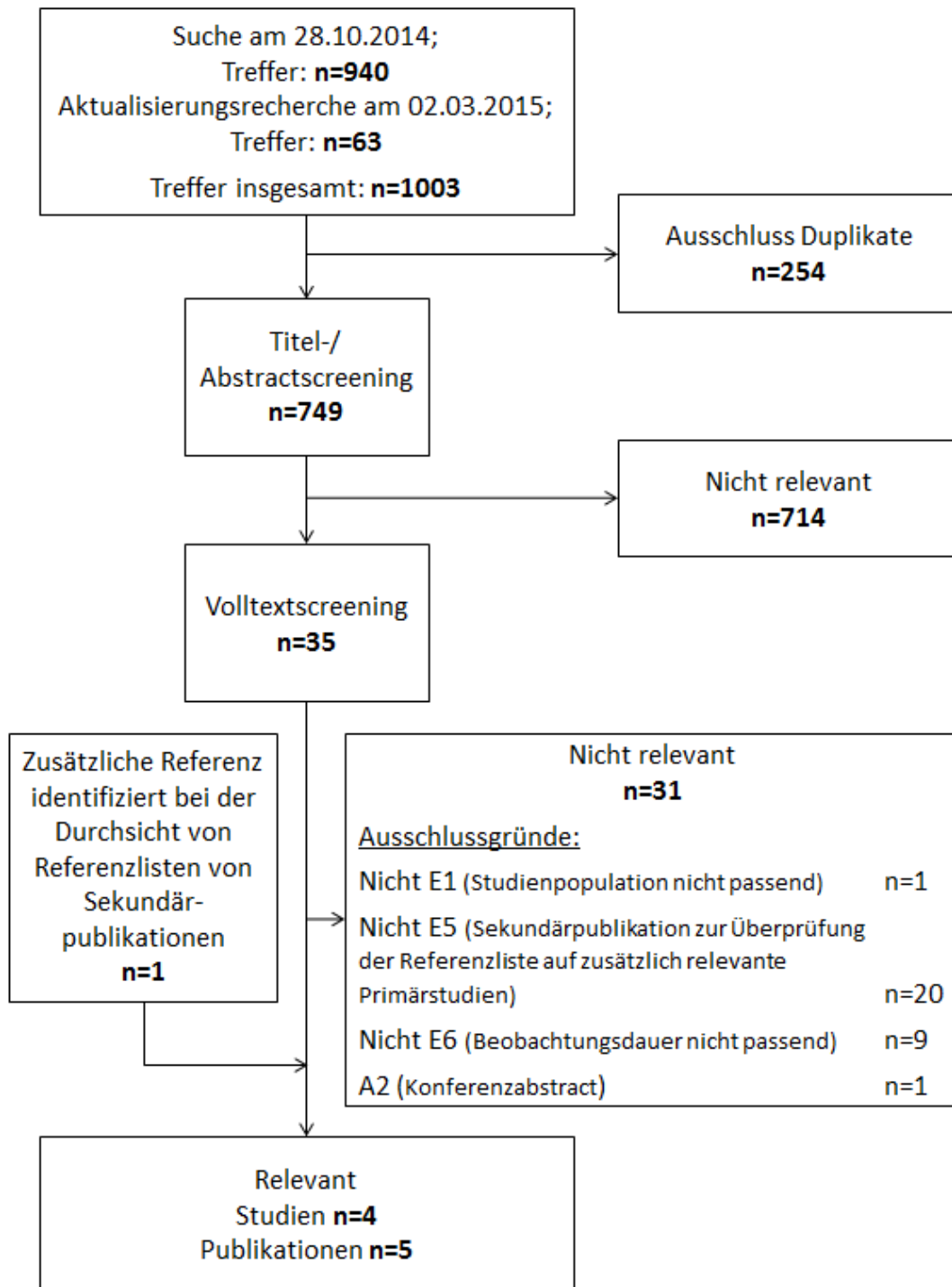


Abbildung 4-230: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT Entacapon

Eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT Entacapon für indirekte Vergleiche wurde in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert und Cochrane Central Register of Controlled Trials am 28.10.2014 durchgeführt. Eine Aktualisierungsrecherche fand am 02.03.2015 statt. Insgesamt wurden in den beiden Suchen 1003 Literaturstellen identifiziert: 940 Treffer in der ersten Suche am 28.10.2014 und 63 Treffer in der Aktualisierungsrecherche am 02.03.2015. Nach Duplikatenfernung (n=254) wurden 749 Treffer im Titel-/Abstractscreening unter Verwendung der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 vordefinierten Ein-/Ausschlusskriterien überprüft.

714 Literaturstellen wurden als eindeutig nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Somit standen 35 Publikationen im Volltext zum Review. Darunter befanden sich 20 Sekundärpublikationen, die zunächst eingeschlossen wurden, um deren Referenzlisten auf weitere potenziell relevante Primärstudien zu überprüfen.

4 Volltext-Publikationen berichteten über 4 Studien (CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]), in denen Entacapon gegenüber Placebo verglichen wurde. Da sich diese Studien für die Durchführung indirekter Vergleiche eignen, wurden diese 4 Volltext-Publikationen eingeschlossen.

1 Volltext-Publikation wurde ausgeschlossen, da die Studienpopulation für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers nicht passend war. 9 Publikationen berichteten über placebokontrollierte Entacapon-Studien, in denen die Beobachtungsdauer nicht der Beobachtungsdauer der Safinamid-Studien entsprach. Somit eignen sich diese Studien nicht für die Durchführung indirekter Vergleiche und wurden ausgeschlossen. 1 Publikation war ein Konferenzabstract und berichtete über die CSG Studie. Da dieses Abstract keine zusätzlichen relevanten Informationen zu der bereits vorliegenden Volltext-Publikation lieferte, wurde es ausgeschlossen.

Bei der Sichtung von Referenzlisten der Sekundärpublikationen wurde ein Abstract zur PSG Studie identifiziert, das zusätzliche relevante Ergebnisse zur bereits eingeschlossenen Volltext-Publikation [32] lieferte, sodass dieses Abstract [72] eingeschlossen wurde. Die 20 Sekundärpublikationen wurden ausgeschlossen.

Somit wurden 5 Publikationen [30-33,72] zu 4 relevanten Studien identifiziert, die Entacapon mit Placebo vergleichen und sich für die Durchführung indirekter Vergleiche eignen.

#### **4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-301) 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 4-303: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>placebokontrollierte Sildenafil-Studien</b>				
Studie 016	Clinicaltrials.gov [41] EU Clinical Trials Register [42] International Clinical Trials Registry Platform <sup>b</sup> [43-46]	Ja	Ja	abgeschlossen
SETTLE	Clinicaltrials.gov [51] EU Clinical Trials Register [52] Klinische Prüfungen PharmNet.Bund <sup>b</sup> [53,54] International Clinical Trials Registry Platform <sup>b</sup> [55,56]	Ja	Ja	abgeschlossen
<b>placebokontrollierte Entacapone-Studien</b>				
keine Studie identifiziert <sup>b</sup>	-	-	-	-
<p><sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p><sup>b</sup> Die in der bibliographischen Literatursuche identifizierten vier Entacapone-Studien wurden aus folgenden Gründen nicht in Studienregistern vorgefunden:</p> <p>Die vier in der bibliographischen Suche gefundenen Studien wurden alle vor dem Jahr 2000 durchgeführt (NSG, PSG) oder geplant (CSG, UK-IESG). Die meisten Studienregister sind neueren Datums (EU Clinical Trials Register: Start nach Mai 2004. Pharmnet.Bund: Studien ab August 2004) - ClinicalTrials.gov ist älter. Die Website wurde im Feb 2000 erstellt. Zuerst wurden nur NIH gesponsorte Studien erfasst. Inzwischen sind durchaus einige Studien enthalten, die vor 2000 gestartet wurden, jedoch die vier Studien sind nicht erfasst. Eine Suche nach den Studientiteln und den Sponsor-IDs ergab auch kein Ergebnis.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-303 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.

Die Recherche in Studienregistern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sildenafil wurde für alle Register am 18. März 2015 durchgeführt. Für Studien mit der zVT Entacapon wurde die Suche in Studienregistern für alle Register vom 16. bis 17. Februar 2015 durchgeführt.

#### 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-304: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat] <sup>d</sup> )	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrollierte Sildenafil-Studien</b>						
Studie 016	Ja	Ja	Nein	Ja [57]	Ja [41]	Ja [39]
SETTLE	Ja	Ja	Nein	Ja [59]	Ja [51]	Nein
<b>placebokontrollierte Entacapon-Studien</b>						
CSG	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [30]
PSG	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [32,72]
NSG	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [33]
UK-IESG	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [31]



- a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
- b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
- c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
- d: Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-305: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 016	RCT, doppelblind, placebo- und aktivkontrolliert, parallel, Phase III	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen	Placebo (n=222) Safinamid 50 mg (n=223) Safinamid 100 mg (n=224)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 10 Tage</li> <li>• Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen</li> <li>• Behandlung: 24 Wochen</li> <li>• Ausschleich-Phase (optional): 1 Woche</li> </ul>	52 Zentren in 3 Ländern, in Europa und Asien (Italien, Rumänien, Indien) 01/2007 – 10/2008	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> „off“-Zeit, Motorik (UPDRS III), klinische Veränderung (CGI-C), Kognitive Veränderung (Cogtest), Dyskinesie-Schweregrad (DRS), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II), Symptom-Schweregrad (CGI-S), Levodopa-Dosisänderung</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u> Parkinson-Stadium (nach Hoehn und Yahr), Depressionen (GRID-HAMD-17), Kognitiver Status (MMSE), Lebensqualität (PDQ-39)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Schläfrigkeit (ESS)</p>

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

SETTLE	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Phase III	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen	Placebo (n=275) Safinamid 50-100mg <sup>1</sup> (n=274)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 10 Tage</li> <li>• Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen</li> <li>• Behandlung: 24 Wochen</li> <li>• Ausschleich-Phase: 1 Woche</li> <li>• Follow-Up: 4 Wochen</li> </ul>	126 Zentren in 21 Ländern, in Europa, Nordamerika, Asien und Ozeanien (Indien, Malaysia, Südkorea, Taiwan, Thailand, Estland, Slowakei, Kanada, USA, Australien, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) 03/2009 – 02/2012	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> „on“-Zeit (ohne/geringfügige Dyskinesien)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> „off“-Zeit, Motorik (UPDRS III), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II), klinische Veränderung (CGI-C), Lebensqualität (EQ-5D, PDQ-39), Klinischer Status und Schweregrad (CGI), Dyskinesie-Schweregrad (DRS), Levodopa-Dosisänderung, Klinischer Status (PGIC), Kognitive Veränderung (Cogtest)</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u> Parkinson-Stadium nach Hoehn und Yahr, Depressionen (GRID-HAMD-17), Kognitiver Status (MMSE)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Schläfrigkeit (ESS)</p>
CSG	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer PK, die auf eine Behandlung mit Levodopa reagieren	Placebo (n=104) Entacapon (n=197)	<p>Ca. 7 Monate (28-30 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-Visite (2-4 Wochen vor Studienbeginn/</li> </ul>	30 Zentren in Europa (Deutschland, Österreich)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der täglichen "on"-Zeit im Wachzustand (für Patienten mit Fluktuationen)</p>

		und eine Verbesserung und / oder Glättung der Levodopa-Effekte benötigen		Baseline-Visite), <ul style="list-style-type: none"> <li>• fünf Studienvisiten (Visite zu Studienbeginn (Baseline) gefolgt von Visiten an den Wochen 2, 6, 16 und 24)</li> <li>• post-Studienvisite (ca. 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation).</li> </ul>		<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u>                  „on“-Zeit, „off“-Zeit</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u>                  UPDRS Scores, täglich festgesetzte Levodopa-Dosis, Dosierungsfrequenz, tägliche Levodopa-Dosis</p> <p><u>Sicherheit:</u>                  Unerwünschte Ereignisse, abnormale Laboruntersuchungen und EKG-Ergebnisse, orthostatische Hypotonie, Dyskinesien (Item 32 bis 35 der UPDRS)</p>
PSG	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer PK im (modifizierten) Hoehn und Yahr Stadium 1,5-4 (in "off"-Zeit), die auf eine Behandlung mit Levodopa reagieren, motorische Fluktuationen parallel zu ihrer Levodopa Dosierung haben, und die unter einer stabilen Dosis Carbidopa/Levodopa (4-10 Tagesdosen)	Placebo (n=102) Entacapon (n=103)	32 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabile Dosis Carbidopa / Levodopa für 4 Wochen vor der Baseline-Visite</li> <li>• Randomisierung zu Placebo oder Entacapon bei Studienbeginn</li> <li>• Entacapon: 24 oder 26 Wochen aktive Medikation gefolgt von jeweils 4 bzw. 2 Wochen Placebo</li> </ul>	18 Zentren in Nordamerika 04/1994 – 12/1994	<p><u>Primärer Endpunkt:</u>                  Anteil der täglichen "on"-Zeit im Wachzustand</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u>                  Anteil der täglichen „on“-Zeit im Wachzustand morgens (vor 12 Uhr), nachmittags (12-18 Uhr) und abends (nach 18 Uhr), Anteil der Schlafenszeit, tägliche L-Dopa Gesamtdosis, Anzahl der L-Dopa-Dosen pro Tag, Anzahl der L-Dopa-Dosen Ausfälle.</p>

		stehen		32 weeks:		<u>Weitere Endpunkte:</u> UPDRS Gesamtscore, Subskalen des UPDRS (Mental, Motor, ADL)  <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse
NSG	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer PK, die auf eine Behandlung mit Levodopa reagieren, mit motorischen Fluktuationen (Wearing-off-Phänomen), Hoehn und Yahr Stadium 1,5-4,0 nach der modifizierten Skala (in „on“-Zeit) und einer durchschnittlichen „on“-Zeit nach jeder Einzeldosis Levodopa <4h	Placebo (n=86) Entacapon (n=85)	6 Monate (24 Wochen)	16 Zentren in den nordischen Ländern	<u>Primäre Endpunkte:</u> „on“-Zeit, „on“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> „off“-Zeit, Nutzen einer einzigen täglichen L-Dopa Dosis (Selbsteinschätzung der Patienten), verschiedene Teile des UPDRS  <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse
UK-IESG	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit	<b>Mit Fluktuationen/</b> Placebo (n=57) Entacapon (n=115)  <b>Ohne Fluktuationen/</b>	• Screening: 2-4 Wochen • Behandlung: 6 Monate • Ausschleich-Phase: 2 Wochen	29 Zentren im Vereinigten Königreich und Irland	<b>Patienten mit Fluktuationen:</b>  <u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der „on“-Zeit während der Wachphase  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> „on“-Zeit, „off“-Zeit,

	<p>Placebo (n=40) Entacapon (n=88)</p>	<p>tägliche L-Dopa Dosis, UPDRS Subskalen I, II, III, UPDRS Gesamtscore (Teil I-III), geplante tägliche L-Dopa Dosis <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse <b>Patienten ohne Fluktuationen:</b> <u>Primärer Endpunkt:</u> Aktivitäten des täglichen Lebens (Teil II des UPDRS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> UPDRS Teile I und III, geplante tägliche L-Dopa Dosis <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse</p>
<p><sup>1</sup> Trotz des Dosisbereichs von 50-100 mg wird die Safinamid-Patientengruppe im vorliegenden Dossier als homogene ‘100 mg Safinamid-Gruppe’ dargestellt, was durch die Safinamid-Expositionsmenge und –dauer der Patienten gerechtfertigt ist.</p>		

Tabelle 4-306: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc..</i>
Studie 016	<p><b>Safinamid 50 mg/Tag</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p><b>Safinamid 100 mg/Tag</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo 1 Tablette täglich</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p> <p><u>1-wöchige Ausschleichphase (optional)</u></p> <p>Placebo 2 Tabletten einmal täglich</p>	<p>Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p>Levodopa: stabile Dosis von 4-10 Einheiten täglich eines beliebigen Präparats (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination), plus Benserazid/Carbidopa mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers.</p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums oder beidem zum Zeitpunkt des Screenings war erlaubt.</p> <p>Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung waren erlaubt.</p> <p><u>Ausgeschlossene Vorbehandlung:</u></p> <p>Medikamente mit Einfluss auf Absorption, Metabolismus und Elimination von Safinamid, MAO-Hemmer (z.B. Selegelin), Trizyklisches Antidepressivum, SNRI (z.B. Venlafaxin, Duloxetin).</p> <p>Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung waren erlaubt.</p> <p><u>Begleitmedikation:</u></p> <p>Fortsetzung der Vorbehandlung in stabiler Dosierung</p>

				<p>Im Falle dopaminerger Nebenwirkungen nach Zugabe der Studienbehandlung zur stabilen Levodopa-Dosis konnte die Levodopa-Dosis gemäß einem schrittweisen Schema reduziert werden</p> <p><u>Bedarfsmedikation:</u> (Notfallmedikation)</p> <p>Dosiserhöhung um mindestens 20% der bisherigen Parkinsontherapie (Levodopa, Dopaminagonist oder andere) oder Zusatz eines neuen Medikaments</p>
SETTLE	<p><b>Safinamid</b> <b>50-100 mg/Tag<sup>1</sup></b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Safinamid 50 mg, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p> <p>oder</p> <p>Safinamid 100 mg, große Tablette (9mm), einmal täglich (Dosisstufe 1)</p> <p><u>Ausschleichphase</u> Safinamid 50 mg, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p> <p>oder</p> <p>Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p><u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p> <p>oder</p> <p>Placebo, große Tablette (9 mm), einmal täglich (Dosisstufe 1)</p> <p><u>Ausschleichphase</u> Placebo, kleine Tablette (7 mm), einmal täglich (Dosisstufe 0)</p>	-	<p>Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht.</p> <p><u>Dosistitration:</u> Dosis der Studienbehandlung konnte gemäß Titrationsschema bei guter Verträglichkeit ab Tag 14 von Dosisstufe 0 auf Dosisstufe 1 erhöht werden. Bei Unverträglichkeit konnte gemäß Schema reduziert oder bis zu 3 Dosen ausgelassen werden.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Levodopa: stabile Dosis von 3-10 Einheiten täglich eines beliebigen Präparats (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination), plus Benserazid/Carbidopa mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers</p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums und/oder Amantadin für mindestens 4 Wochen vor dem Screening war erlaubt.</p> <p><u>Ausgeschlossene Vorbehandlung:</u></p>



				<p>Medikamente mit Einfluss auf metabolisierende Enzyme (z.B. Barbiturate, Phenothiazin), Opioide (z.B. Tramadol, Meperidinderivate), MAO-Hemmer (z.B. Selegilin), SNRI (z.B. Venlafaxin, Duloxetine), Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva, Depot- und orale Neuroleptika oder Medikamente mit hepatotoxischem (z.B. Tamoxifen) oder zytotoxischem Potenzial</p> <p><u>Begleitmedikation:</u></p> <p>Fortsetzung der Vorbehandlung in stabiler Dosierung</p> <p>Nach Ermessen des Arztes jegliche Medikation, die nicht ausgeschlossen war oder mit der Studienbehandlung interferiert</p> <p>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung waren erlaubt</p>
CSG	<p><b>Entacapon</b></p> <p>Entacapon 200 mg gleichzeitig mit jeder Tagesdosis von Standard- und / oder Levodopa CR (2 bis 10 Dosen täglich, abhängig von der jeweiligen Dosierungsfrequenz für Levodopa).</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p>Placebo gleichzeitig mit jeder Tagesdosis von Standard- und / oder Levodopa CR gegeben (2 bis 10 Dosen täglich, abhängig von der jeweiligen Dosierungsfrequenz für Levodopa).</p>	-	<p>Vor der Randomisierung mussten die Dosierungen der angewendeten Medikamente (Levodopa und auch der anderen Anti-Parkinson-Medikamente) mindestens 4 Wochen lang unverändert gewesen sein.</p> <p>Die Levodopa-Dosis konnte im Falle klinischer Notwendigkeit (z.B. bei dopaminergen, unerwünschten Ereignissen, wie etwa zunehmenden Dyskinesien) individuell angepasst werden, und zwar primär durch Veränderung der Levodopa-Dosis oder sekundär durch Modifikation des Dosierungsintervalls.</p>

				<p>Allerdings sollte die Levodopa-Dosis zwischen den Wochen 16 und 24 so konstant wie klinisch möglich gehalten werden.</p>
PSG	<p><b>Entacapon</b></p> <p>Entacapon 200 mg, Tabletten oral zu jeder Dosis Carbidopa / Levodopa, maximal 10mal täglich.</p>	<p><b>Placebo</b></p> <p>Placebo-Tabletten zu jeder Dosis Carbidopa / Levodopa, maximal 10mal täglich.</p>	-	<p>Nach Einwilligung zur Studie sollte eine konstante Dosierung von Carbidopa / Levodopa für einen Zeitraum von 4 Wochen vor der Visite bei Baseline eingehalten werden.</p> <p>Die medikamentöse Behandlung unter Studienbedingungen begann am Morgen nach der Randomisierung und die Einnahme von Entacapon erfolgte am ersten Tag.</p> <p>Während der ersten 8 Wochen der Studie wurde die tägliche Carbidopa / Levodopa-Einnahme vom Prüfarzt nach oben oder unten angepasst, Dosierung oder Zeitpunkt variiert zur Erreichung eines optimalen klinischen Ergebnis.</p> <p>Nach der 8-wöchigen Dosisanpassung sollte die Carbidopa / Levodopa-Dosis bis Woche 24 konstant sein, außer der klinische Zustand erforderte eine Änderung.</p> <p>Während der 4-wöchigen gestaffelten Absetzung (withdrawal) der Studienmedikation sollte nach Möglichkeit eine stabile Levodopa-Dosis beibehalten werden.</p> <p>Zusätzliche Gaben von Carbidopa / Levodopa erfolgten nur bei außergewöhnlichen Bedarf.</p> <p>Die Verwendung solcher Extradosen (booster doses) wurde systematisch durch den</p>

				<p>Patienten festgehalten. Andere Anti-Parkinson-Medikamente wurden während der Studie konstant gehalten.</p>
NSG	<p><b>Entacapon</b> Entacapon 200 mg Tabletten in Kombination mit jeder geplanten Levodopa/Decarboxylase (DDC)-Hemmer-Dosis (4-10 Dosen täglich)</p>	<p><b>Placebo</b> Identische Placebo Tabletten in Kombination mit jeder geplanten Levodopa/Decarboxylase (DDC)-Hemmer-Dosis (4-10 Dosen täglich) gegeben.</p>	-	<p>Nach Untersuchung der Patienten für die Studie wurden ihre Anti-Parkinsonmedikamente (Levodopa und weitere Medikamente) individuell optimiert, um auf diesem Niveau mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung zu bleiben.</p> <p>Die Levodopa Dosis wurde während der Studie angepasst, wenn klinisch notwendig und zwar in erster Linie durch eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis und in zweiter Linie durch eine Änderung des Dosierungsintervalls.</p> <p>Soweit wie möglich sollte die Dosierung an wenigstens 3 Zeitpunkten unverändert sein (in den Wochen 8, 18 und 24).</p>
UK-IESG	<p><b>Entacapon</b> Entacapon 200 mg in Form von Tabletten, zusätzlich genommen zu jeder geplanten täglichen Levodopa-Dosis. Die Einnahme variierte zwischen zwei und 10 Tabletten pro Tag.</p>	<p><b>Placebo</b> Placebo, zusätzlich genommen zu jeder geplanten täglichen Levodopa-Dosis. Die Einnahme variierte zwischen zwei und 10 Tabletten pro Tag.</p>	-	<p>Gelegentliche Extragaben Levodopa waren möglich, um unvorhersehbare „off“-Zeiten bei Patienten mit Fluktuationen zu lindern, aber die Studienmedikation wurde nicht zu diesen Extradosen verabreicht.</p>

Tabelle 4-307: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – Studien für indirekte Vergleiche; Sildenafil-Studien

	Studie 016			SETTLE	
	Sildenafil 50 mg (N=223)	Sildenafil 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Sildenafil 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
Geschlecht, n (%)					
n	223	224	222	274	275
Männlich	157 (70,40)	163 (72,77)	160 (72,07)	171 (62,41)	163 (59,27)
Weiblich	66 (29,60)	61 (27,23)	62 (27,93)	103 (37,59)	112 (40,73)
Alter (Jahre)					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	60,10 (9,66)	60,07 (9,19)	59,37 (9,41)	61,69 (8,98)	62,12 (8,95)
Händigkeit, n (%)					
n	223	224	222	n.v.	n.v.
Rechts	218 (97,76)	219 (97,77)	219 (98,65)	n.v.	n.v.
Links	5 (2,24)	5 (2,23)	3 (1,35)	n.v.	n.v.
Ethnie, n (%)					
n	223	224	222	274	275
Kaukasisch	43 (19,28)	45 (20,09)	42 (18,92)	183 (66,79)	188 (68,36)
Asiatisch	180 (80,72)	179 (79,91)	180 (81,08)	88 (32,12)	85 (30,91)
Andere	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (1,09)	2 (0,73)
Größe (cm)					
n	223	224	222	272	274
MW (SD)	162,36 (9,13)	162,54 (9,81)	162,48 (8,52)	167,81 (9,66)	167,07 (10,48)
Gewicht (kg)					
n	223	224	222	272	274
MW (SD)	63,08 (12,40)	63,24 (13,90)	64,22 (13,31)	72,50 (16,38)	70,97 (15,84)
Hoehn und Yahr Stadium					
n	223	224	222	274	274

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

	Studie 016			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
MW (SD)	2,78 (0,62)	2,78 (0,64)	2,79 (0,67)	2,48 (0,59)	2,49 (0,61)
Hoehn und Yahr Stadieneinteilung, n (%)					
n	223	224	222	274	274
Stadium 1	3 (1,35)	0 (0,00)	3 (1,35)	7 (2,55)	0 (0,00)
Stadium 1,5	2 (0,90)	6 (2,68)	4 (1,80)	12 (4,38)	23 (8,39)
Stadium 2	35 (15,70)	43 (19,20)	38 (17,12)	84 (30,66)	87 (31,75)
Stadium 2,5	67 (30,04)	57 (25,45)	63 (28,38)	77 (28,10)	67 (24,45)
Stadium 3	88 (39,46)	87 (38,84)	80 (36,04)	82 (29,93)	81 (29,56)
Stadium 4	28 (12,56)	31 (13,84)	34 (15,32)	12 (4,38)	16 (5,84)
Dauer der Parkinson Krankheit (Jahre)					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	7,94 (3,91)	8,16 (3,79)	8,29 (3,76)	8,88 (4,33)	8,97 (4,83)
UPDRS Teil I Ausgangswert					
n (fehlend)	223	224	222	n.v.	n.v.
MW (SD)	1,97 (1,514)	2,04 (1,576)	2,01 (1,554)	n.v.	n.v.
UPDRS Teil II Ausgangswert					
n (fehlend)	223	224	222	274	275
MW (SD)	11,77 (5,661)	12,10 (5,822)	12,26 (5,916)	9,97 (5,535)	10,43 (6,287)
UPDRS Teil III Ausgangswert					
n (fehlend)	223	224	222	274	275
MW (SD)	27,27 (12,665)	28,32 (13,299)	28,74 (12,016)	22,26 (11,657)	23,05 (12,655)

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

	Studie 016			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
UPDRS Teil IV Ausgangswert n (fehlend) MW (SD)	223 5,61 (2,408)	224 5,58 (2,681)	222 5,64 (2,787)	274 2,18 (2,123)	275 2,24 (2,119)
UPDRS Gesamtscore (Teil I-IV) Ausgangswert n MW (SD)	223 46,51 (19,089)	224 48,03 (19,612)	222 48,65 (18,055)	n.v. n.v.	n.v. n.v.
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III) Ausgangswert n MW (SD)	223 40,91 (17,960)	224 42,46 (18,405)	222 43,01 (16,786)	n.v. n.v.	n.v. n.v.
DRS Ausgangswert n MW (SD)	223 3,99 (3,772)	224 3,87 (4,058)	222 3,48 (3,935)	274 2,79 (3,502)	275 2,57 (3,082)
MMSE Ausgangswert n MW (SD)	223 28,09 (1,949)	224 27,92 (2,184)	222 27,90 (2,104)	274 28,66 (1,457)	275 28,64 (1,577)
PDQ-39 Ausgangswert Gesamtpunktzahl n MW (SD)	223 28,06 (13,782)	224 28,48 (15,517)	222 28,66 (13,748)	274 27,47 (14,605)	275 26,94 (14,832)
PDQ-39 Ausgangswert Mobilität n MW (SD)	223 41,76 (23,229)	224 40,18 (25,869)	222 41,60 (22,223)	274 35,55 (23,262)	275 36,20 (23,712)

	Studie 016			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
PDQ-39 Ausgangswert Alltagsaktivitäten					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	36,91 (22,402)	36,58 (23,713)	36,99 (21,911)	32,95 (22,250)	31,75 (21,610)
PDQ-39 Ausgangswert Emotionales Wohlbefinden					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	31,00 (19,665)	30,75 (18,856)	30,33 (18,308)	26,64 (19,740)	27,29 (19,188)
PDQ-39 Ausgangswert Stigma					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	29,06 (25,621)	30,92 (26,135)	31,31 (25,476)	25,82 (23,766)	24,16 (22,992)
PDQ-39 Ausgangswert Soziale Unterstützung					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	9,49 (16,149)	11,24 (17,934)	9,76 (16,681)	14,39 (18,020)	14,90 (19,925)
PDQ-39 Ausgangswert Kognition					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	22,48 (16,081)	23,55 (17,677)	24,72 (17,585)	26,23 (18,131)	25,48 (17,788)
PDQ-39 Ausgangswert Kommunikation					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	27,58 (20,909)	26,82 (22,338)	25,86 (20,783)	22,08 (20,151)	22,13 (19,273)
PDQ-39 Ausgangswert					

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

	Studie 016			SETTLE	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Safinamid 100 mg (N=274)	Placebo (N=275)
Körperliches Unbehagen					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	26,49 (20,063)	27,98 (21,421)	28,83 (21,992)	36,13 (22,909)	34,20 (21,800)
GRID-HAMD-17 Gesamtpunktzahl Ausgangswert					
n	223	224	222	274	275
MW (SD)	5,99 (3,699)	6,02 (3,550)	5,93 (3,704)	4,74 (4,040)	4,95 (4,090)
EQ-5D Ausgangswert					
n	n.v.	n.v.	n.v.	274	275
MW (SD)	n.v.	n.v.	n.v.	0,68 (0,180)	0,67 (0,204)
MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden; SD=Standardabweichung					
Quellen: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE					

Tabelle 4-308: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – Studien für indirekte Vergleiche; Entacapon-Studien

	CSG		PSG		NSG		UK-IESG <sup>a</sup>	
	Entacapon (N=197)	Placebo (N=104)	Entacapon (N=103)	Placebo (N=102)	Entacapon (N=85)	Placebo (N=86)	Entacapon (N=115)	Placebo (N=57)
Geschlecht, n (%)								
Männlich	79 (40) <sup>b</sup>	50 (48) <sup>b</sup>	69 (67,0) <sup>b</sup>	64 (62,8) <sup>b</sup>	47 (55,3)	47 (54,7)	69 (60)	40 (70,2)
Weiblich	118 (60) <sup>b</sup>	54 (52) <sup>b</sup>	34 (33,0) <sup>b</sup>	38 (37,2) <sup>b</sup>	38 (44,7)	39 (45,3)	46 (40)	17 (29,8)
Alter (Jahre), MW (SD)	60,7 (9,6)	61,1 (9,9)	63,9 (8,0)	62,7 (9,7)	62,6 (7,6)	62,8 (8,7)	65,9 (8,9)	64,7 (8,5)
Dauer der Parkinson Krankheit (Jahre), MW (SD)	8,3 (4,5)	9,5 (4,9)	10,8 (4,9)	11,3 (6,4)	10,2 (4,8)	11,3 (4,8)	9,6 (5,1)	9,1 (5,3)



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

Dauer Fluktuationen (Jahre), MW (SD)	n.v.	n.v.	4,2 (3,0)	4,5 (4,3)	4,2 (3,4)	4,7 (3,5)	n.v.	n.v.
Dauer L-Dopa Behandlung (Jahre), MW (SD)	7,6 (4,5)	8,2 (4,7)	9,0 (4,7)	8,9 (6,0)	7,9 (4,2)	9,0 (4,1)	8,1 (4,6)	7,7 (4,9)
Tägliche L-Dopa Dosis (mg), MW (SD)	570 (273)	572 (329)	791,0 (374,7)	752,1 (434,7)	701 (293)	705 (283)	682 (390)	712 (369)
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III) Ausgangswert, MW (SD)	38,6 (18,2)	37,7 (16,8)	35,1 (15,9)	35,6 (17,2)	38,5 (16,8)	37,4 (15,8)	n.v.	n.v.
mg=Milligramm; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden; SD=Standardabweichung								
<sup>a</sup> Angaben beziehen sich nicht auf die gesamte Studienpopulation, sondern nur auf die n=172 Patienten mit Fluktuationen								
<sup>b</sup> Die Anzahl der Patienten (n) wurde aufgrund der in der Publikation berichteten Prozentwerte berechnet								
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]								

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Safinamid erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon. Da für diesen Vergleich keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich mit placebokontrollierten Studien durchgeführt, um einen Vergleich von Safinamid und Entacapon zu ermöglichen.

### **Charakterisierung der Studien**

**Studie 016** war eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische und multinationale Parallel-Gruppen Studie, die über eine Dauer von 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei konstanten Safinamid Dosen bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen untersuchte. Insgesamt wurden 669 Patienten, die mit einer stabilen L-Dopa Dosis behandelt wurden, einen durchschnittlichen Hoehn und Yahr Grad von 2,8 und eine mittlere tägliche „off“-Zeit von 5,2 Stunden aufwiesen, im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einem der drei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50 mg, Safinamid 100 mg, Placebo) [57].

Die **SETTLE** Studie war eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multinationale und multizentrische Phase III Studie, um Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen L-Dopa Dosis bei Patienten mit idiopathischer PK und einer Krankheitsdauer von >3 Jahren, motorischen Fluktuationen (mehr als 1,5 Stunden tägliche „off“-Zeit) und einem Hoehn und Yahr Stadium von 1 - 4 gegenüber Placebo zu vergleichen. Das Studienprotokoll erlaubte den Einschluss von Patienten, die mit mehreren, stabil dosierten, Anti-Parkinsonmedikamenten behandelt wurden (mit Ausnahme anderer MAO-B Hemmer). Insgesamt wurden 549 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und einem der zwei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50-100 mg, Placebo) [59].

Die **CSG-Studie** [30] war eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, Parallel-Gruppen Phase III Studie, die an 30 Zentren in Deutschland und Österreich während 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit gegenüber Placebo untersuchte. Neben L-Dopa konnten weitere Antiparkinsonmedikamente wie Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, Anticholingerika, Amantadin und Memantin verabreicht werden.

Die Haupt-Einschlusskriterien waren neben dem Ansprechen auf eine L-Dopa Medikation (Standardformulierung oder in einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung mit 2 bis 10 Verabreichungen/Tag), die mindestens 1 Monat zuvor begonnen wurde. Im weiteren musste die Notwendigkeit bestehen, die L-Dopa Wirkung zu verbessern und / oder eine Glättung der L-Dopa-Wirkung zu erreichen. Die Patienten mussten ein Alter zwischen 30 und 80 Jahren aufweisen.

Insgesamt wurden 301 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und einem der beiden Studienarme (Entacapon, Placebo) zugeteilt. Davon wiesen 86,4% der Patienten (n=260) klinisch signifikante motorische Fluktuationen bei Studienbeginn auf. Der primäre Wirksamkeitsparameter für Patienten mit Fluktuationen war der Anteil der täglichen "on"-Zeit während des Wachzustandes. Darüber hinaus wurden die absolute Dauer der „on“- und „off“-Zeit in Stunden als sekundäre Endpunkte erhoben. Weitere Wirksamkeitsvariablen (UPDRS Scores, tägliche L-Dopa-Dosis, Dosierungsfrequenz) sowie Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse, abnormale Labortest- und EKG-Ergebnisse, orthostatische Hypotonie (Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen Rückenlage und stehend > 30 mmHg) sowie Auftreten und Schweregrad von Dyskinesien wurden ebenfalls ausgewertet. Die Analyse der Endpunkte basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation lediglich über die ITT OC (observed cases) Analyse berichtet, da aufgrund fehlender oder nicht auswertbarer Einträge in den Patiententagebüchern ein möglicher Bias vorliegen könnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungskontext: Da diese Studie in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde, beziehen sich die aus ihr abgeleiteten Ergebnisse im Wesentlichen auf den Deutschen oder sehr ähnlichen Versorgungskontext. Grundsätzlich könnte der Zeitpunkt der Studiendurchführung (die CSG-Studie wurde im Jahr 2002 veröffentlicht) die Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext beeinflussen. Da die in der CSG-Studie verwendeten Wirkstoffe vergleichbar mit den aktuellen Therapien sind, wird diesem Aspekt ein begrenzter Einfluss zugesprochen.

Vergleich der CSG Studien mit den Safinamid-Studien (016, SETTLE): Sowohl die Safinamid- als auch die CSG Studie schlossen für ihre Untersuchungen Patienten ein, die unter Behandlung mit L-Dopa standen und bei denen Fluktuationen auftraten.

Ebenfalls lag der Dosisbereich von L-Dopa in den Safinamid-Studien (016: Saf. 50mg: 622±328mg/Tag; Saf. 100 mg: 572±288 mg/Tag Plc. 619±338 mg/Tag; SETTLE: Saf. 761±446 mg/Tag; Plc. 792±401 mg/Tag) und der CSG-Studie (Ent. 570±273mg/Tag; Plc. 572±329 mg/Tag) in einem vergleichbaren Rahmen.

Das Alter der Studienpopulation in den Safinamid-Studien (Saf. 59±9,4 Jahre bis 60±9,6Jahre; Plc. 59±9,4 bis 62±8,9 Jahre) war vergleichbar mit dem der CSG-Studie (Ent. 60,7±9,6 Jahre; Plc. 61,1±9,9 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Safinamid-Studie (Saf. 7,9± bis 8,9 Jahre; Plc. 8,29±3,7 bis 9,0±4,8 Jahre) war etwas kürzer als in der CSG-Studie (Ent. 8,3±4,5 Jahre; Plc. 9,5±4,9 Jahre).

Die CSG-Studie wies mit 40 bis 48% einen geringeren Männeranteil auf als die Safinamid-Studien mit 59,3 % bis 72,8%. Wie in den Subgruppen-Analysen der Safinamid-Studien gezeigt werden konnte, liegt für Safinamid keine subgruppenspezifische Interaktion mit dem Geschlecht vor.

Die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon wurde mit gleichwertigen Endpunkten („off“-Zeit, Anteil in „on“-Zeit, UPDRS I bis III) erhoben wie in den Safinamid-Studien und, soweit nachprüfbar, mit vergleichbaren Erhebungsinstrumenten durchgeführt. Die „on“-Zeit war in der CSG-Studie ohne Einschränkung der Dyskinesien erhoben worden. Um die Vergleichbarkeit mit den Safinamid-Studien herzustellen, wurde die gesamte „on“-Zeit für die Safinamid-Studien bestimmt (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien).

Den Patienten, die in die CSG Studie eingeschlossen wurden, war die gleichzeitige Verabreichung eines MAO-B-Hemmers (Selegilin) erlaubt, dies im Gegensatz zu den Patienten in den Safinamid-Studien (Kontraindikation).

Aufgrund der identischen Studiendauer und der erhobenen Endpunkte, der Randomisierung und Ähnlichkeit des Studiensettings, der geographischen Lokalisation der Studienzentren, der angewandten Einschlusskriterien und der in die Auswertung eingeflossenen Charakteristik der ausgewerteten Patienten wird die CSG-Studie für den indirekten Vergleich mit Safinamid verwendet.

Die **PSG-Studie** [32] war eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte, Parallel-Gruppen Multizenter-Studie, die in Zentren in den USA durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit während 24 Wochen zu untersuchen.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon zu untersuchen wurden in der PSG-Studie Patienten eingeschlossen, die eine idiopathische Parkinson-Krankheit in einem (modifizierten) Hoehn und Yahr Stadium von 1,5-4 während der "off"-Zeit aufwiesen, unter einer stabilen Behandlung mit L-Dopa / Carbidopa (4 - 10 Verabreichungen/Tag) standen sowie motorische Fluktuationen aufwiesen. Neben L-Dopa konnten weitere Antiparkinsonmedikamente wie Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern, Anticholingerika und Amantadin zur Anwendung kommen.

Insgesamt wurden 205 Patienten in dieser 24-wöchigen, US-basierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten und randomisierten Parallel-Gruppen-Studie aufgenommen. Die Patienten wurden verblindet im Verhältnis 1:1 dem Entacapon- (n=103) oder Placebo-Arm (n=102) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der täglichen "on"-Zeit während der Wachphase. Im weiteren wurden die Endpunkte Anteil der täglichen „on“-Zeit im Wachzustand morgens (vor 12 Uhr), nachmittags (12-18 Uhr) und abends (nach 18 Uhr), Anteil der Schlafenszeit, tägliche L-Dopa Gesamtdosis, Anzahl der L-Dopa-Dosen pro Tag, Anzahl ausgefallener L-Dopa-Dosen, UPDRS Gesamtscore, Subskalen des UPDRS (Mental, Motor, ADL) und unerwünschte Ereignisse untersucht. Die Analyse der Wirksamkeitsparameter basierte auf der

ITT-Population. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Safety-Population untersucht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungskontext: Obwohl die PSG-Studie in den USA durchgeführt wurde, können aufgrund des hohen Anteils kaukasischer Patienten (>96%) und der Tatsache, dass keine Unterschiede in der Leitlinienbehandlung zwischen den Ländern existieren, die ermittelten Ergebnisse auf Deutschland übertragen werden. Grundsätzlich könnte der Zeitpunkt der Studiendurchführung (die PSG-Studie wurde im Jahr 1994 durchgeführt), die Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext beeinflussen. Da die in der PSG-Studie verwendeten Wirkstoffe in wesentlichen Punkten ähnlich zu den heutigen Therapien sind, wird die Übertragbarkeit nicht wesentlich beeinflusst.

Vergleich der PSG-Studie mit den Safinamid-Studien (016, SETTLE): Sowohl die Safinamid- als auch die PSG-Studie schlossen für ihre Untersuchungen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und Fluktuationen ein, die unter einer stabilen Behandlung mit L-Dopa standen und somit bezüglich Krankheitsbild und Behandlungsansatz vergleichbar mit den Patienten der Safinamid-Studien waren.

Die tägliche L-Dopa-Dosis war in den Safinamid-Studien (016: Saf. 50mg:  $622\pm 328$  mg/Tag; Saf. 100 mg:  $572\pm 288$  mg/Tag Plc.  $619\pm 338$  mg/Tag; SETTLE: Saf.  $761\pm 446$  mg/Tag; Plc.  $792\pm 401$  mg/Tag) etwas geringer als in der PSG-Studie (Ent.  $791\pm 374$  mg/Tag; Plc.  $752\pm 434$  mg/Tag) aber in einem vergleichbaren Rahmen.

Das Alter der Studienpopulation in den Safinamid-Studien (Saf.  $59\pm 9,4$  Jahre bis  $60\pm 9,6$  Jahre; Plc.  $59\pm 9,4$  bis  $62\pm 8,9$  Jahre) war etwas niedriger als in der PSG-Studie (Ent.  $63,9\pm 8,0$  Jahre; Plc.  $62,7\pm 9,7$  Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Safinamid-Studie (Saf.  $7,9\pm$  bis  $8,9$  Jahre; Plc.  $8,29\pm 3,7$  bis  $9,0\pm 4,8$  Jahre) war ebenfalls etwas kürzer als in der PSG (Ent.  $10,3\pm 4,9$  Jahre; Plc.  $11,3\pm 6,4$  Jahre).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon wurde teilweise mit denselben Endpunkten („off“-Zeit, UPDRS I bis III) beurteilt, wie in den Safinamid-Studien.

Die „on“-Zeit war in der PSG-Studie ohne Einschränkung der Dyskinesien erhoben worden. Um die Vergleichbarkeit mit den Safinamid-Studien herzustellen, wurde die gesamte „on“-Zeit für die Safinamid-Studien bestimmt (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien).

Den Patienten, die in die PSG-Studie eingeschlossen wurden, war die gleichzeitige Verabreichung eines MAO-B-Hemmers (Selegilin) erlaubt, dies im Gegensatz zu den Patienten in den Safinamid-Studien (Kontraindikation).

Aufgrund der angewandten Einschlusskriterien, der Studiendauer von 24 Wochen, der erhobenen Endpunkte und der Patientencharakteristik wird die PSG-Studie für den indirekten Vergleich mit Safinamid verwendet.

Die **NSG-Studie** [33] war eine 24-wöchige, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei Parkinson-Patienten mit end-of-dose Fluktuationen. Die Patienten, mit einem Hoehn & Yahr Stadium zwischen 1,5 und 4 und einer durchschnittlichen „on“-Zeit von maximal 4 Stunden nach erfolgter L-Dopa-Verabreichung, erhielten eine stabile Dosis L-Dopa (in Kombination mit Carbidopa oder Benserazid), das pro Tag 4 bis 10 mal verabreicht wurde. Neben L-Dopa konnten in der Studienpopulation weitere Antiparkinsonmedikamente wie Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, Anticholingerika und Amantadin eingesetzt werden.

Insgesamt wurden 171 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit in die Studie aufgenommen, davon schlossen 152 Patienten den gesamten Verlauf der Studie ab: 77 Probanden wurden der Entacapon- und 75 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt. Die Studie wurde in 16 neurologischen Zentren in Finnland, Norwegen, Schweden und Dänemark durchgeführt.

Der primären Wirksamkeitsparameter waren die mittlere tägliche "on"-Zeit und die Dauer der "on"-Zeit nach der ersten morgendlichen L-Dopa-Dosis. Die sekundären Wirksamkeitsparameter umfassten die täglich "off"-Zeit, die patientenbasierte Selbsteinschätzung des durchschnittlichen Nutzens einer einzelnen L-Dopa-Dosis, die UPDRS Scores I bis III während der „on“-Zeit sowie die täglichen Fluktuationen. Im weiteren wurden die tägliche L-Dopa-Dosis, Frequenz der Dosierung sowie Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und EKG-Ergebnisse erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungskontext: Die NSG wurde an Europäischen Zentren durchgeführt und ist bezüglich Medikation auf den Deutschen Versorgungskontext übertragbar. Grundsätzlich könnte der zeitliche Aspekt (NSG wurde Mitte der neunziger Jahre durchgeführt und 1998 veröffentlicht) die Übertragbarkeit auf heutige Verhältnisse beeinflussen. Da die in der NSG-Studie verwendeten Wirkstoffe vergleichbar mit denjenigen der heutigen Zeit sind, wird eine Einschränkung der Übertragbarkeit als nicht gegeben gesehen.

Vergleich der NSG Studie mit den Safinamid-Studien (016, SETTLE): Sowohl die Safinamid-Studien als auch die NSG-Studie schlossen für ihre Untersuchungen Patienten ein, die L-Dopa erhielten und bei denen Fluktuationen auftraten.

Die tägliche L-Dopa-Dosis lag in den Safinamid-Studien (016: Saf. 50mg:  $622 \pm 328$  mg/Tag; Saf. 100 mg:  $572 \pm 288$  mg/Tag Plc.  $619 \pm 338$  mg/Tag; SETTLE: Saf.  $761 \pm 446$  mg/Tag; Plc.  $792 \pm 401$  mg/Tag) tiefer als in der NSG-Studie (Ent.  $701 \pm 293$  mg/Tag; Plc.  $705 \pm 283$  mg/Tag).

Der Männeranteil war in der NSG-Studie mit 54,7 bis 55,3% in den beiden Studienarmen geringer als in den Safinamid-Studien mit 59,3 % bis 72,8%. Die durchschnittliche

Krankheitsdauer war in der Safinamid-Studie (Saf.  $7,9\pm$  bis  $8,9$  Jahre; Plc.  $8,29\pm 3,7$  bis  $9,0\pm 4,8$  Jahre) kürzer als in der NSG (Ent.  $10,2\pm 4,8$  Jahre; Plc.  $11,3\pm 4,8$  Jahre).

Den Patienten, die in die NSG Studie eingeschlossen wurden, war die gleichzeitige Verabreichung eines MAO-B-Hemmers (Selegilin) erlaubt, dies im Gegensatz zu den Patienten in den Safinamid-Studien (Kontraindikation).

Die „on“-Zeit war in der NSG-Studie ohne Einschränkung der Dyskinesien erhoben worden. Um die Vergleichbarkeit mit den Safinamid-Studien herzustellen, wurde die gesamte „on“-Zeit für die Safinamid-Studien bestimmt (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien).

Aufgrund der identischen Studiendauer und der erhobenen Endpunkte, der Randomisierung und Ähnlichkeit des Studiensettings, der geographischen Lokalisation der Studienzentren und der angewandten Einschlusskriterien wird die NSG-Studie für den indirekten Vergleich mit Safinamid verwendet.

Die **UK-IESG-Studie** [31] statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie, die an 29 Zentren in Großbritannien und Irland durchgeführt wurde. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon wurde über eine Dauer von 6 Monaten bei insgesamt 300 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit untersucht, die unter einer L-Dopa Behandlung standen. Davon wiesen 172 Patienten Fluktuationen (Entacapon:  $n=115$ , Placebo:  $n=57$ ) und 128 Patienten keine Fluktuationen auf (Entacapon:  $n=88$ , Placebo:  $n=40$ ). Im Rahmen des Anwendungsgebiets des vorliegenden Dossiers wurden nur die 172 Patienten mit Fluktuationen berücksichtigt.

Die Haupt-Einschlusskriterien waren: eine bestehende Behandlung mit L-Dopa, entweder als eine alleinige Standardformulierung, L-Dopa Formulierung mit verzögerter Freisetzung oder einer Kombination von beiden Formulierungen, die seit mindestens vier Wochen vor der Randomisierung verabreicht wurden. Die Patienten konnten zusätzliche Antiparkinson-medikamente, wie Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, Anticholingerika oder Amantadin erhalten.

Primärer Endpunkt war der Anteil der „on“-Zeit während der Wachphase basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten. Sekundäre Endpunkte waren „on“-Zeit, „off“-Zeit, tägliche L-Dopa Dosis, UPDRS Subskalen I, II, III und UPDRS Gesamtscore (Teil I-III). Im weiteren wurde die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse erhoben. Die Analyse der Wirksamkeitsparameter basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Safety-Population untersucht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungskontext: Die UK-IESG-Studie wurde an Europäischen Zentren durchgeführt und ist bezüglich angewandter Wirkstoffe auf den Deutschen Versorgungskontext übertragbar. Grundsätzlich könnte der Zeitpunkt der Studiendurchführung (die UK-IESG-Studie wurde im Zeitraum von 2001/2 durchgeführt und 2003 veröffentlicht) die Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext beeinflussen. Da die in der UK-IESG-Studie verwendeten Wirkstoffe in wesentlichen Punkten ähnlich zu den heutigen Therapien waren, wird der Zeitpunkt der Studiendurchführung als nicht limitierend betrachtet.

Vergleich der UK-IESG-Studie mit den Safinamid-Studien (016, SETTLE): Sowohl die Safinamid- als auch die UK-IESG-Studie schlossen für ihre Untersuchungen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit ein, die L-Dopa erhielten und bei denen Fluktuationen auftraten.

Die tägliche L-Dopa-Dosis lag in den Safinamid-Studien (016: S. 50mg: 622±328 mg/Tag; S. 100 mg: 572±288 mg/Tag P. 619±338 mg/Tag; SETTLE: S. 761±446 mg/Tag; P. 792±401 mg/Tag) und der UK-IESG-Studie (Ent. 682±390 mg/Tag; P: 712±369mg/Tag) in einem vergleichbaren Rahmen.

Bezüglich Geschlecht waren die Populationen der Safinamid-Studien und der UK-IESG-Studie vergleichbar (59,3 % bis 72,8% Männer vs. 60% bis 70,2% Männer).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten war in den Safinamid-Studien mit 7,9 bis 9,0 Jahren kürzer als in der UK-IESG-Studie mit 9,1 bis 9,6 Jahren. Die Patienten der Safinamid-Studien waren im Vergleich zur UK-IESG-Studie geringfügig jünger (59,4-62,1 Jahre vs. 64,7-65,9 Jahre).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon basierte auf zum Teil auf Endpunkten („on“- und „off“-Zeit, Anteil der „on“-Zeit, UPDRS I bis III, unerwünschte Ereignisse), die auch in den Safinamid-Studien erhoben wurden.

Die „on“-Zeit war in der UK-IESG-Studie ohne Einschränkung der Dyskinesien erhoben worden. Um die Vergleichbarkeit mit den Safinamid-Studien herzustellen, wurde die gesamte „on“-Zeit für die Safinamid-Studien bestimmt (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien).

Den Patienten, die in die UK-IESG-Studie eingeschlossen wurden, war die gleichzeitige Verabreichung eines MAO-B-Hemmers (Selegilin) erlaubt, dies im Gegensatz zu den Patienten in den Safinamid-Studien (Kontraindikation).

Die „on“-Zeit war in der NSG-Studie ohne Einschränkung der Dyskinesien erhoben worden. Um die Vergleichbarkeit mit den Safinamid-Studien herzustellen, wurde die gesamte „on“-Zeit für die Safinamid-Studien bestimmt (zusammengesetzt aus „on“-Zeit ohne oder mit geringfügigen oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien).



Aufgrund der identischen Studiendauer und der erhobenen Endpunkte, der Randomisierung und Ähnlichkeit des Studiensettings, der geographischen Lage der Studienzentren, der angewandten Einschlusskriterien und der Patientencharakteristik wird die UK-IESG-Studie für den indirekten Vergleich mit Sabinamid verwendet.

#### 4.3.2.1.2.2 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 4-309: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SETTLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CSG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PSG	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien 016 und SETTLE als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um Studien mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die drei Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um Studien mit adäquater

Randomisierungssequenz. Die Studien CSG und UK-IESG verfügen auch über eine verdeckte Gruppenteilung. Bei PSG ist dies aufgrund der zur Verfügung stehenden Information nicht klar. Alle vier Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG waren doppelt verblindet. Die den zur Verfügung stehenden Quellen zu entnehmende Operationalisierung und Ergebnisse der Zielkriterien, liefern keinen Hinweis auf das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht erkennbar. Im Falle der Studie NSG ist eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Grund verschiedener Unklarheiten schwierig. Die Studie wird als randomisiert beschrieben, aber nähere Informationen zu Randomisierungsmethode und Verdeckung der Gruppenteilung stehen nicht zur Verfügung. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als möglicherweise hoch eingeschätzt.

#### **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.*

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

Tabelle 4-310: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Veränderung der gesamten „on“-Zeit	Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	Veränderung der „off“-Zeit	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)	Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) während der „on“-Zeit
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
CSG	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
PSG	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
NSG	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
UK-IESG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Motorik (UPDRS III) während der „on“-Zeit	UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Abdominale Schmerzen
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
CSG	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
PSG	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
NSG	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
UK-IESG	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

Studie	Diarrhoe	Erbrechen	Übelkeit	Obstipation	Depression
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CSG	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
PSG	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
NSG	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
UK-IESG	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja

Studie	Halluzinationen	Schlaflosigkeit	Benommenheit	Dyskinesie	Schwindel
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CSG	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
PSG	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
NSG	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja

UK-IESG	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
---------	----	------	------	----	----

Studie	Verschlechterung der Parkinson Symptome	Stürze	Rückenschmerzen	Müdigkeit	Schmerzen
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CSG	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
PSG	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
NSG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UK-IESG	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja

Studie	Dyspnoe	Vertigo	Grippeähnliche Erkrankung	Abnormale Urinanalyse
Studie 016	Ja	Ja	Ja	Nein
SETTLE	Ja	Ja	Ja	Ja
CSG	Nein	Nein	Ja	Nein
PSG	Ja	Nein	Nein	Ja
NSG	Nein	Ja	Nein	Ja
UK-IESG	Nein	Nein	Nein	Ja

#### 4.3.2.1.3.1 Veränderung der gesamten „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT

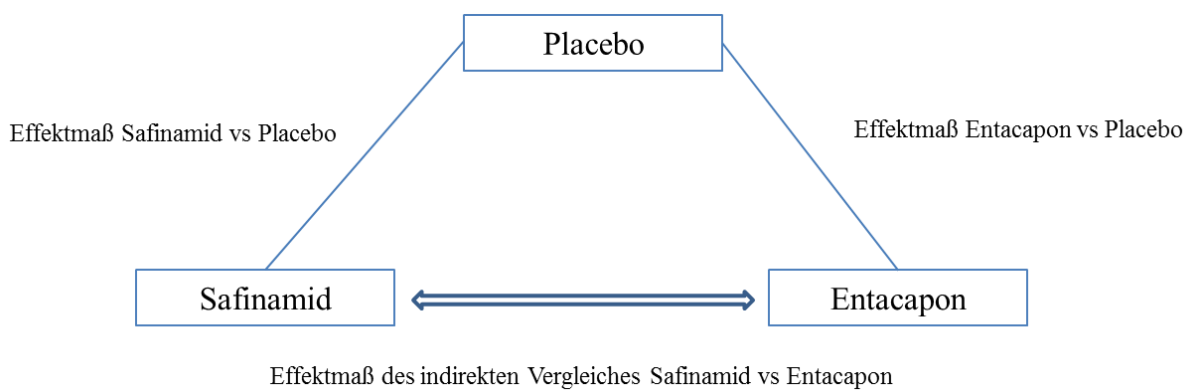
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-311: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG NSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-312: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Veränderung der mittleren täglichen gesamten „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien plus „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien) basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Veränderung der mittleren täglichen gesamten „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien plus „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien), basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase ohne Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.</p> <p>Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere</p>

	<p>Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage &gt;1,5 Stunden "off"-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen "off"-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Plausibilität durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchsulung und -überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].</p>
CSG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „on“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24 (sekundärer Endpunkt)</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte. "Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht und unabhängig zu bewegen.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studiervisite (Ausnahme: Visite nach Ausschluss). Bei der Screening-Visite wurden die Patienten geschult die Tagebücher unter Anleitung auszufüllen.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte in der Studie auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation lediglich die ITT OC (observed cases) Analyse berichtet, da aufgrund fehlender oder nicht auswertbarer Einträge in den Patiententagebüchern ein möglicher Bias vorliegt.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
PSG	<p>Die absolute Veränderung der "on"-Zeit wurde zwar erfasst, aber in der Publikation nicht in ausreichendem Detaillierungsgrad berichtet und somit nicht für die Analyse verwendet wurde.</p>
NSG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „on“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der letzten 3 Visiten in der 24-wöchigen Behandlungsperiode (Wochen 8, 16 und 24).</p> <p>Die Patienten führten zuhause über einen 18-stündigen Zeitraum pro Tag (von 6-24 Uhr) ein Tagebuch. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase oder</li> <li>– im Bett war.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient relativ frei von Parkinson Symptomen war, also mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte.</p> <p>"Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient vermehrt Parkinson Symptome zeigte,</p>

	<p>also immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht zu bewegen.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen zu "On"- und "Off"-Zeit erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvisite.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, unter Anwendung der Last- observation-carried-forward-Methode. Wenn Patienten vor Woche 4 aus der Studie ausschieden wurde der Ausgangswert weiterverwendet.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
UK-IESG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „on“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, analysiert mit der ANCOVA Methode für wiederholte Messungen vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode.</p> <p>Die Patienten führten zuhause über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag ein Tagebuch. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem die Patienten von vielen Parkinson Symptomen frei waren. "Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem die Patienten Parkinson Symptome zeigten, von denen sie befreit waren, wenn die Anti-Parkinson-Medikation Wirkung zeigte.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvisite.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation die Wirksamkeit der ITT OC (observed cases) Analyse berichtet.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>

*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 4-313: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige / beeinträchtigende Dyskinesien) in den Studien 016 und SETTLE wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den zwei Studien 016 und SETTLE, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit in den Studien CSG, NSG und UK-IESG wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde als deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien, CSG, NSG und UK-IESG waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-

Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-314: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil					Placebo					Sildenafil vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	10,39 (2,136)	11,68 (2,554)	1,38 (2,407)	222	211	10,27 (2,255)	10,91 (2,426)	0,65 (2,428)	0,73 [0,34; 1,13]	0,30 [0,11; 0,49]	0,00030*
<b>Sildenafil 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	10,29 (2,336)	11,59 (2,551)	1,34 (2,380)	222	211	10,27 (2,255)	10,91 (2,426)	0,65 (2,428)	0,69 [0,30; 1,08]	0,28 [0,10; 0,48]	0,00062*
SETTLE	274	274	10,21 (2,196)	11,67 (2,544)	1,60 (2,339)	275	275	9,91 (2,191)	10,50 (2,628)	0,61 (2,334)	0,99 [0,62; 1,36]	0,42 [0,25; 0,59]	<0,0001*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24.  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der gesamten „on“-Zeit (ohne Dyskinesien plus geringfügige Dyskinesien plus beeinträchtigende Dyskinesien) verzeichneten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, einen statistisch signifikant größeren Anstieg der „on“-Zeit von Beginn bis Woche 24 (Studie 016) im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Bei der Behandlung mit 100 mg Safinamid/Tag verbesserte sich die gesamte „on“-Zeit statistisch signifikant in beiden Studien, sowohl in den Studien 016 und SETTLE (bis Woche 24).

Tabelle 4-315: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	129	1,7 (2,6)	74	0,9 (3,3)	0,28 [-0,01; 0,56]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	77	1,4 (2,2) <sup>2</sup>	75	0,2 (2,6) <sup>2</sup>	0,50 [0,17; 0,82]
UK-IESG	80	1,3 (2,45) <sup>2</sup>	44	0,1 (2,85) <sup>2</sup>	0,46 [0,09; 0,83]
n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende. <sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5. <sup>2</sup> Eigene Berechnung Analysen basieren auf der Completer-Population. ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden; SD=Standardabweichung; vs=versus					
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]					

Patienten unter der Behandlung mit Entacapon verzeichneten einen signifikant grösseren Anstieg der gesamten „on“-Zeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe von Beginn bis Woche 24 (Studie NSG und UK-IESG). In der CSG-Studie verbesserte sich die gesamte „on“-Zeit bis Woche 24 im Vergleich zu Placebo ebenfalls, wenn auch nicht statistisch signifikant.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-316: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	172	1,7 (2,6)	88	0,9 (3,3)	0,28 [0,02; 0,54]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	1,4 (2,2) <sup>2</sup>	86	0,2 (2,6) <sup>2</sup>	0,50 [0,19; 0,80]
UK-IESG	115	1,3 (2,45) <sup>2</sup>	57	0,1 (2,85) <sup>2</sup>	0,46 [0,14; 0,78]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der ITT-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

In drei Studien verzeichneten die Patienten unter der Behandlung mit Entacapon einen signifikant grösseren Anstieg der gesamten „on“-Zeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe von Beginn bis Woche 24.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

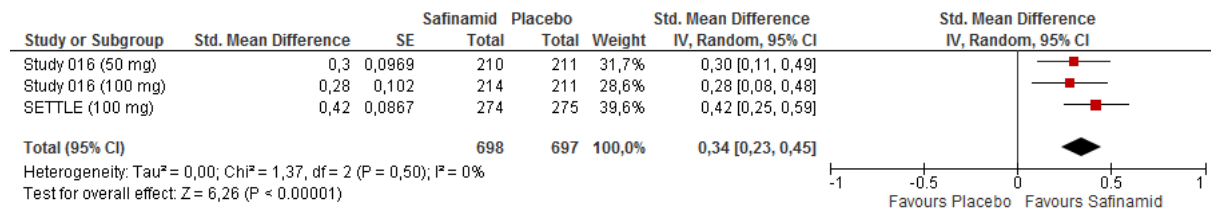


Abbildung 4-231: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,50. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,34; 95% KI [0,23; 0,45]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung der gesamten „on“-Zeit.

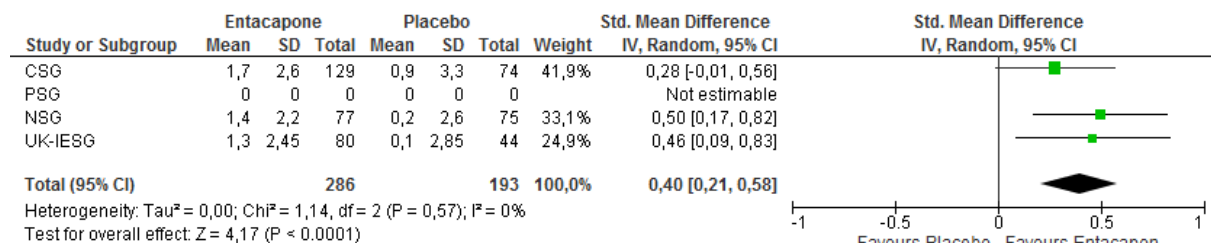


Abbildung 4-232: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapone vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,57. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,40; 95% KI [0,21; 0,58]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Entacapon versus Placebo bezüglich Veränderung der gesamten „on“-Zeit.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

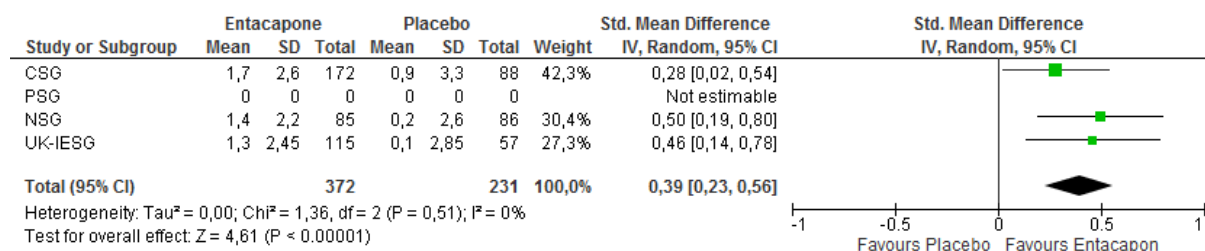


Abbildung 4-233: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung der gesamten „on“-Zeit fasste die vier 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,51. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,39; 95% KI [0,23; 0,56]). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-317: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
0,34 [0,23; 0,45]	0,40 [0,21; 0,58]	-0,06 [-0,27; 0,15]

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  
KI=Konfidenzintervall; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant geringere gesamte „on“-Zeit gegenüber Entacapon.

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 Veränderung des Anteils der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT

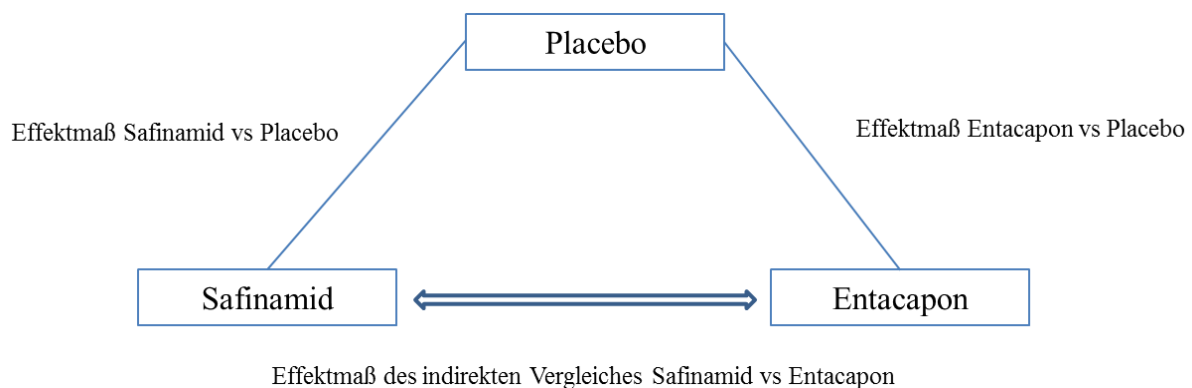
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-318: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG PSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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



Tabelle 4-319: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Der Anteil der „on“-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase abgeleitet.</p> <p>Die Veränderung des mittleren Anteils der „on“-Zeit basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24, war kein Endpunkt in Studie 016 und wurde zur Verwendung im indirekten Vergleich mit Entacapon rechnerisch ermittelt.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Der Anteil der „on“-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase abgeleitet.</p> <p>Die Veränderung des mittleren Anteils der „on“-Zeit basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24, war kein Endpunkt in Studie SETTLE und wurde zur Verwendung im indirekten Vergleich mit Entacapon rechnerisch ermittelt.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase ohne Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studienvisite. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die</p>

	<p>Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.</p> <p>Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage &gt;1,5 Stunden "off"-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen "off"-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Plausibilität durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchschulung und -überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].</p>
CSG	<p>Der Anteil der „on-Zeit“ wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten und dem daraus resultierenden relativen Anteil an der täglichen Dauer der Wachphase ermittelt (primärer Endpunkt). Gemessen wurde vom Ausgangswert bis Woche 24, woraus dann die Veränderung des Anteils der „on“-Zeit abgeleitet wurde.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte. "Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht und unabhängig zu bewegen.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvisite (Ausnahme: Visite nach Ausschluss). Bei der Screening-Visite wurden die Patienten geschult die Tagebücher unter Anleitung auszufüllen.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation lediglich die ITT OC (observed cases) Analyse berichtet, da aufgrund fehlender oder nicht auswertbarer Einträge in den Patiententagebüchern ein möglicher Bias vorliegt.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
PSG	<p>Der relative Anteil der „on-Zeit“ an der täglichen Dauer der Wachphase wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten ermittelt (primärer Endpunkt). Gemessen wurde vom Ausgangswert bis Woche 24, woraus dann die Veränderung des Anteils der „on“-Zeit abgeleitet wurde.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient relativ frei von Parkinson Symptomen war (z.B. mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte). "Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient verstärkt Parkinson Symptome erfuhr (z.B. immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht und unabhängig zu bewegen)..</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvsiste.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population. Wenn ein Patient die Antwort bei einer Studienvsiste vermissen ließ (Wochen 8, 16 oder 24), dann wurde die letzte verfügbare Beobachtung übernommen. Daten von Tagebüchern mit weniger als 20 berichteten Stunden wurden nicht verwendet.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
NSG	Endpunkt nicht berichtet in der zugrunde liegenden Publikation
UK-IESG	<p>Der relative Anteil der „on-Zeit“ an der täglichen Dauer der Wachphase wurde basierend auf den in den Patiententagebüchern erhobenen „on“-Zeiten ermittelt (primärer Endpunkt). Gemessen wurde vom Ausgangswert bis zum Ende der 6-monatigen Behandlungsperiode. Aus der Differenz zwischen Ausgangswert und dem Mittelwert der Monate 4 und 6 wurde die Veränderung des Anteils der „on“-Zeit abgeleitet.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>"On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient relativ frei von Parkinson Symptomen war.. "Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient Parkinson Symptome erfuhr, von denen er frei war, wenn die Anti-Parkinson-Medikation Wirkung zeigte.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvsiste.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf dem ITT-Prinzip (ITT-OC). Patienten mit mindestens einer Dosis Studienmedikation und mindestens einer Wirksamkeitsmessung wurden in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>

*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 4-320: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in den Studien 016 und SETTLE wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den zwei Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit in den Studien CSG, PSG und UK-IESG wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Alle drei Studien, CSG, PSG und UK-IESG, waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-321: Ergebnisse für Endpunkt des Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	66,99 (12,429)	75,68 (15,981)	9,15 (14,786)	222	211	65,85 (13,180)	70,93 (16,169)	4,96 (14,905)	4,19 [1,76; 6,61]	0,28 [0,09; 0,47]	0,00074*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	66,51 (13,426)	75,47 (15,756)	9,15 (14,609)	222	211	65,85 (13,180)	70,93 (16,169)	4,96 (14,905)	4,18 [1,77; 6,60]	0,28 [0,09; 0,47]	0,00071*
SETTLE	274	274	51,69 (13,380)	59,59 (15,256)	8,45 (14,252)	275	275	50,34 (13,872)	53,50 (15,409)	3,11 (14,261)	5,34 [3,10; 7,59]	0,38 [0,21; 0,54]	<0,0001*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn. ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Der Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit war in allen drei Studien statistisch signifikant verbessert. Die Patienten unter Safinamid-Behandlung verzeichneten bei einer Studiendauer von 24 Wochen (Studie 016 und SETTLE) einen größeren Anstieg des Anteils der „on“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Endpunkt war auch unabhängig von der Dosierung (50 mg Safinamid/Tag oder 100 mg Safinamid/Tag) statistisch signifikant verbessert.

Tabelle 4-322: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	129	9,9 (16,4)	74	5,8 (19,6)	0,23 [-0,06; 0,52]
PSG	90	5,6 (11,4) <sup>2</sup>	92	0,6 (11,4) <sup>2</sup>	0,44 [0,14; 0,73]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	80	7,2 (14,26) <sup>2</sup>	44	1,3 (16,27) <sup>2</sup>	0,39 [0,02; 0,76]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der Completer-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Hinsichtlich des Anteils der „on“-Zeit wurde während der Studiendauer von 24 Wochen in den Studien PSG und UK-IESG eine statistisch signifikante Verbesserung des Anteils der „on“-Zeit unter der Entacapon-Behandlung gegenüber Placebo erzielt. In der Studie CSG wurde ebenfalls eine Verbesserung des Anteils der „on“-Zeit verzeichnet, der aber nicht statistisch signifikant ausfiel.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-323: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	172	9,9 (16,4)	88	5,8 (19,6)	0,23 [-0,02; 0,49]
PSG	103	5,6 (11,4) <sup>2</sup>	102	0,6 (11,4) <sup>2</sup>	0,44 [0,16; 0,71]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	7,2 (14,26) <sup>2</sup>	57	1,3 (16,27) <sup>2</sup>	0,39 [0,07; 0,71]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der ITT-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Hinsichtlich des Anteils der „on“-Zeit wurde während der Studiendauer von 24 Wochen in den Studien PSG und UK-IESG eine statistisch signifikante Verbesserung des Anteils der „on“-Zeit unter der Entacapon-Behandlung gegenüber Placebo erzielt. In der Studie CSG wurde ebenfalls eine Verbesserung des Anteils der „on“-Zeit verzeichnet, der aber nicht statistisch signifikant ausfiel.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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



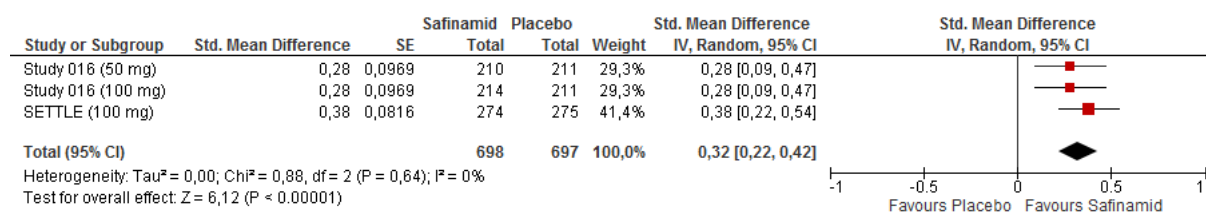


Abbildung 4-234: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,64$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,32; 95% KI [0,22; 0,42]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung des Anteils der „on“-Zeit.

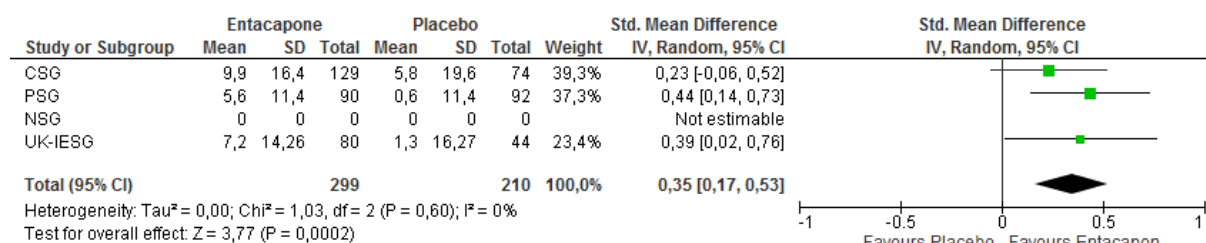


Abbildung 4-235: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapone vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit fasste die drei 24-wöchigen Entacapone-Studien CSG, PSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,60$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapone gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,35; 95% KI [0,17; 0,53]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Entacapone versus Placebo bezüglich Veränderung des Anteils der „on“-Zeit.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

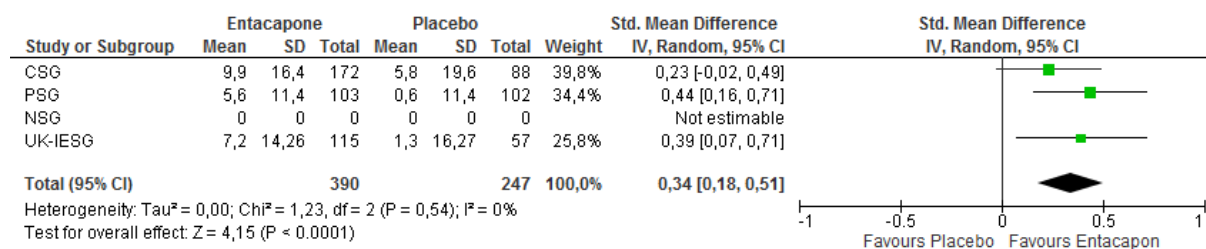


Abbildung 4-236: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung des Anteils der „on“-Zeit fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,54. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD=0,34; 95% KI [0,18; 0,51]). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-324: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
0,32 [0,22; 0,42]	0,35 [0,17; 0,53]	-0,03 [-0,24; 0,18]

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  
KI=Konfidenzintervall; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant geringere Veränderung des Anteils der „On“-Zeit gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.3 Veränderung der „off“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT

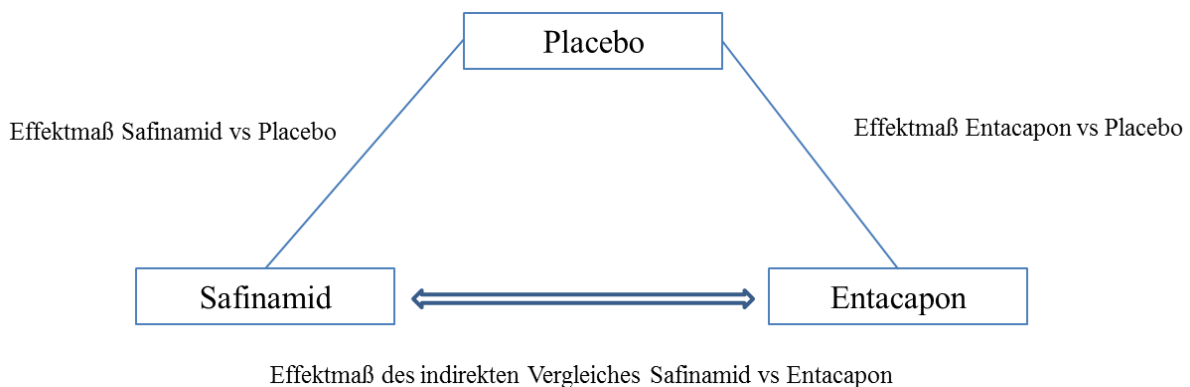
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-325: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG NSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-326: Operationalisierung von Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die Patienten, mit Hilfe ihrer Betreuer, waren ab Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase aufgefordert, über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) pro Tag ein Tagebuch zu führen. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit leichten Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 5 Tagen vor jeder geplanten Studienvsiste. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite besprach der Prüfarzt die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, bevor er die Daten in den Prüfbogen übertrug.</p>
SETTLE	<p>Veränderung der mittleren täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 18-stündigen Zeitraum (von 6:00 bis 24:00 Uhr) jeden Tag für drei aufeinanderfolgende Tage geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient oder Betreuer alle 30 Minuten, ob der Patient gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase ohne Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „on“-Phase mit beeinträchtigenden Dyskinesien,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Eine „off“-Phase war definiert als Mangel an Mobilität, Bradykinesie oder Akinesie, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen zeigte, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Patient und Betreuer erhielten genaue Erklärungen dieser Definitionen, um eine korrekte Aufzeichnung im Tagebuch zu gewährleisten.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline-Visite und vor jeder geplanten Studienvsiste. Die Aufzeichnungen der letzten 2 Tage wurden jeweils für die Datenanalyse genutzt. Bei jeder Visite, unmittelbar nach Erhalt, besprach der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) die Aufzeichnungen mit dem Patienten oder Betreuer, um die Daten in den Prüfbogen zu übertragen oder um die mögliche Notwendigkeit einer erneuten Schulung zu eruieren.</p> <p>Bei der Screening-Visite erhielten die Probanden und ihre Betreuer ein Trainingstagebuch für 3 Tage sowie eine intensive Schulung bezüglich der Definitionen der 5 Kategorien. Die Einträge sollten generell nur die Meinung des Patienten und nicht die des Betreuers widerspiegeln. Zu Beginn der Levodopa-Stabilisierungsphase wurde über einen Zeitraum von 2,5 Stunden (5 Beobachtungen) ein Übereinstimmungstest zwischen Prüfarzt und Patient durchgeführt. Eine geringere Übereinstimmung als 80% führte zum Ausschluss des Patienten. Weitere Trainingstagebücher wurden für den Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche während der vierwöchigen Levodopa-Stabilisierungsphase ausgefüllt. Auf deren Basis konnte</p>

	<p>der Patient in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden, wenn 1) die Tagebücher der 2 Wochen vor Baseline für nicht mehr als 1 Stunde pro Tag unbrauchbare Daten enthielten und 2) über alle 4 Wochen für mindestens 2 der 3 Aufzeichnungstage &gt;1,5 Stunden "off"-Zeit pro Tag dokumentiert wurden (ausschliesslich der morgendlichen "off"-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis).</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung gab es genaue Richtlinien für den Prüfarzt zur Beurteilung der Vollständigkeit und Adäquatheit der Tagebucheinträge. Als zusätzliche Massnahme der Qualitätssicherung wurde zu drei definierten Zeitpunkten (nach Woche 2 der Levodopa-Stabilisierungsphase, an Baseline und an Visite 12) ein zentraler Überprüfungsprozess auf Vollständigkeit und Adäquatheit durch die CRO und den Medical Monitor durchgeführt. Diese zentrale Prüfung basierte auf denselben Kriterien wie die des Prüfarztes und musste in einem engen Zeitfenster nach Erhalt der Tagebücher erfolgen. Das Verfahren und die Richtlinien für die Tagebuchsulung und -überprüfung sowie die Übereinstimmungsprüfung und die zentrale Prüfung waren in einem Leitfaden dokumentiert [60].</p>
CSG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Das Tagebuch wurde über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag geführt. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht und unabhängig zu bewegen, wohingegen "On"-Zeit definiert war als Zeitraum, in dem der Patient mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte."</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvsiste (Ausnahme: Visite nach Ausschluss). Bei der Screening-Visite wurden die Patienten geschult die Tagebücher unter Anleitung auszufüllen.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation lediglich die ITT OC (observed cases) Analyse berichtet, da aufgrund fehlender oder nicht auswertbarer Einträge in den Patiententagebüchern ein möglicher Bias vorliegt.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
PSG	Endpunkt nicht berichtet
NSG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der letzten 3 Visiten in der 24-wöchigen Behandlungsperiode (Wochen 8, 16 und 24).</p> <p>Die Patienten führten zuhause über einen 18-stündigen Zeitraum pro Tag (von 6-24 Uhr) ein Tagebuch. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer "on"-Phase,</li> <li>– in einer "off"-Phase oder</li> <li>– im Bett war.</li> </ul> <p>"Off"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient vermehrt Parkinson Symptome zeigte, also immobil war oder nicht in der Lage war sich relativ leicht zu bewegen, wohingegen "On"-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem der Patient relativ frei von Parkinson Symptomen war, also mobil war oder sich relativ leicht und unabhängig bewegen konnte.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen zu "On"- und "Off"-Zeit erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvsiste.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, unter Anwendung der Last- observation-carried-forward-Methode. Wenn Patienten vor Woche 4 aus der Studie</p>

	<p>ausschieden wurde der Ausgangswert weiterverwendet.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>
UK-IESG	<p>Veränderung der durchschnittlichen täglichen „off“-Zeit basierend auf Patiententagebucheinträgen, vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode.</p> <p>Die Patienten führten zuhause über einen 24-stündigen Zeitraum pro Tag ein Tagebuch. Während dieses Zeitraums erfasste der Patient alle 30 Minuten, ob er gegenwärtig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in einer „on“-Phase,</li> <li>– in einer „off“-Phase war, oder</li> <li>– schlief.</li> </ul> <p>„Off“-Zeit war definiert als Zeitraum, in dem die Patienten Parkinson Symptome zeigten, von denen sie befreit waren, wenn die Anti-Parkinson-Medikation Wirkung zeigte, wohingegen On“-Zeit definiert war als Zeitraum, in dem die Patienten von vielen Parkinson Symptomen frei waren.</p> <p>Die Tagebuchaufzeichnungen erfolgten während 3 Tagen vor jeder Studienvsiste.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden. Dabei wurde in der Publikation lediglich die ITT OC (observed cases) Analyse berichtet, da aufgrund fehlender oder nicht auswertbarer Einträge in den Patiententagebüchern ein möglicher Bias vorliegt.</p> <p>Die Meta-Analyse für diesen Endpunkt wurde auf Basis der Completer (basierend auf den n bei Studienende) durchgeführt und in einer Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population.</p>

*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 4-327: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in den Studien 016 und SETTLE wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den zwei Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 635 von 669 (Studie 016) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08% (Studie 016) und <5% (SETTLE). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit in den Studien CSG, NSG und UK-IESG wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien, CSG, NSG und UK-IESG waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



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

Tabelle 4-328: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil					Placebo					Sildenafil vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>													
Studie 016	223	210	5,10 (1,929)	3,77 (2,508)	-1,38 (2,335)	222	211	5,31 (2,085)	4,56 (2,662)	-0,71 (2,353)	-0,67 [-1,05; -0,29]	-0,28 [-0,48; -0,09]	0,00062*
<b>Sildenafil 100 mg</b>													
Studie 016	224	214	5,16 (2,140)	3,80 (2,477)	-1,39 (2,307)	222	211	5,31 (2,085)	4,56 (2,662)	-0,71 (2,353)	-0,68 [-1,06; -0,30]	-0,30 [-0,48; -0,10]	0,00052*
SETTLE	274	274	5,34 (1,974)	3,77 (2,564)	-1,65 (2,324)	275	275	5,38 (2,011)	4,84 (2,586)	-0,62 (2,324)	-1,03 [-1,40; -0,67]	-0,44 [-0,61; -0,28]	<0,0001*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24. <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable. <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn. ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Der Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit war in allen drei Studien statistisch signifikant verbessert. Die Patienten unter Sildenafil-Behandlung verzeichneten bei einer Studiendauer von 24 Wochen (Studie 016 und SETTLE) eine größere Reduktion der „off“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Endpunkt war auch unabhängig von der Dosierung (50 mg Sildenafil/Tag oder 100 mg Sildenafil/Tag) statistisch signifikant verbessert.

Tabelle 4-329: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	129	-1,6 (2,5)	74	-0,9 (3,4)	-0,24 [-0,53; 0,04]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	77	-1,3 (2,20) <sup>2</sup>	75	-0,1 (2,45) <sup>2</sup>	-0,51 [-0,84; -0,19]
UK-IESG	80	-1,1 (2,55) <sup>2</sup>	44	-0,3 (2,85) <sup>2</sup>	-0,30 [-0,67; 0,07]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der Completer-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Die Patienten der Studie NSG unter der Behandlung mit Entacapon verzeichneten während der Studiendauer von 24 Wochen eine signifikant größere Reduktion der „off“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. In den Studien CSG und UK-IESG wurde ebenfalls eine Verbesserung „off“-Zeit unter Entacapon gegenüber Placebo beobachtet, die aber nicht signifikant ausfiel.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-330: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	172	-1,6 (2,5)	88	-0,9 (3,4)	-0,25 [-0,50; 0,01]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	-1,3 (2,20) <sup>2</sup>	86	-0,1 (2,45) <sup>2</sup>	-0,51 [-0,82; -0,21]
UK-IESG	115	-1,1 (2,55) <sup>2</sup>	57	-0,3 (2,85) <sup>2</sup>	-0,30 [-0,62; 0,02]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der ITT-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;

SD=Standardabweichung; vs=versus
----------------------------------

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]
--

Die Patienten der Studie NSG unter der Behandlung mit Entacapon verzeichneten während der Studiendauer von 24 Wochen eine signifikant größere Reduktion der „off“-Zeit im Vergleich zum Placebo-Arm. In den Studien CSG und UK-IESG wurde ebenfalls eine Verbesserung „off“-Zeit unter Entacapon gegenüber Placebo beobachtet, die aber nicht signifikant ausfiel.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

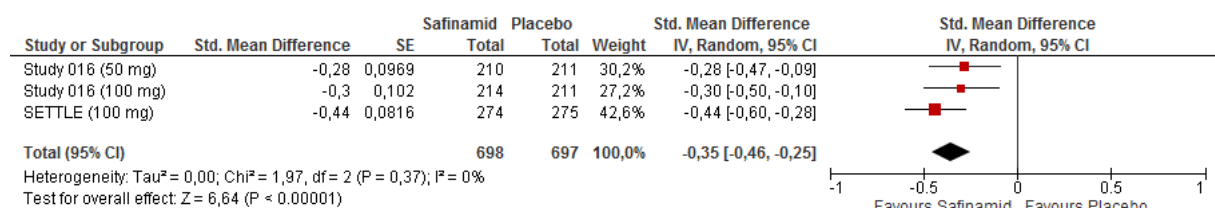


Abbildung 4-237: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,37. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,35; 95% KI [-0,46; - 0,25]).

Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Veränderung der „off“-Zeit.

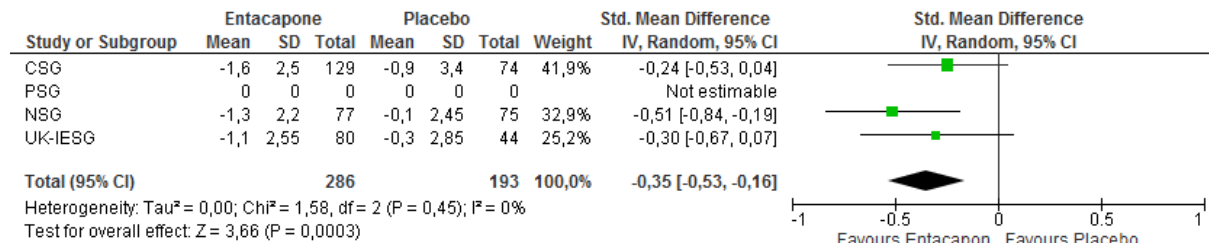


Abbildung 4-238: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,45. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,35; 95% KI [-0,53; -0,16]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Entacapon versus Placebo bezüglich Veränderung der „off“-Zeit.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

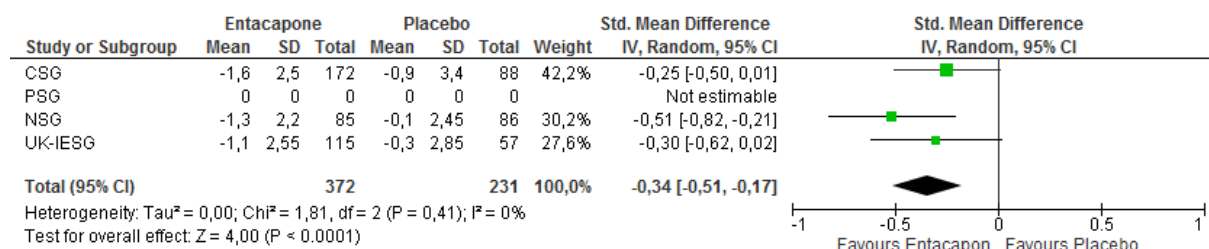


Abbildung 4-239: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunktes Veränderung der „off“-Zeit fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,41. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,34; 95% KI [-0,51; -0,17]). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-331: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
-0,35 [-0,46; -0,25]	-0,35 [-0,53; -0,16]	0,00 [-0,21; 0,21]
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. KI=Konfidenzintervall; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid keinen Unterschied in der Veränderung der „Off“-Zeit gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.4 Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)– indirekte Vergleiche aus RCT

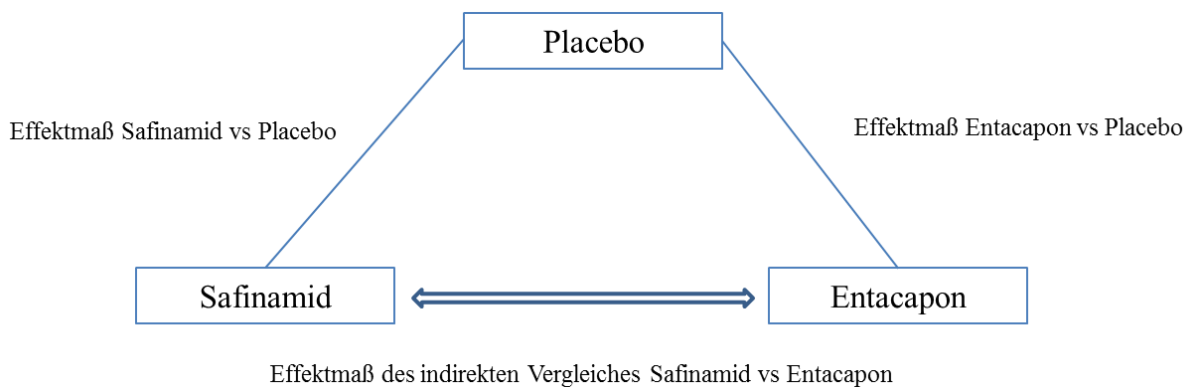
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-332: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
1	Studie 016	•	•		•
3	PSG			•	•
	NSG			•	•
	UK-IESG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-333: Operationalisierung von Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil I untersucht kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung mittels der folgenden 4 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intellektuelle Einschränkung</li> <li>– Denkstörungen</li> <li>– Depression</li> <li>– Motivation/Initiative</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (keine / nicht vorhanden / normal) bis 4 (schwere Symptome oder Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Screening, Baseline und Woche 24 bewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	Nicht untersucht
CSG	Endpunkt in der zugrunde liegenden Publikation nicht separat berichtet für Patienten mit Fluktuationen
PSG	<p>Other outcome variables were the UPDRS total score and the mental, motor, and Activities of Daily Living (ADL) subscale scores.</p> <p>Clinical assessments, that occurred during the “on” state at each visit, included the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS).</p> <p>The UPDRS evaluation was done in the “on” state an average 1.5 hours after a levodopa dose, and this interval was the same for both treatment groups and throughout the trial.</p> <p>The statistical analyses were performed according to the intention-to-treat principle.</p>
NSG	<p>Veränderung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score, gemessen zu Beginn der Studie und in Woche 24.</p> <p>Alle Teile des UPDRS wurden von den Betreuern vormittags, während der besten ”on”-Zeit (1,5-1,8 Stunden nach der Einnahme der letzten Levodopa—Dosis) erhoben.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste.</p>

UK-IESG	Veränderung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens und der Stimmung basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I Score, gemessen vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode.  Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.
---------	--

*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 4-334: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Nicht zutreffend					
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 503 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Eine Anfälligkeit für Verzerrung für den Endpunkt Kognitive



Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) scheint in der Studie 016 aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) in den Studien PSG, NSG und UK-IESG wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien, CSG, NSG und UK-IESG waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte bei NSG die Analyse aufgrund der ITT-Population, nicht jedoch bei PSG und UK-IESG. Dort wurde die Analyse auf Basis der Completer Population durchgeführt. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-335: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	170	1,97 (1,514)	1,76 (1,525)	-0,17 (1,225)	222	166	2,01 (1,554)	1,70 (1,495)	-0,19 (1,233)	0,02 [-0,20; 0,24]	0,02 [-0,20; 0,23]	0,88665
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	167	2,04 (1,576)	1,70 (1,425)	-0,26 (1,224)	222	166	2,01 (1,554)	1,70 (1,495)	-0,19 (1,233)	-0,07 [-0,29; 0,15]	-0,06 [-0,27; 0,16]	0,52045
SETTLE	274	0	n.b.	n.b.	n.b.	275	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24.  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;  SD=Standardabweichung; vs=versus</p>													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I, zeigte die Behandlung mit 50 mg oder 100 mg Safinamid/Tag nach 24 Wochen (Studie 016) keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Placebo.

UPDRS Teil I wurde als Screening-Instrument eingesetzt, um Demenz oder kognitive Einschränkungen zu dokumentieren und den Patienten bei Erfüllung dieser Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Studie auszuschließen. Die Ergebnisse für UPDRS Teil I werden dennoch der Transparenz wegen dargestellt, da es sich um eine Subskala des im folgenden berichteten UPDRS handelt. Für SETTLE war die Erhebung des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I geplant, es wurden aber keine Daten zu diesem Endpunkt erhoben

Tabelle 4-336: Ergebnisse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	90	-0,2 (1,13) <sup>2</sup>	92	0 (1,13) <sup>2</sup>	-0,18 [-0,47; 0,11]
NSG	85	0 (1,40) <sup>2</sup>	86	0,2 (1,61) <sup>2</sup>	-0,13 [-0,43; 0,17]
UK-IESG	80	0,30 (2,07) <sup>2</sup>	44	0,10 (1,65) <sup>2</sup>	0,10 [-0,27; 0,47]
n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende. <sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5. <sup>2</sup> Eigene Berechnung Analysen basieren auf der Completer-Population. ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden; SD=Standardabweichung; vs=versus					
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]					

Die Behandlung mit Entacapon zeigte gegenüber Placebo in allen drei Studien (PSG, NSG und UK-IESG) keine signifikante Veränderung des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-337: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	-0,2 (1,13) <sup>2</sup>	102	0 (1,13) <sup>2</sup>	-0,18 [-0,45; 0,10]
NSG	85	0 (1,40) <sup>2</sup>	86	0,2 (1,61) <sup>2</sup>	-0,13 [-0,43; 0,17]
UK-IESG	115	0,30 (2,07) <sup>2</sup>	57	0,10 (1,65) <sup>2</sup>	0,10 [-0,22; 0,42]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der ITT-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Die Behandlung mit Entacapon zeigte gegenüber Placebo in allen drei Studien (PSG, NSG und UK-IESG) keine signifikante Veränderung des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, gemessen mittels UPDRS Teil I.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

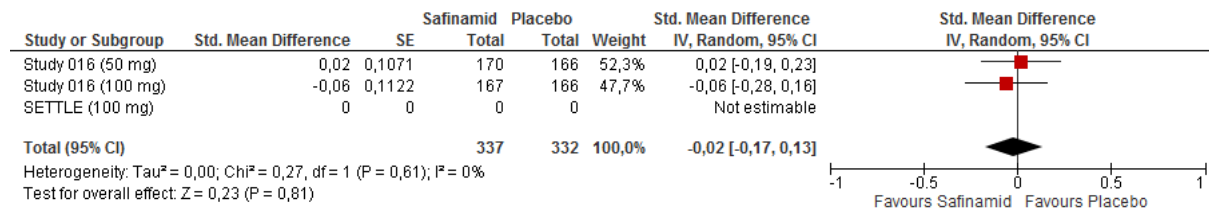


Abbildung 4-240: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) fasste die beiden Therapiearme (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) der 24-wöchigen Studie 016 zusammen. Die SETTLE Studie wurde aufgrund der nicht erhobenen Daten nicht berücksichtigt.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,61. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,02; 95% KI [-0,17; 0,13]). Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score).

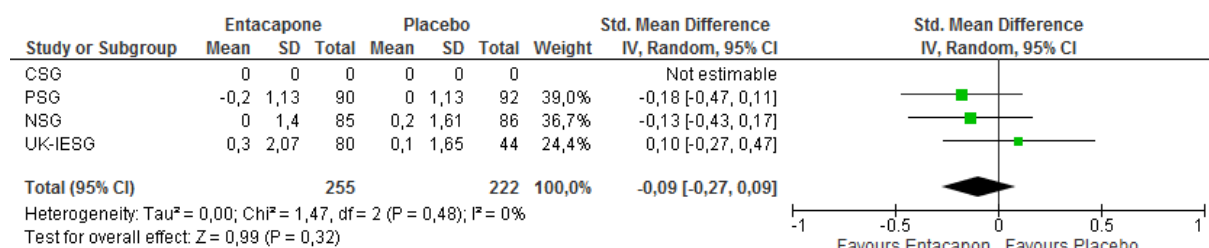


Abbildung 4-241: Meta-Analyse für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,48. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,09; 95% KI [-0,27; 0,09]).

Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score).

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

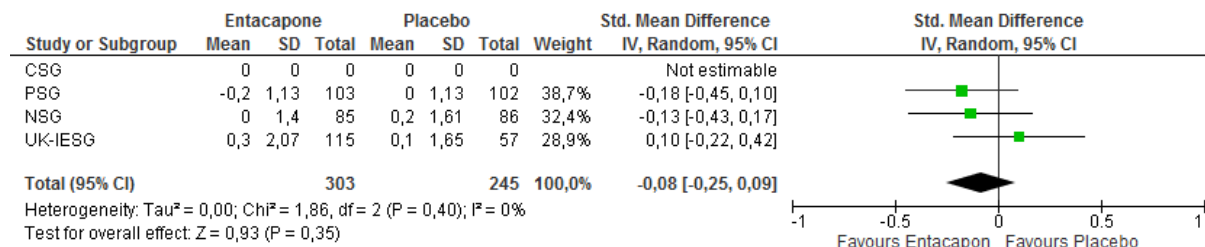


Abbildung 4-242: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunktes Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien PSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,40. Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,08; 95% KI [-0,25; 0,09]). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-338: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score); Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
-0,02 [-0,17; 0,13]	-0,09 [-0,27; 0,09]	0,07 [-0,16; 0,30]

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  
KI=Konfidenzintervall; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant geringere Veränderung bezüglich des Endpunkts Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.5 Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT

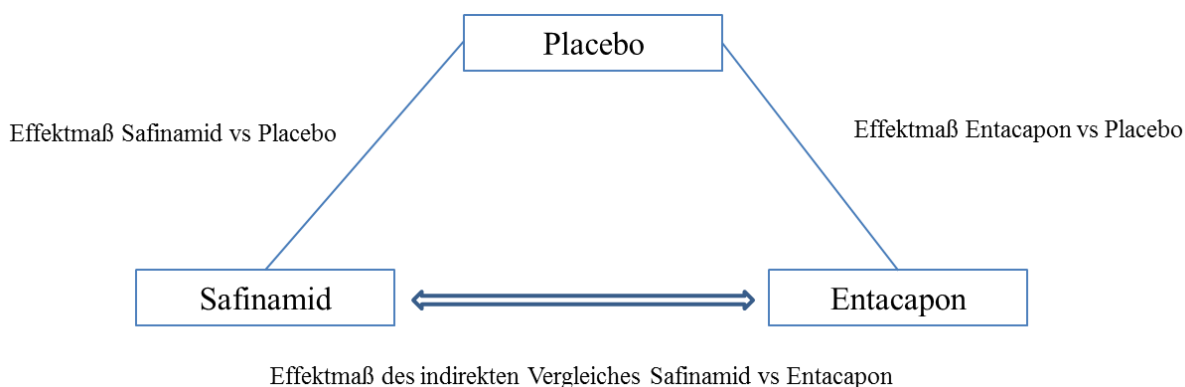
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-339: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
4	CSG PSG NSG UK-IESG			• • • •	• • • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-340: Operationalisierung von Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil II untersucht die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der folgenden 13 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Speichelsekretion</li> <li>– Schlucken</li> <li>– Handschrift</li> <li>– Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</li> <li>– Anziehen</li> <li>– Hygiene</li> <li>– Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen</li> <li>– Fallen (unabhängig von Starre)</li> <li>– Erstarren beim Gehen</li> <li>– Laufen</li> <li>– Tremor</li> <li>– Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Die Bewertung wurde während der „on“-Phase des Patienten durchgeführt. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit.</p>



	<p>Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil II untersucht die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der folgenden 13 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Speichelsekretion</li> <li>– Schlucken</li> <li>– Handschrift</li> <li>– Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</li> <li>– Anziehen</li> <li>– Hygiene</li> <li>– Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen</li> <li>– Fallen (unabhängig von Starre)</li> <li>– Erstarren beim Gehen</li> <li>– Laufen</li> <li>– Tremor</li> <li>– Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde während der „on“-Phase des Patienten durchgeführt. Alle UPDRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
CSG	<p>Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24. Die Erhebung der UPDRS Scores wurde bei jeder Studienvisite 1-2 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.</p>
PSG	<p>Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24. In der Publikation wurde allerdings nur die Differenz zwischen den Behandlungsarmen berichtet. Daraus wurden Werte zur Verwendung im indirekten Vergleich abgeleitet..</p> <p>Die Erhebung der UPDRS Scores wurde bei jeder Studienvisite durchschnittlich 1,5 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt.</p>

	Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population.
NSG	Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen zu Beginn der Studie und in Woche 24. Alle Teile des UPDRS wurden von den Betreuern vormittags, während der besten "on"-Zeit (1,5-1,8 Stunden nach der Einnahme der letzten Levodopa-Dosis) erhoben. Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste.
UK-IESG	Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II Score, gemessen vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode.. Der Zeitpunkt der Erhebung der Daten in Bezug auf die Levodopa-Dosis wurde nicht spezifiziert. Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.

*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 4-341: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
NSG	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie

durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in der Studie SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wird in den vier Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde als möglicherweise hoch eingestuft. Alle vier Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-342: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	11,77 (5,661)	9,50 (5,962)	-1,89 (4,328)	222	204	12,26 (5,916)	10,51 (6,193)	-1,27 (4,367)	-0,62 [-1,34; 0,11]	-0,14 [-0,34; 0,05]	0,09410
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	12,10 (5,822)	9,60 (6,434)	-2,27 (4,294)	222	204	12,26 (5,916)	10,51 (6,193)	-1,27 (4,367)	-1,00 [-1,72; -0,28]	-0,24 [-0,43; -0,04]	0,00645*
SETTLE	274	274	9,97 (5,535)	8,90 (5,436)	-1,22 (3,732)	275	275	10,43 (6,287)	9,68 (5,939)	-0,78 (3,744)	-0,43 [-1,02; 0,16]	-0,12 [-0,28; 0,05]	0,14887
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24.  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit erzielten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, eine Verbesserung bis zu Woche 24 (Studie 016), die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war die Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens in Studie 016 (24 Wochen) statistisch signifikant größer im Vergleich zu Placebo. In der SETTLE-Studie war ebenfalls eine Verbesserung zu verzeichnen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 4-343: Ergebnisse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	129	-1,1 (4,72) <sup>2</sup>	74	0,2 (4,72) <sup>2</sup>	-0,27 [-0,56; 0,01]
PSG	90	-1,1 (3,25) <sup>2</sup>	92	0 (3,25) <sup>2</sup>	-0,34 [-0,63; -0,04]
NSG	77	-1,70 (5,21) <sup>2</sup>	75	-0,40 (4,66) <sup>2</sup>	-0,26 [-0,58; 0,06]
UK-IESG	80	-0,50 (5,65) <sup>2</sup>	44	-1,10 (7,16) <sup>2</sup>	0,10 [-0,27; 0,46]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der Completer-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  
 Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten, die eine Behandlung mit Entacapon erhielten, zeigten gegenüber Placebo für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit eine signifikante Verbesserung bis zu Woche 24 (Studien CSG, PSG). Die Patienten der Studien NSG und UK-IESG wiesen keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung des Endpunktes Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit auf.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-344: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	172	-1,1 (4,72) <sup>2</sup>	88	0,2 (4,72) <sup>2</sup>	-0,27 [-0,53; -0,02]
PSG	103	-1,1 (3,25) <sup>2</sup>	102	0 (3,25) <sup>2</sup>	-0,34 [-0,61; -0,06]
NSG	85	-1,70 (5,21) <sup>2</sup>	86	-0,40 (4,66) <sup>2</sup>	-0,26 [-0,56; 0,04]
UK-IESG	115	-0,50 (5,65) <sup>2</sup>	57	-1,10 (7,16) <sup>2</sup>	0,10 [-0,22; 0,41]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der ITT-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  
 Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten, die eine Behandlung mit Entacapon erhielten, zeigten gegenüber Placebo für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit eine signifikante Verbesserung bis zu Woche 24 (Studien CSG, PSG). Die Patienten der Studien NSG und UK-IESG wiesen keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung des Endpunktes Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit auf.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

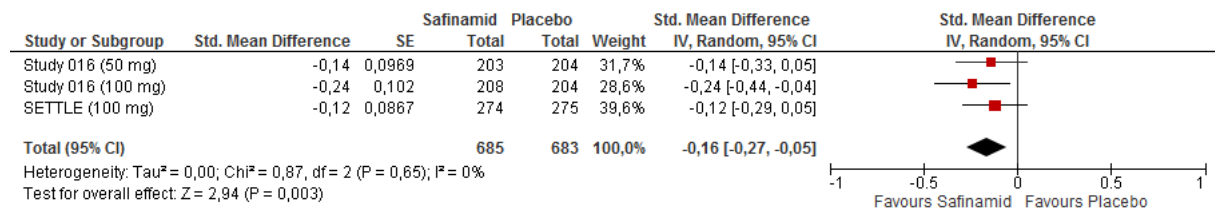


Abbildung 4-243: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,65$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,16; 95% KI [-0,27; -0,05]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit.

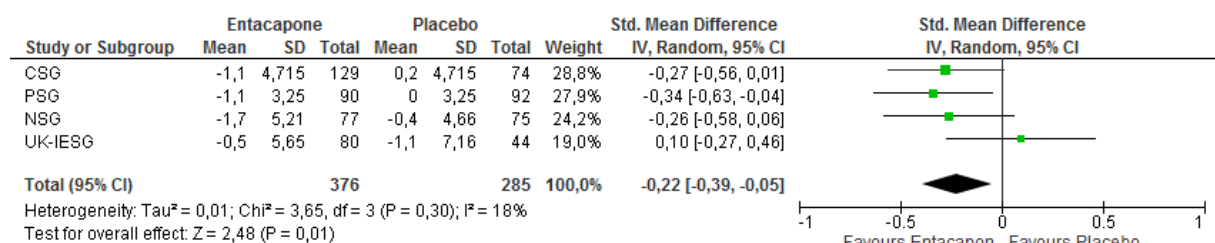


Abbildung 4-244: Meta-Analyse für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit fasste die vier 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,30$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,22; 95% KI [-0,39; -0,05]).

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Entacapon versus Placebo bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

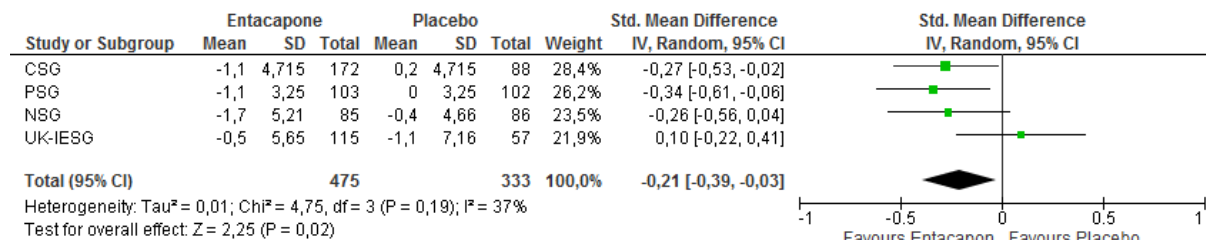


Abbildung 4-245: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunktes Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit fasste die vier 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,19. Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse kann aufgrund der bestehenden Heterogenität nicht für den indirekten Vergleich verwendet werden. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-345: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
-0,16 [-0,27; -0,05]	-0,22 [-0,39; -0,05]	0,06 [-0,14; 0,26]

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  
KI=Konfidenzintervall; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant geringere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit gegenüber Entacapon. Aufgrund der Verwendung der ITT-Population in der



Meta-Analyse der Entacapon-Studien führt dies zu einer bedeutenden Heterogenität und kann demzufolge nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

#### 4.3.2.1.3.6 Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit – indirekte Vergleiche aus RCT

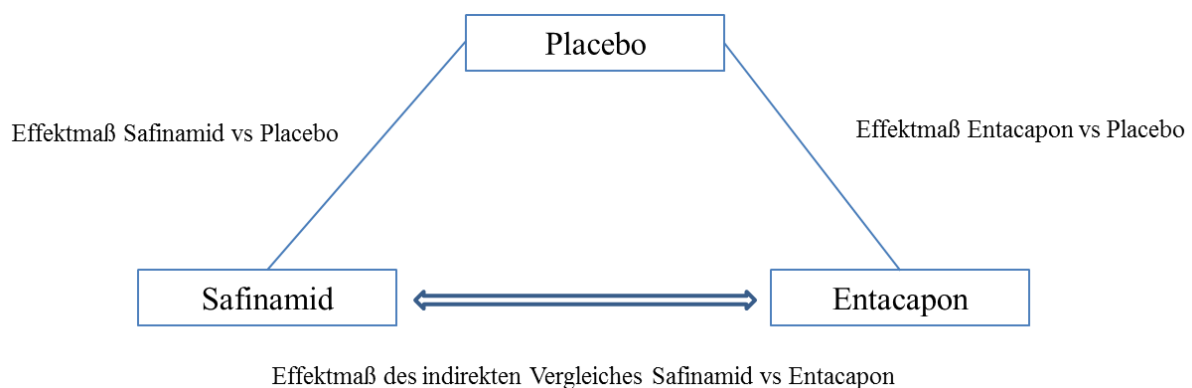
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-346: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
4	CSG PSG NSG UK-IESG			• • • •	• • • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-347: Operationalisierung von Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil III untersucht die Motorik mittels der folgenden 14 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Gesichtsausdruck</li> <li>– Ruhetremor (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)</li> <li>– Aktions- oder Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rigidität (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)</li> <li>– Fingerklopfen (R = rechts, L = links)</li> <li>– Handbewegungen (öffnen/schließen) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supination) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Agilität der Beine (R = rechts, L = links)</li> <li>– Aufstehen vom Stuhl</li> <li>– Haltung</li> <li>– Gang</li> <li>– Haltungsstabilität</li> <li>– Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal / nicht vorhanden / keine) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Der höchstmögliche Score war 108. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde durchgeführt, während sich der Patient in einer „on“-Phase befand.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	<p>Mittlere Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten</p>

	<p>des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Teil III untersucht die Motorik mittels der folgenden 14 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sprache</li> <li>– Gesichtsausdruck</li> <li>– Ruhetremor (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)</li> <li>– Aktions- oder Haltungstremor der Hände (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rigidität (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)</li> <li>– Fingerklopfen (R = rechts, L = links)</li> <li>– Handbewegungen (öffnen/schließen) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supination) (R = rechts, L = links)</li> <li>– Agilität der Beine (R = rechts, L = links)</li> <li>– Aufstehen vom Stuhl</li> <li>– Haltung</li> <li>– Gang</li> <li>– Haltungsstabilität</li> <li>– Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers</li> </ul> <p>Jedes Item wurde anhand einer Skala von 0 (normal / nicht vorhanden / keine) bis 4 (schwere Einschränkung) auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) an Baseline, Woche 4, 8, 12, 18 und 24 bewertet. Der höchstmögliche Score war 108. Je höher der Score, desto schwerer war die Beeinträchtigung. Die Bewertung wurde sowohl in „on“- als auch „off“-Phasen des Patienten durchgeführt. Für den Endpunkt war nur die Erhebung in der „on“-Phase relevant. Alle UPDRS-Erhebungen sollten bei jeder Visite zu etwa derselben Tageszeit durchgeführt werden.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
CSG	<p>Veränderung der Motorik während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die Erhebung der UPDRS Scores wurde bei jeder Studienvisite 1-2 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.</p>
PSG	<p>Veränderung der Motorik während der “on”-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24. In der Publikation wurde allerdings nur die Differenz zwischen den Behandlungsarmen berichtet.</p>

	<p>Daraus wurden Werte zur Verwendung im indirekten Vergleich abgeleitet..</p> <p>Die Erhebung der UPDRS Scores wurde bei jeder Studienvisite durchschnittlich 1,5 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population.</p>
NSG	<p>Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen bei jeder Visite vom Anfangswert bis Woche 24. Der verwendete Wert wurde aus der Differenz zwischen Anfangswert und dem Wert in Woche 24 abgeleitet.</p> <p>Alle Teile des UPDRS wurden von den Betreuern vormittags, während der besten „on“-Zeit (1,5-1,8 Stunden nach der Einnahme der letzten Levodopa—Dosis) erhoben.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste.</p>
UK-IESG	<p>Veränderung der Motorik während der „on“-Zeit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III Score, gemessen vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode..</p> <p>Die Erhebung der UPDRS Teil III Scores wurde durchschnittlich 2 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.</p>

*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 4-348: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
NSG	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden jeweils 615 von 669 (Studie 016) und 549 von 549 (SETTLE) randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie SETTLE <5%, in der Studie 016 >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in der Studie SETTLE wird als niedrig bewertet. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wird in den vier Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde als möglicherweise hoch eingestuft. Alle vier Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-349: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	27,27 (12,665)	20,68 (11,815)	-6,63 (9,007)	222	204	28,74 (12,016)	23,50 (11,993)	-4,87 (9,068)	-1,76 [-3,27; -0,25]	-0,20 [-0,39; 0,00]	0,02233*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	28,32 (13,299)	21,33 (12,444)	-7,25 (8,908)	222	204	28,74 (12,016)	23,50 (11,993)	-4,87 (9,068)	-2,38 [-3,88; -0,88]	-0,26 [-0,46; -0,07]	0,00191*
SETTLE	274	274	22,26 (11,657)	18,83 (10,872)	-3,52 (7,594)	275	275	23,05 (12,655)	21,22 (11,779)	-1,70 (7,628)	-1,82 [-3,01; -0,62]	-0,24 [-0,41; -0,07]	0,00290*
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24.  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE</p>													

Hinsichtlich des Endpunkts Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit erzielten die Patienten, die eine Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag erhielten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung bis zu Woche 24 (Studie 016) im Vergleich zu Placebo. Bei der höheren Dosierung mit 100 mg Safinamid/Tag war die Verbesserung des Endpunkts Motorik in beiden Studien, sowohl in Studie 016 und SETTLE (bis Woche 24), statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-350: Ergebnisse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD) <sup>2</sup>	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD) <sup>2</sup>	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	129	-3,3 (9,03) <sup>2</sup>	74	-0,1 (9,03) <sup>2</sup>	-0,35 [-0,64; -0,07]
PSG	90	-2,4 (6,8) <sup>2</sup>	92	0 (6,8) <sup>2</sup>	-0,35 [-0,64; -0,06]
NSG	77	-3,0 (13,46) <sup>2</sup>	75	4,2 (12,50) <sup>2</sup>	-0,55 [-0,88; -0,23]
UK-IESG	80	-4,5 (11,9) <sup>2</sup>	44	-4,3 (12,6) <sup>2</sup>	-0,02 [-0,38; 0,35]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der Completer-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus  
 Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten, die eine Behandlung mit Entacapon erhielten, zeigten gegenüber Placebo für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) in drei Studien (CSG, PSG, NSG) eine signifikante Verbesserung bis zu Woche 24. Die Patienten der Studie UK-IESG wiesen keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung des Endpunktes Motorik (UPDRS Teil III Score) auf.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-351: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD) <sup>2</sup>	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD) <sup>2</sup>	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	172	-3,3 (9,03) <sup>2</sup>	88	-0,1 (9,03) <sup>2</sup>	-0,35 [-0,61; -0,09]
PSG	103	-2,4 (6,8) <sup>2</sup>	102	0 (6,8) <sup>2</sup>	-0,35 [-0,63; -0,08]
NSG	85	-3,0 (13,46) <sup>2</sup>	86	4,2 (12,50) <sup>2</sup>	-0,55 [-0,86; -0,25]
UK-IESG	115	-4,5 (11,9) <sup>2</sup>	57	-4,3 (12,6) <sup>2</sup>	-0,02 [-0,33; 0,30]



n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.

<sup>2</sup> Eigene Berechnung

Analysen basieren auf der ITT-Population.

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten, die eine Behandlung mit Entacapon erhielten, zeigten gegenüber Placebo für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) in drei Studien (CSG, PSG, NSG) eine signifikante Verbesserung bis zu Woche 24. Die Patienten der Studie UK-IESG wiesen keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung des Endpunktes Motorik (UPDRS Teil III Score) auf.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

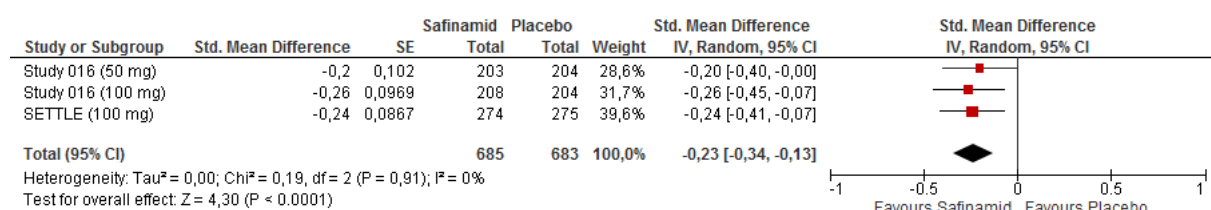


Abbildung 4-246: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,91$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,23; 95% KI [-0,34; -0,13]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit.

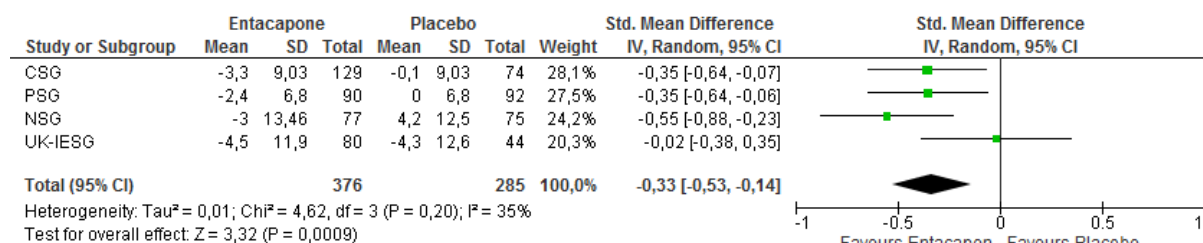


Abbildung 4-247: Meta-Analyse für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapone vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit fasste die vier 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von p=0,20. Die statistische Heterogenität wurde folglich als (gerade noch) unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,33; 95% KI [-0,52; -0,14]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Entacapon versus Placebo bezüglich Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

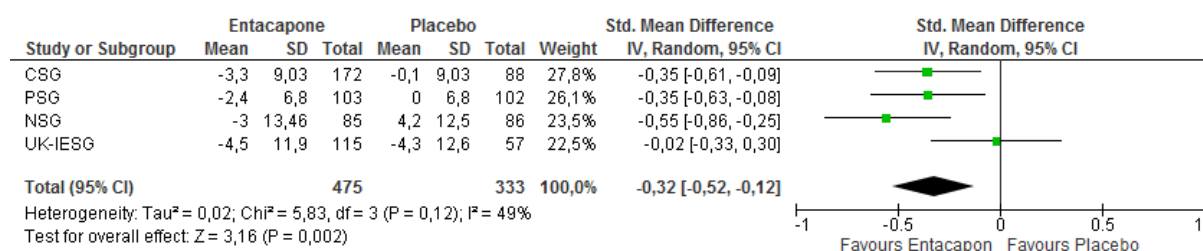


Abbildung 4-248: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunktes Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit fasste die vier 24-wöchigen Entacapon-Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,12$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse kann aufgrund der bestehenden Heterogenität nicht für den indirekten Vergleich verwendet werden. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Berücksichtigung der ITT-Population anstelle der Completer-Population einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Meta-Analyse ausübt.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-352: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
-0,23 [-0,34; -0,13]	-0,33 [-0,53; -0,14]	0,10 [-0,11; 0,31]
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. KI=Konfidenzintervall; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant geringere Veränderung des Endpunktes Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit gegenüber Entacapon. Aufgrund der Verwendung der ITT-Population in der Meta-Analyse der Entacapon-Studien führt dies zu einer bedeutenden Heterogenität und kann demzufolge nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

#### 4.3.2.1.3.7 UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) – indirekte Vergleiche aus RCT

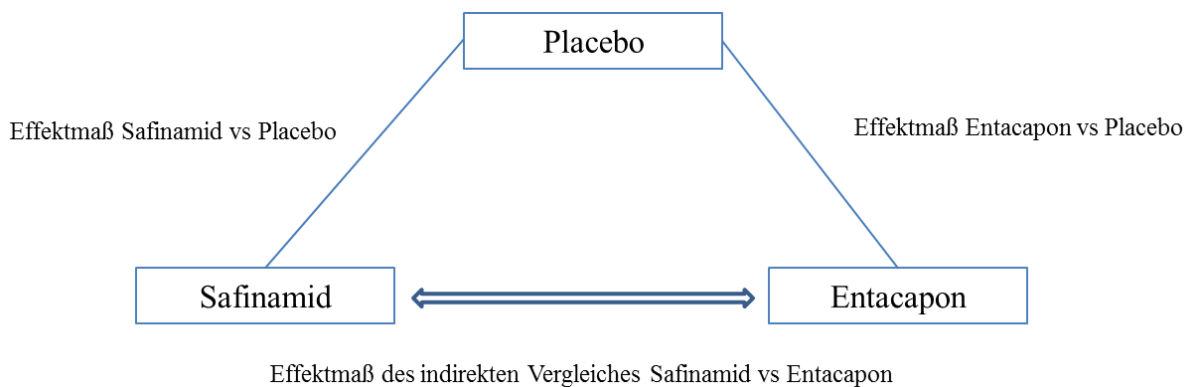
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-353: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
1	Studie 016	•	•		•
3	PSG			•	•
	NSG			•	•
	UK-IESG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-354: Operationalisierung von Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Mittlere Veränderung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit basierend auf dem Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Gesamtscore, gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Die UPDRS ist ein Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Krankheit. Sie besteht aus vier Teilen: I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.</p> <p>Die insgesamt 42 Items der UPDRS wurden auf Grundlage eines Interviews mit dem Patienten und dem Betreuer (falls vorhanden) bewertet und der Gesamtscore ermittelt.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurden lediglich die Teile I, II und III verwendet, um vergleichbar mit den Entacapon-Studien zu sein.</p> <p>Um die Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie zu gewährleisten, war es gemäß Leitlinien wichtig, dass bei jeder Visite der gleiche Beurteiler die Bewertung durchführte. Falls abzusehen war, dass dies voraussichtlich nicht durchgängig möglich war (aufgrund von Urlaub, Personalwechsel, etc.), sollten vor dem Wechsel zwei Beurteiler (ein primärer und ein Vertreter) jeweils permanent oder zeitweise eine Bewertung des Patienten durchführen und zu einem Konsens gelangen.</p> <p>Vor Beginn der Studie erhielt das Studienpersonal, welches in die Durchführung der Wirksamkeitsmessungen involviert war, eine Schulung bezüglich der Anwendung jeder Skala. Es war empfohlen, dass die Beurteiler mindestens zwei Jahre Erfahrung hatten oder vor Beginn der Studie in der Anwendung der Skala geschult waren. Vor der Zulassung, einen Patienten für die Studie zu bewerten, mussten die Beurteiler eine Konsensusbeurteilung auf Basis eines oder mehrerer auf Video aufgezeichneten Patienteninterviews oder -Erhebungen durchgeführt haben. Sowohl für neue als auch für bereits zugelassene Beurteiler wurde periodisch während der Studie ein zusätzliches Training durchgeführt. Pro Zentrum waren mindestens zwei Beurteiler für die Durchführung der Wirksamkeitsbewertungen zugelassen.</p>
SETTLE	Nicht untersucht
CSG	Endpunkt in der zugrunde liegenden Publikation nicht separat berichtet für Patienten mit Fluktuationen
PSG	<p>Veränderung des UPDRS Gesamtscores (Teile I-III), gemessen vom Ausgangswert bis Woche 24. Die Erhebung der UPDRS Scores wurde bei jeder Studienvisite durchschnittlich 1,5 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt. Zur Bestimmung der Veränderung wurden Ausgangswerte und Werte in Woche 24 verwendet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population,</p>
NSG	<p>Veränderung des UPDRS Gesamtscores (Teile I-III), gemessen zu Beginn der Studie und in Woche 24.</p> <p>Alle Teile des UPDRS wurden von den Betreuern vormittags, während der besten "on"-Zeit (1,5-1,8 Stunden nach der Einnahme der letzten Levodopa-Dosis) erhoben.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste.</p>
UK-IESG	<p>Veränderung des UPDRS Gesamtscores (Teile I-III), gemessen vom Ausgangswert bis zum Mittelwert der Monate 4 und 6 in der 6-monatigen Behandlungsperiode..</p> <p>Die Erhebung der UPDRS Teil III Scores wurde durchschnittlich 2 Stunden nach der Einnahme von Levodopa durchgeführt</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf der ITT-Population, hier definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und anschließend mindestens einmal untersucht wurden.</p>

*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 4-355: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
SETTLE	Nicht zutreffend					
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
NSG	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Es scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) wird in den drei Studien PSG, NSG und UK-IESG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten

Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-356: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid					Placebo					Safinamid vs. Placebo		
	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	N	n	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	Veränderung, LS Mean <sup>1</sup> (SD)	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3,4</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>													
Studie 016	223	203	40,91 (17,960)	31,66 (17,154)	-9,02 (12,459)	222	204	43,01 (16,786)	35,40 (17,340)	-6,82 (12,554)	-2,19 [-4,28; -0,11]	-0,18 [-0,37; 0,02]	0,03948*
<b>Safinamid 100 mg</b>													
Studie 016	224	208	42,46 (18,405)	32,29 (18,241)	-10,24 (12,333)	222	204	43,01 (16,786)	35,40 (17,340)	-6,82 (12,554)	-3,42 [-5,49; -1,34]	-0,28 [-0,47; -0,08]	0,00130*
SETTLE	274	0	n.b.	n.b.	n.b.	275	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert an Woche 24.  <sup>1</sup> Basierend auf Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Zentrum (Region für SETTLE) und Ausgangswert als unabhängige Variable.  <sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.  <sup>3</sup> p-Wert basierend auf zweiseitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.  <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  *statistisch signifikant  Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Werte nach Studienbeginn.  ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least Square; MW=Mittelwert; n.b.=nicht berechenbar;  SD=Standardabweichung; vs=versus</p>													
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE													

Hinsichtlich des Endpunkts UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) zeigte sich ein Rückgang des Scores in der Studie 016 (24 Wochen) sowohl für 50 mg/Tag als auch 100 mg/Tag, was einer allgemeinen Verbesserung des Parkinson-Krankheitsbildes entspricht. Statistisch signifikant war der Unterschied zu Placebo in der Studie 016 in beiden Safinamid-Dosierungen (50 mg/Tag und 100 mg/Tag).

Tabelle 4-357: Ergebnisse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	90	-0,5 (8,5) <sup>2</sup>	92	3,05 (8,5) <sup>2</sup>	-0,42 [-0,71; -0,12]
NSG	77	-4,4 (17,27) <sup>2</sup>	75	-1,1 (16,21) <sup>2</sup>	-0,20 [-0,51; 0,12]
UK-IESG	80	-4,7 (17,15) <sup>2</sup>	44	-5,5 (19,04) <sup>2</sup>	0,04 [-0,32; 0,41]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.  
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
<sup>2</sup> Eigene Berechnung  
 Analysen basieren auf der Completer-Population.  
 ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;  
 SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32,72], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten unter Entacapon zeigten im Vergleich zu Placebo während der Dauer von 24 Wochen eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunkts UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) in Studie PSG. Patienten in den Studien NSG und UK-IESG zeigten weder eine signifikante Verbesserung noch Verschlechterung des Endpunktes UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III).

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

Tabelle 4-358: Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo
	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	n	Veränderung vom Ausgangswert, MW (SD)	SMD <sup>1</sup> [95% KI]
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	-0,5 (8,5) <sup>2</sup>	102	3,05 (8,5) <sup>2</sup>	-0,42 [-0,71; -0,12]
NSG	85	-4,4 (17,27) <sup>2</sup>	86	-1,1 (16,21) <sup>2</sup>	-0,20 [-0,51; 0,12]
UK-IESG	115	-4,7 (17,15) <sup>2</sup>	57	-5,5 (19,04) <sup>2</sup>	0,04 [-0,32; 0,41]

n=Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert bei Studienende.

<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.

<sup>2</sup> Eigene Berechnung

Analysen basieren auf der ITT-Population.

ITT=Intention-to-treat; KI=Konfidenzintervall; MW=Mittelwert; n.v.=nicht vorhanden;

SD=Standardabweichung; vs=versus

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32,72], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten unter Entacapon zeigten im Vergleich zu Placebo während der Dauer von 24 Wochen eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunkts UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) in Studie PSG. Patienten in den Studien NSG und UK-IESG zeigten weder eine signifikante Verbesserung noch Verschlechterung des Endpunktes UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

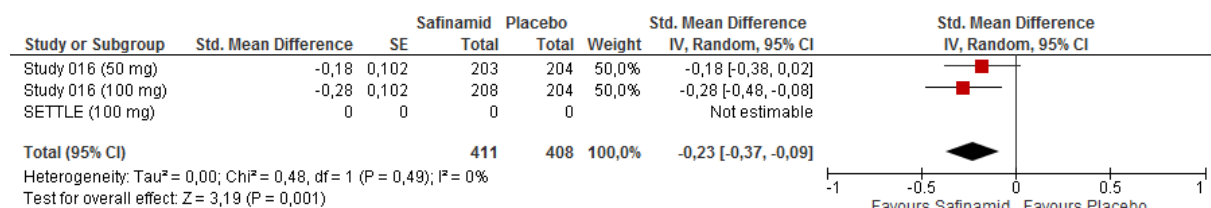


Abbildung 4-249: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) fasste die beiden Therapiearme (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) der Studie 016 zusammen.

Die SETTLE Studie wurde aufgrund der nicht erhobenen Daten in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,49$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (SMD= -0,23; 95% KI [-0,37; -0,09]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III).

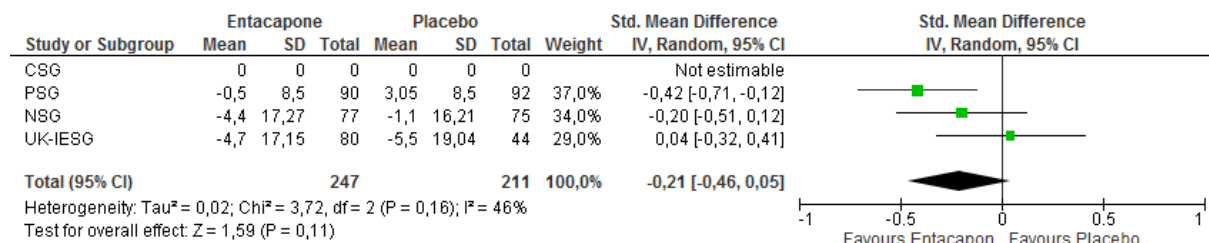


Abbildung 4-250: Meta-Analyse für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I-III) fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,16$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Safinamid untersucht.

### Sensitivitätsanalyse der Entacapon-Studien auf Grundlage ITT Population

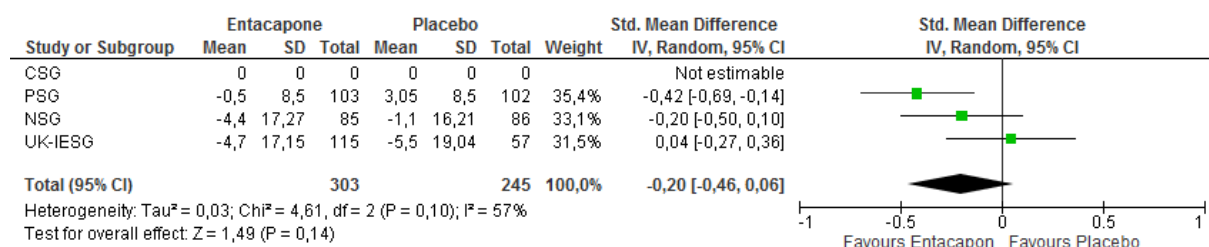


Abbildung 4-251: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Sensitivitätsanalyse zur Meta-Analyse des Endpunktes Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) fasste die drei 24-wöchigen Entacapon-Studien PSG, NSG und UK-IESG auf Grundlage der ITT-Population anstelle der Completer-Population zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen der standardisierten Mittelwertdifferenz und erzielte einen p-Wert von  $p=0,10$ . Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft.

Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse kann aufgrund der bestehenden Heterogenität nicht für den indirekten Vergleich verwendet werden. Daher wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-359: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III); Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Entacapon vs. Placebo SMD <sup>1</sup> [95% KI]	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon SMD <sup>1</sup> [95% KI]
<b>Basierend auf der PSG-Studie</b>		
-0,23 [-0,37; -0,09]	-0,42 [-0,71; -0,12]	0,19 [-0,14; 0,52]
<b>Basierend auf der NSG-Studie</b>		
-0,23 [-0,37; -0,09]	-0,20 [-0,51; 0,12]	-0,03 [-0,38; 0,32]
<b>Basierend auf der UK-IESG-Studie</b>		
-0,23 [-0,37; -0,09]	0,04 [-0,32; 0,41]	-0,27 [-0,67; 0,13]
<sup>1</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. KI=Konfidenzintervall; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für die Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikant höhere (PSG-Studie) bzw. nicht signifikant geringere (NSG und UK-IESG-Studien) Veränderung des Endpunktes UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III).

#### 4.3.2.1.3.8 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

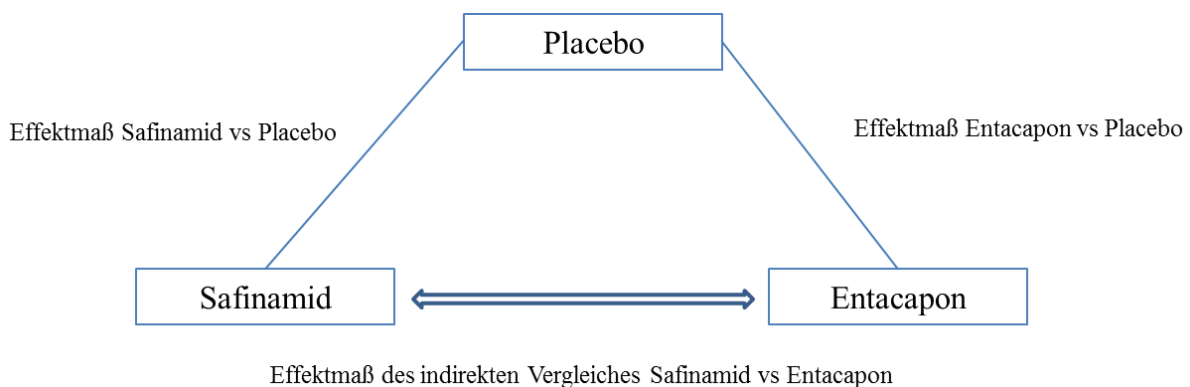
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-360: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG PSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-361: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei der Verabreichung eines Arzneimittels an einen Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das nicht unbedingt im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, oder solche, die bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation erstmals auftraten und sich unter Behandlung verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1 kodiert und gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) sowie Preferred Term (PT) berichtet.</p>
SETTLE	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei der Verabreichung eines Arzneimittels an einen Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Prüfung, das nicht unbedingt im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events), definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, oder solche, die bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation erstmals auftraten und sich unter Behandlung verschlechterten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 13.0 kodiert und gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) sowie Preferred Term (PT) berichtet.</p>
CSG	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis seit Beginn der Behandlung bis Woche 24.</p> <p>Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events).</p> <p>Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.</p>
PSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
NSG	Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

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

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

Tabelle 4-362: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in den Studien 016 und SETTLE wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in der Studie CSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den drei Studien als niedrig eingeschätzt. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den drei Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.



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

Tabelle 4-363: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	147 (65,9)	222	152 (68,5)	0,94 [0,84; 1,05]	0,83 [0,52; 1,34]	-0,03 [-0,11; 0,06]	0,4102
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	147 (65,6)	222	152 (68,5)	0,96 [0,85; 1,10]	0,86 [0,53; 1,40]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,3027
SETTLE	274	186 (67,9)	275	190 (69,1)	0,97 [0,87; 1,09]	0,94 [0,66; 1,36]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,7635
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigte die Behandlung mit 50 mg Safinamid/Tag in der 24-wöchigen Studie 016 keine Zunahme gegenüber Patienten im Placebo-Arm.

Auch die Behandlung mit 100 mg Safinamid/Tag führte zu keiner Zunahme an Unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen (Studie 016, SETTLE-Studie) im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-364: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	170 (86,3)	104	77 (74,0)	1,17 [1,03; 1,32]	2,21 [1,21; 4,01]
PSG	103	100 (97,0)	102	97 (95,0)	1,02 [0,97; 1,08]	1,72 [0,40; 7,39]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	105 (91,3)	57	48 (84,2)	1,08 [0,96; 1,23]	1,97 [0,75; 5,16]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Patienten unter Entacapon zeigten im Vergleich zu Placebo während der Dauer von 24 Wochen eine signifikante höheres Risiko Unerwünschter Ereignisse in Studie CSG. Patienten in den Studien PSG und UK-IESG zeigten weder eine signifikante Zunahme noch Abnahme Unerwünschter Ereignisse gegenüber Placebo über 24 Wochen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

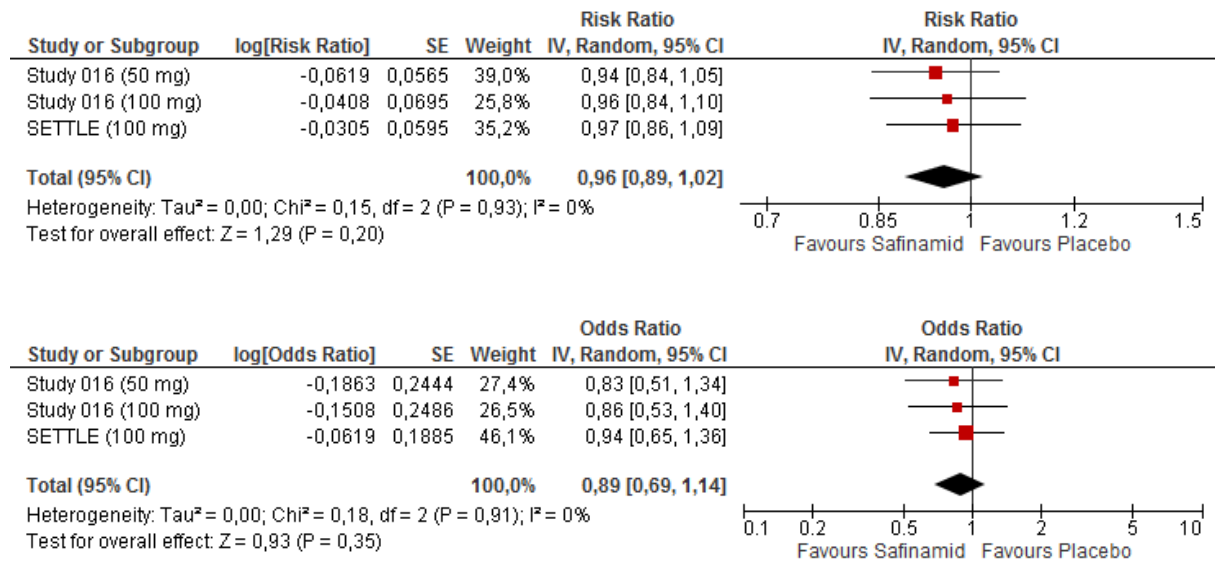


Abbildung 4-252: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,93$  (RR) und  $p=0,91$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,96; 95% KI [0,89; 1,02] und OR=0,89; 95% KI [0,69; 1,14]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Gesamtrate unerwünschte Ereignisse.

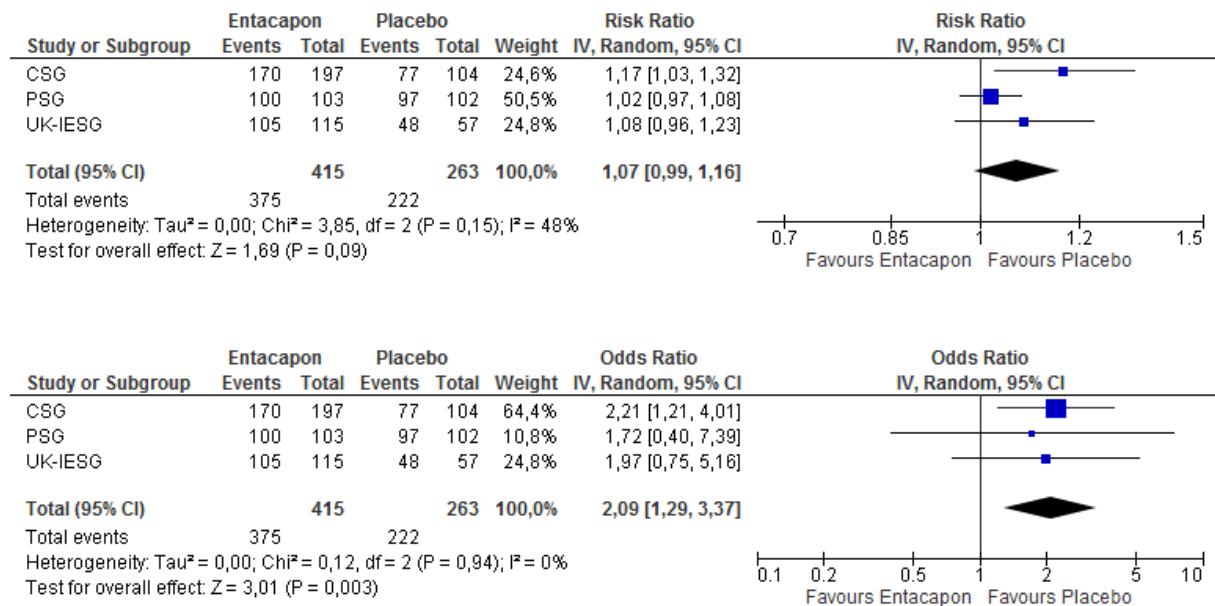


Abbildung 4-253: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse fasste die drei 24-wöchigen Studien CSG, PSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,15$  (RR) und  $p=0,94$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis der Meta-Analyse des RR nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Safinamid untersucht. Für OR wurde das Ergebnis der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich verwendet.

## Indirekter Vergleich

Tabelle 4-365: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse; Sildenafil vs. Tadalafil

Sildenafil vs. Placebo	Tadalafil vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Sildenafil vs. Tadalafil
<b>Basierend auf der CSG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,96 [0,89; 1,02]	1,17 [1,03; 1,32]	0,82 [0,72; 0,94]
<b>Basierend auf der PSG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,96 [0,89; 1,02]	1,02 [0,97; 1,08]	0,94 [0,87; 1,02]
<b>Basierend auf UK-IESG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,96 [0,89; 1,02]	1,08 [0,96; 1,23]	0,89 [0,77; 1,03]
<b>Basierend auf Meta-Analysen</b>		
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,89 [0,69; 1,14]	2,09 [1,29; 3,37]	0,43 [0,25; 0,73]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil gegenüber der Behandlung mit Tadalafil in der CSG-Studie ein signifikant geringeres Risiko Unerwünschter Ereignisse. Die beiden indirekten Vergleiche von Sildenafil gegenüber der Behandlung mit Tadalafil in der PSG- und UK-IESG-Studien zeigten jeweils ein nicht-signifikant geringeres Risiko Unerwünschter Ereignisse.

### 4.3.2.1.3.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

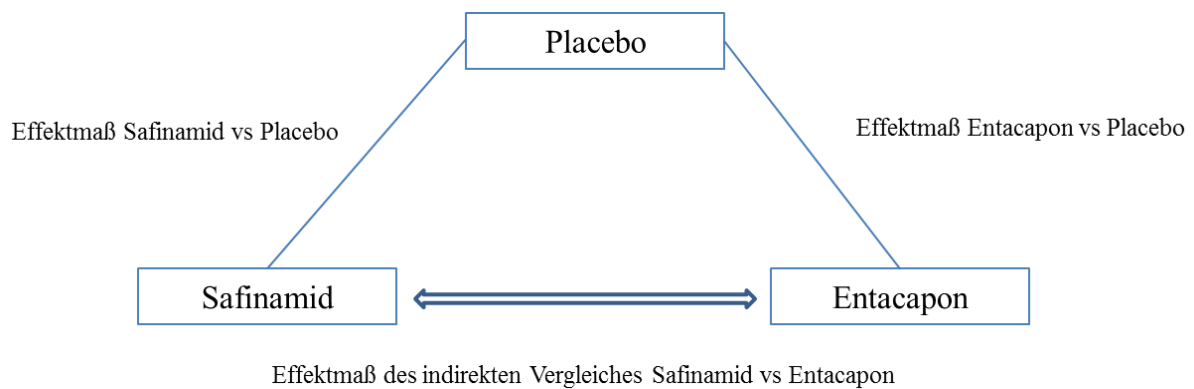
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

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

Tabelle 4-366: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG PSG NSG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-367: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
UK-IESG	Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse für Patienten mit Fluktuationen nicht separat berichtet.

*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 4-368: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird in der Studie PSG als niedrig bewertet, das Verzerrungspotenzial von CSG und NSG als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei CSG und PSG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den drei Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die



Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-369: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil		Placebo		Sildenafil vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>								
Studie 016	223	11 (4,9)	222	11 (5,0)	0,92 [0,46; 1,84]	0,87 [0,36; 2,07]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,6100
<b>Sildenafil 100 mg</b>								
Studie 016	224	13 (5,8)	222	11 (5,0)	1,04 [0,53; 2,04]	1,06 [0,46; 2,42]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,8776
SETTLE	274	12 (4,4)	275	10 (3,6)	1,23 [0,54; 2,82]	1,25 [0,52; 3,00]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,6510
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte die Behandlung mit 50 mg Sildenafil/Tag in der 24-wöchigen Studie 016 keine Zunahme gegenüber Patienten im Placebo-Arm.

Auch die Behandlung mit 100 mg Sildenafil/Tag führte zu einer nicht-signifikanten Zunahme an Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen (Studie 016, SETTLE-Studie) im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-370: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	41 (20,8)	104	10 (9,6)	2,16 [1,13; 4,14]	2,47 [1,18; 5,16]
PSG	103	5 (4,9)	102	5 (4,9)	0,99 [0,30; 3,32]	0,99 [0,28; 3,53]
NSG	85	6 (7,1)	86	5 (5,8)	1,21 [0,39; 3,83]	1,23 [0,36; 4,20]
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Die Behandlung mit Entacapon führte in der Studie CSG zu einer signifikanten Zunahme an Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo.

Hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte die Behandlung mit Entacapon in der 24-wöchigen Studien PSG und NSG keine signifikante Zunahme gegenüber Patienten im Placebo-Arm.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

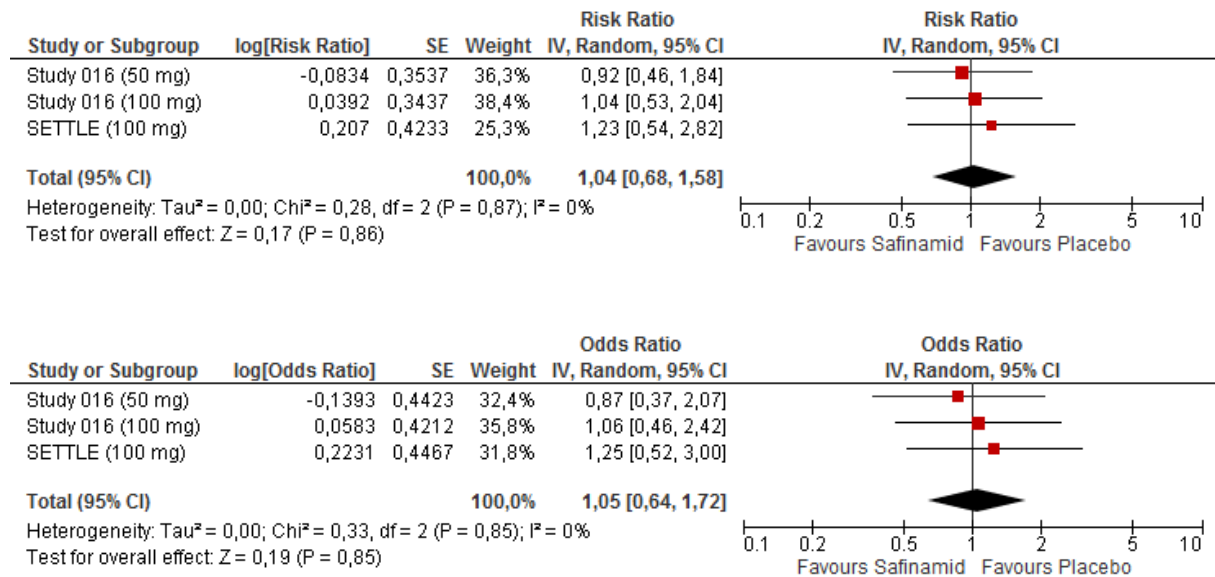


Abbildung 4-254: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,87$  (RR) und  $p=0,85$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,04; 95% KI [0,68; 1,58] und OR=1,05; 95% KI [0,64; 1,72]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

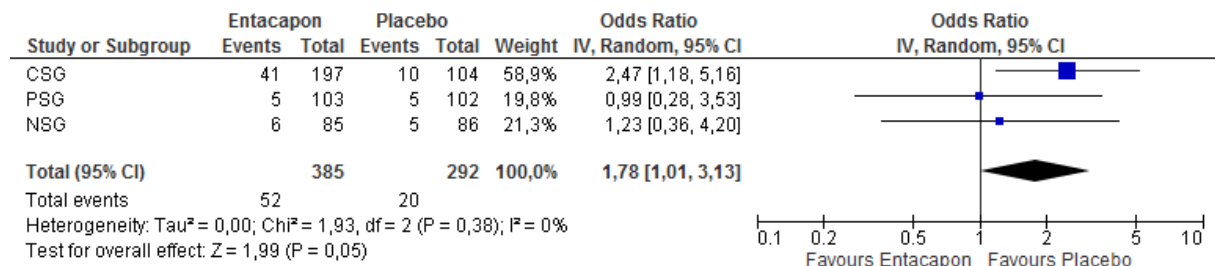
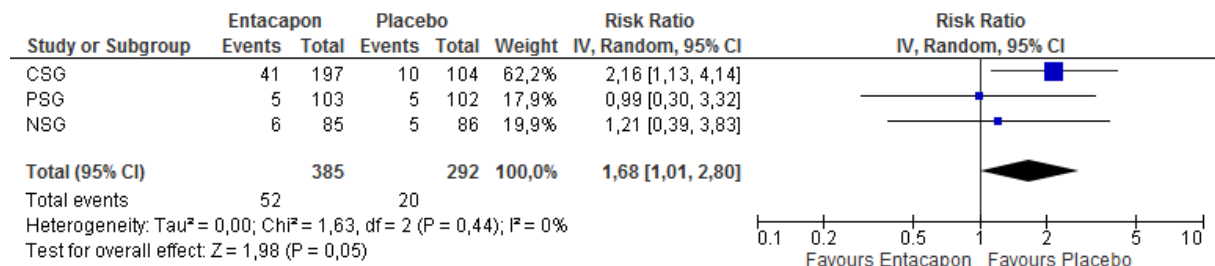


Abbildung 4-255: Meta-Analyse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fasste die drei 24-wöchigen Studien CSG, PSG und NSG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,44$  (RR) und  $p=0,38$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,68; 95% KI [1,01; 2,80] und OR=1,78; 95% KI [1,01; 3,13]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-371: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschte Ereignisse; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,04 [0,68; 1,58]	1,68 [1,01; 2,80]	0,62 [0,32; 1,20]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,05 [0,64; 1,72]	1,78 [1,01; 3,13]	0,59 [0,28; 1,25]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant geringeres Risiko der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.10 Abdominale Schmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

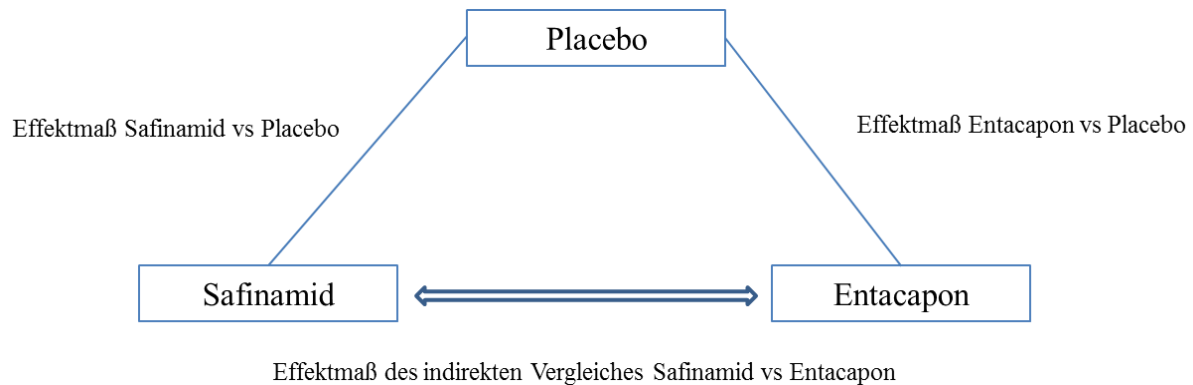
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-372: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG NSG UK-IESG			• • •	• • •

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



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

Tabelle 4-373: Operationalisierung von Endpunkt Abdominale Schmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Abdominale Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Abdominal Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Abdominale Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Abdominal Pain“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Abdominal Pain seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie basiert auf der Safety-Population.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Abdominale Schmerzen in der Publikation nicht berichtet
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Abdominale Schmerzen seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Abdominale Schmerzen Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-374: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abdominale Schmerzen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird in den Studie 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird in der Studie UK-IESG als niedrig bewertet, in den Studien CSG und NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien

waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den vier Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien NSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-375: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil		Placebo		Sildenafil vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>								
Studie 016	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	2,16 [0,57; 8,21]	2,44 [0,52; 11,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1410
<b>Sildenafil 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	1 (0,5)	1,59 [0,37; 6,83]	1,72 [0,30; 9,94]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4085
SETTLE	274	0 (0,0)	275	6 (2,2)	0,15 [0,02; 1,20]	0,14 [0,02; 1,18]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,0140*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Trotz signifikantem p-Wert in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Sildenafil (100 mg/Tag) zeigte das KI für RR und OR keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Sildenafil und Placebo beim Anteil an Patienten mit Abdominalen Schmerzen.



Der Anteil an Patienten mit Abdominalen Schmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen, jeweils unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-376: Ergebnisse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	11 (5,6)	104	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]	1,17 [0,40; 3,47]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	9 (10,6)	86	5 (5,8)	1,82 [0,64; 5,21]	1,92 [0,62; 5,98]
UK-IESG	115	6 (5,2)	57	3 (5,3)	0,99 [0,26; 3,82]	0,99 [0,24; 4,11]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Abdominale Schmerzen war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und NSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie UK-IESG war der Anteil an Patienten mit Abdominalen Schmerzen unter Entacapon und Placebo fast identisch.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

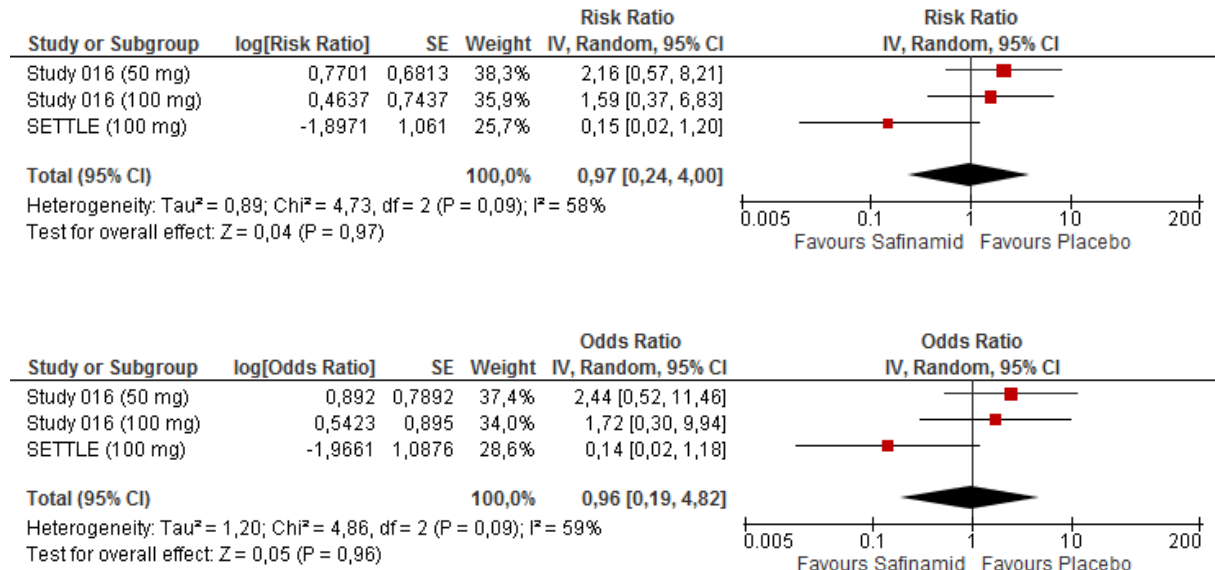


Abbildung 4-256: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abdominale Schmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,09$  (RR) und  $p=0,09$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen Studie 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und die SETTLE-Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Entacapon bewertet.

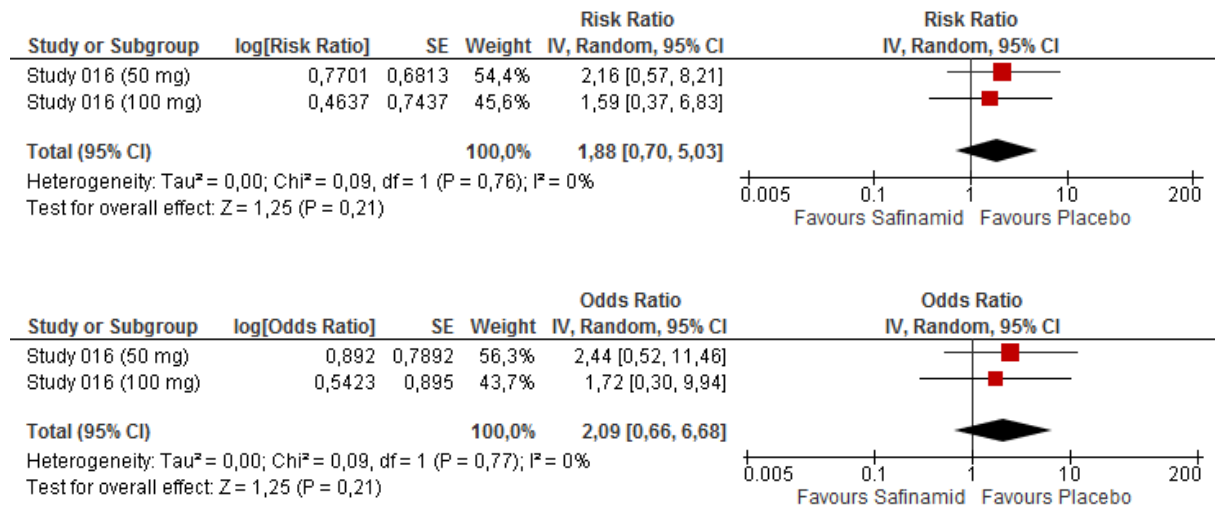


Abbildung 4-257: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Diese Meta-Analyse für den Endpunkt Abdominale Schmerzen fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,76$  (RR) und  $p=0,77$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo basierend auf der Studie 016 ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,88; 95% KI [0,70; 5,03] und OR=2,09; 95% KI [0,66; 6,68]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Abdominaler Schmerzen.

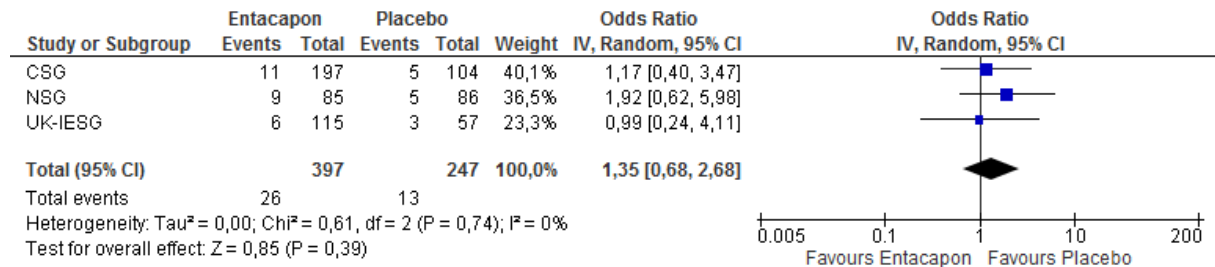
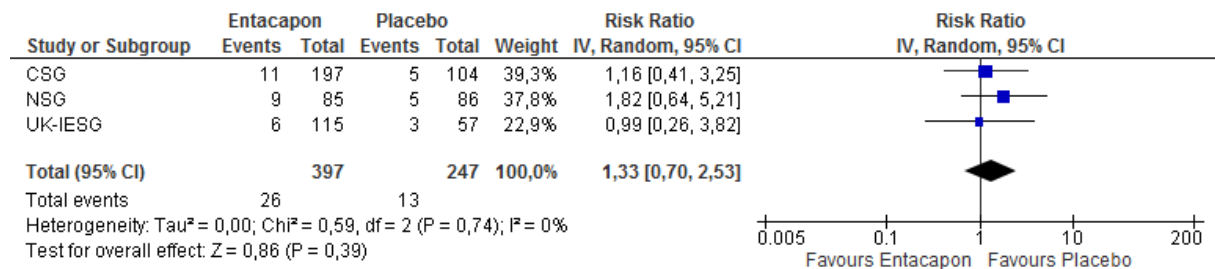


Abbildung 4-258: Meta-Analyse für Endpunkt Abdominale Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abdominale Schmerzen fasste die drei 24-wöchigen Studien CSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,74$  (RR) und  $p=0,74$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,33; 95% KI [0,70; 2,53] und OR=1,35; 95% KI [0,68; 2,68]). Somit gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Abdominaler Schmerzen.

## Indirekter Vergleich

Tabelle 4-377: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Abdominale Schmerzen; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>Basierend auf der Studie 016</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,88 [0,70; 5,03]	1,33 [0,70; 2,53]	1,41 [0,44; 4,58]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
2,09 [0,66; 6,68]	1,35 [0,68; 2,68]	1,55 [0,40; 5,97]
<b>Basierend auf der SETTLE-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,15 [0,02; 1,20]	1,33 [0,70; 2,53]	0,11 [0,01; 0,99]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,14 [0,02; 1,18]	1,35 [0,68; 2,68]	0,10 [0,01; 0,97]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für Studie 016 in der Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikante Zunahme des Risikos für Abdominale Schmerzen gegenüber Entacapon. Dagegen zeigte sich für die SETTLE-Studie bei der Behandlung mit Safinamid eine signifikante Verminderung des Risikos für Abdominale Schmerzen gegenüber Entacapon.

### 4.3.2.1.3.11 Diarrhoe – indirekte Vergleiche aus RCT

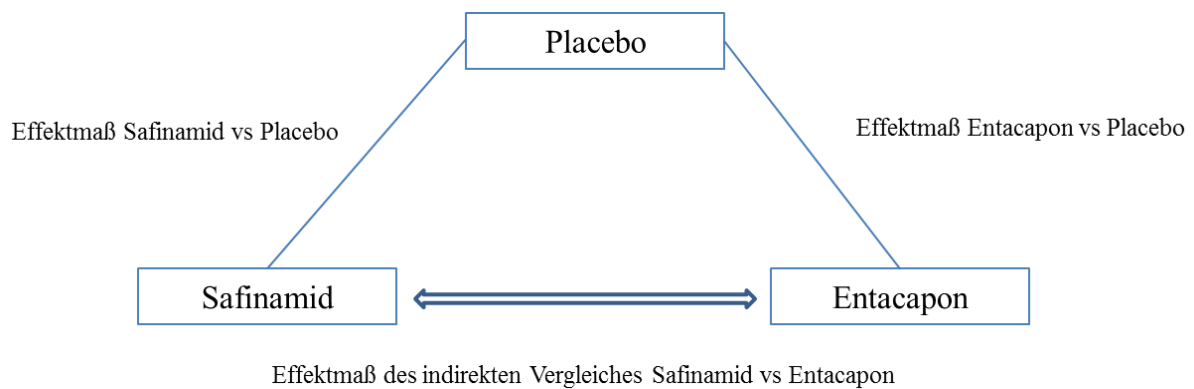
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-378: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG NSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-379: Operationalisierung von Endpunkt Diarrhoe

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Diarrhoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Diarrhea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Diarrhoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Diarrhea“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Diarrhoe seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Diarrhoe in der Publikation nicht berichtet
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Diarrhoe seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Diarrhoe. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-380: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Diarrhoe in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird in der Studie UK-IESG als niedrig bewertet, in den Studien CSG und NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den vier Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien NSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.



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

Tabelle 4-381: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,85 [0,27; 2,68]	0,85 [0,20; 3,54]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7214
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	0 (0,0)	222	4 (1,8)	0,31 [0,07; 1,34]	0,24 [0,04; 1,44]	-0,02 [-0,15; 0,11]	0,0332*
SETTLE	274	7 (2,6)	275	7 (2,5)	0,85 [0,27; 2,67]	0,85 [0,26; 2,76]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9931
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI für RR und OR keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Diarrhoe.

Der Anteil an Patienten mit Diarrhoe war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Diarrhoe unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-382: Ergebnisse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	16 (8,1)	104	4 (3,8)	2,11 [0,72; 6,15]	2,21 [0,72; 6,79]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	17 (20,0)	86	6 (7,0)	2,87 [1,19; 6,92]	3,33 [1,24; 8,93]
UK-IESG	115	13 (11,3)	57	2 (3,5)	3,22 [0,75; 13,80]	3,50 [0,76; 16,10]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Diarrhoe war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und UK-UESG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie NSG war der Anteil an Patienten mit Diarrhoe unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

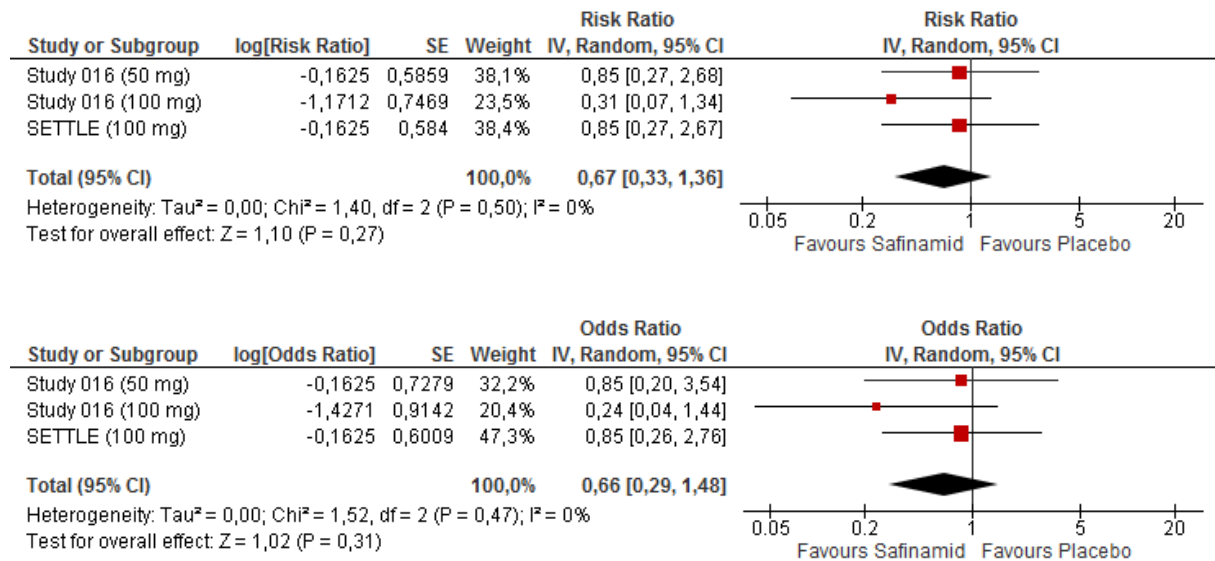


Abbildung 4-259: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Diarrhoe fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,50$  (RR) und  $p=0,47$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,67; 95% KI [0,33; 1,36] und OR=0,66; 95% KI [0,29; 1,48]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Diarrhoe.

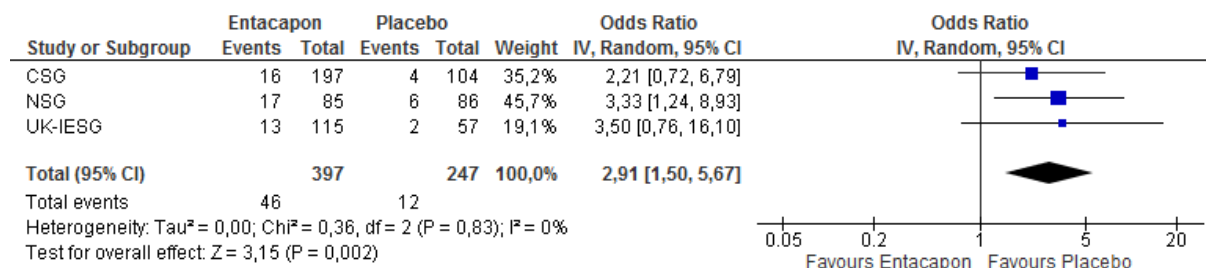
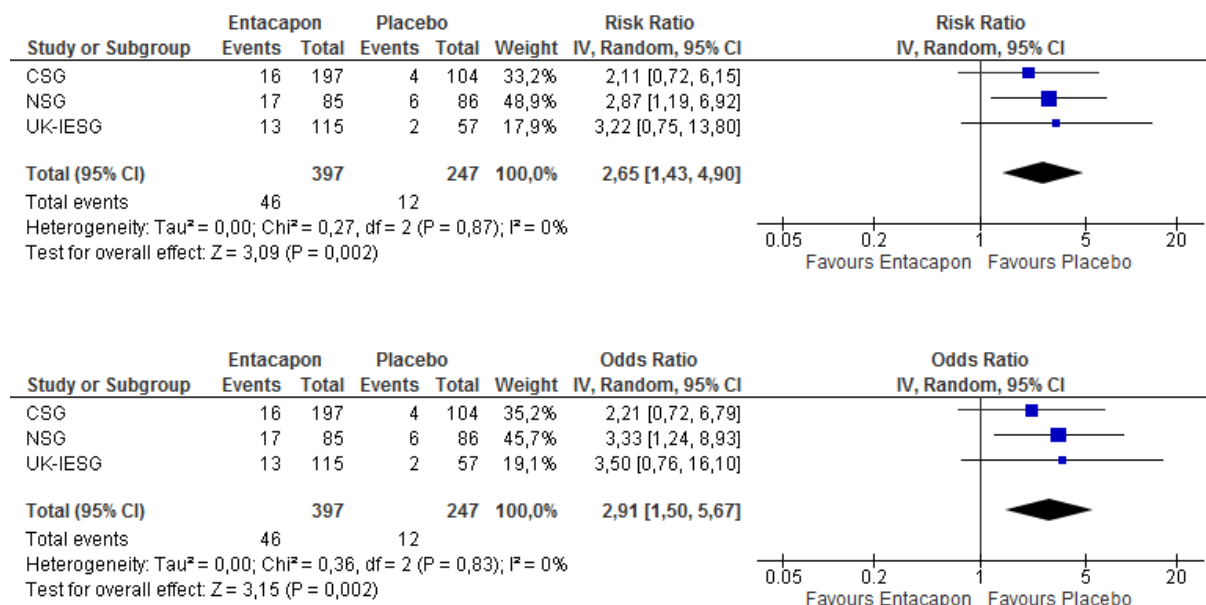


Abbildung 4-260: Meta-Analyse für Endpunkt Diarrhoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Diarrhoe fasste die drei 24-wöchigen Studien CSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,87 (RR) und p=0,83 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=2,65; 95% KI [1,43; 4,90] und OR=2,91 95% KI [1,50; 5,67]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Diarrhoe.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-383: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Diarrhoe; Sildenafil vs. Entacapon

Sildenafil vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Sildenafil vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,67 [0,33; 1,36]	2,65 [1,43; 4,90]	0,25 [0,10; 0,65]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,66 [0,29; 1,48]	2,91 [1,50; 5,67]	0,23 [0,08; 0,65]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil eine signifikante Abnahme des Risikos für Diarrhoe gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.12 Erbrechen – indirekte Vergleiche aus RCT

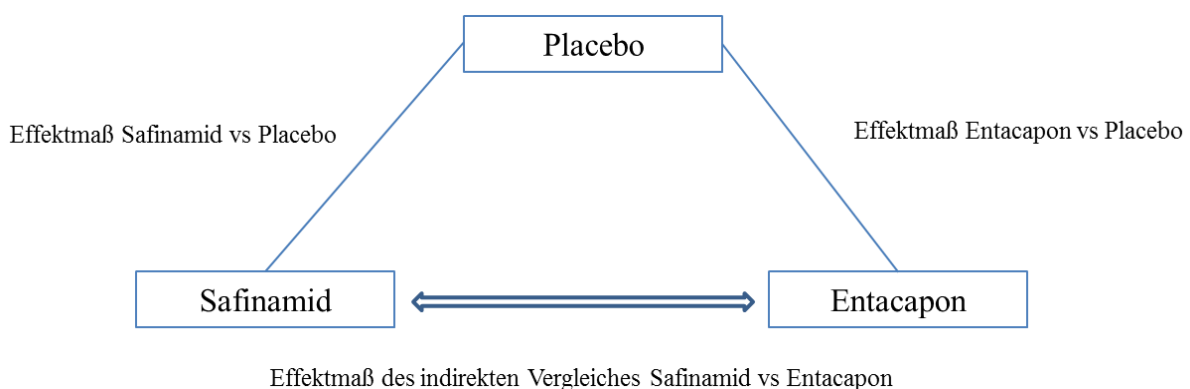
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-384: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
2	CSG PSG			• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-385: Operationalisierung von Endpunkt Erbrechen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Erbrechen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Vomiting“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Erbrechen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Vomiting“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Erbrechen seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Erbrechen. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Erbrechen in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Erbrechen in der Publikation nicht berichtet

*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 4-386: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Erbrechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird in den Studie 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird in der Studie PSG als niedrig bewertet, in der Studie CSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in beiden Studien CSG und PSG als niedrig eingeschätzt. Alle zwei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den zwei Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei der Studie PSG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-387: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	2 (0,9)	222	3 (1,4)	0,98 [0,26; 3,63]	0,92 [0,19; 4,43]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,8084
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	2 (0,9)	222	3 (1,4)	0,92 [0,24; 3,54]	0,91 [0,20; 4,19]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,7928
SETTLE	274	5 (1,8)	275	5 (1,8)	1,03 [0,29; 3,68]	1,04 [0,28; 3,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9942
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Erbrechen war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Dosierung signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Erbrechen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.



Tabelle 4-388: Ergebnisse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	8 (4,1)	104	1 (1,0)	4,22 [0,54; 33,31]	4,36 [0,54; 35,34]
PSG	103	5 (4,9)	102	0 (0,0)	10,89 [0,61; 194,50]	11,45 [0,62; 209,75]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

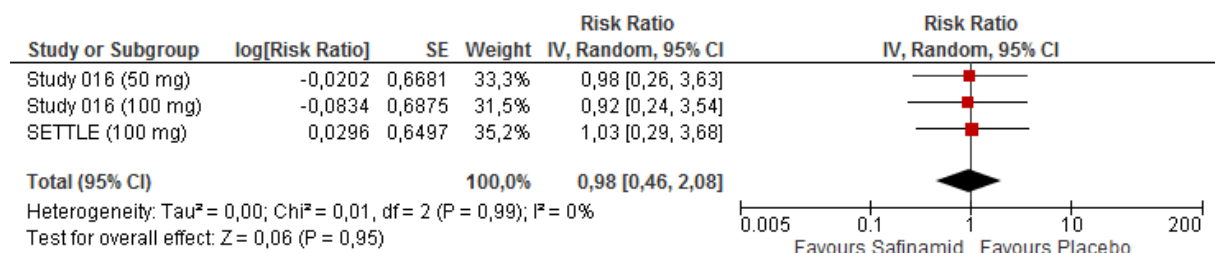
N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der Safety-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Erbrechen war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und PSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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



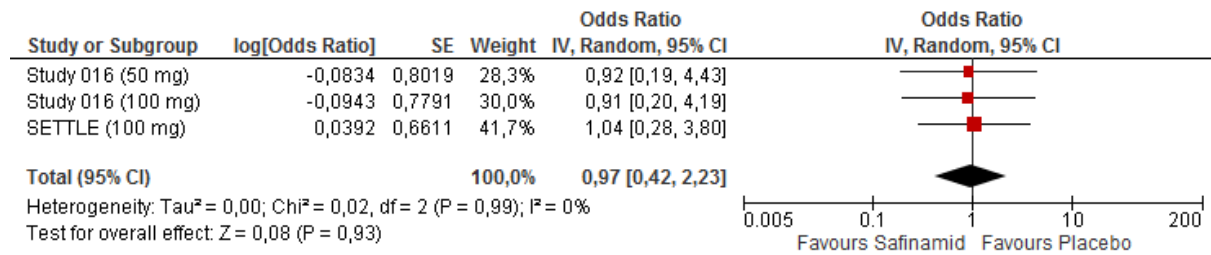


Abbildung 4-261: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Erbrechen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,99 (RR) und p=0,99 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,98; 95% KI [0,46; 2,08] und OR=0,97; 95% KI [0,42; 2,23]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Erbrechen.

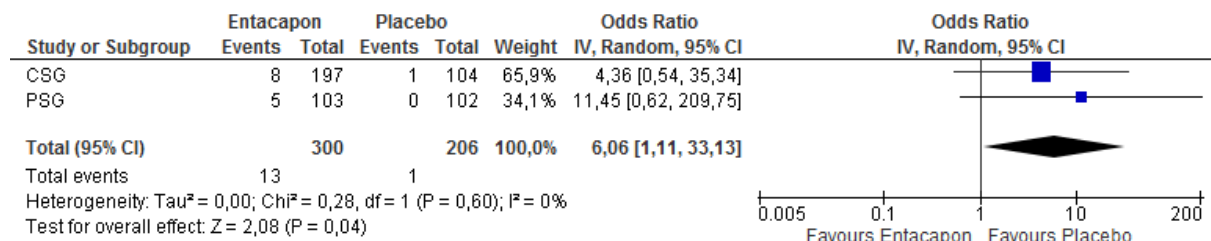
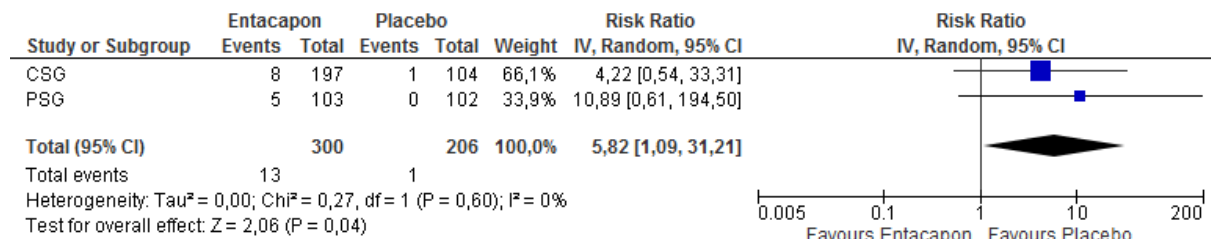


Abbildung 4-262: Meta-Analyse für Endpunkt Erbrechen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Erbrechen fasste die beiden 24-wöchigen Studien CSG und PSG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,60$  (RR) und  $p=0,60$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=5,82; 95% KI [1,09; 31,21] und OR=6,06; 95% KI [1,11; 33,13]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Erbrechen.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-389: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Erbrechen; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,98 [0,46; 2,08]	5,82 [1,09; 31,21]	0,17 [0,03; 1,06]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,97 [0,42; 2,23]	6,06 [1,11; 33,13]	0,16 [0,02; 1,06]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risikos für Erbrechen gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.13 Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

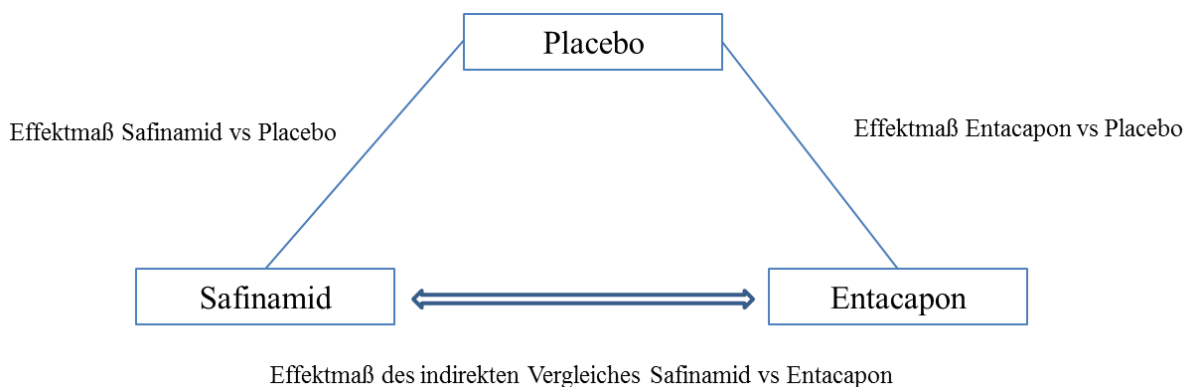
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-390: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
4	CSG PSG NSG UK-IESG			• • • •	• • • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-391: Operationalisierung von Endpunkt Übelkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Übelkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Nausea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Übelkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Nausea“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Übelkeit seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Übelkeit. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis abdominale Schmerzen. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Übelkeit Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-392: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Übelkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in den Studien CSG und NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle vier Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den vier Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG, NSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-393: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,25 [0,51; 3,02]	1,34 [0,46; 3,89]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,5920
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	8 (3,6)	222	6 (2,7)	1,17 [0,48; 2,84]	1,23 [0,40; 3,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,7235
SETTLE	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]	1,10 [0,52; 2,34]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8395
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Übelkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Doseierungen nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Übelkeit unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-394: Ergebnisse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	20 (10,2)	104	5 (4,8)	2,11 [0,82; 5,46]	2,24 [0,81; 6,15]
PSG	103	16 (15,5)	102	5 (4,9)	3,17 [1,21; 8,33]	3,57 [1,25; 10,15]
NSG	85	17 (20,0)	86	7 (8,1)	2,46 [1,07; 5,62]	2,82 [1,10; 7,21]
UK-IESG	115	17 (14,8)	57	5 (8,8)	1,69 [0,65; 4,34]	1,80 [0,63; 5,17]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Übelkeit war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und UK-UESG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In den Studien PSG und NSG war der Anteil an Patienten mit Übelkeit unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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



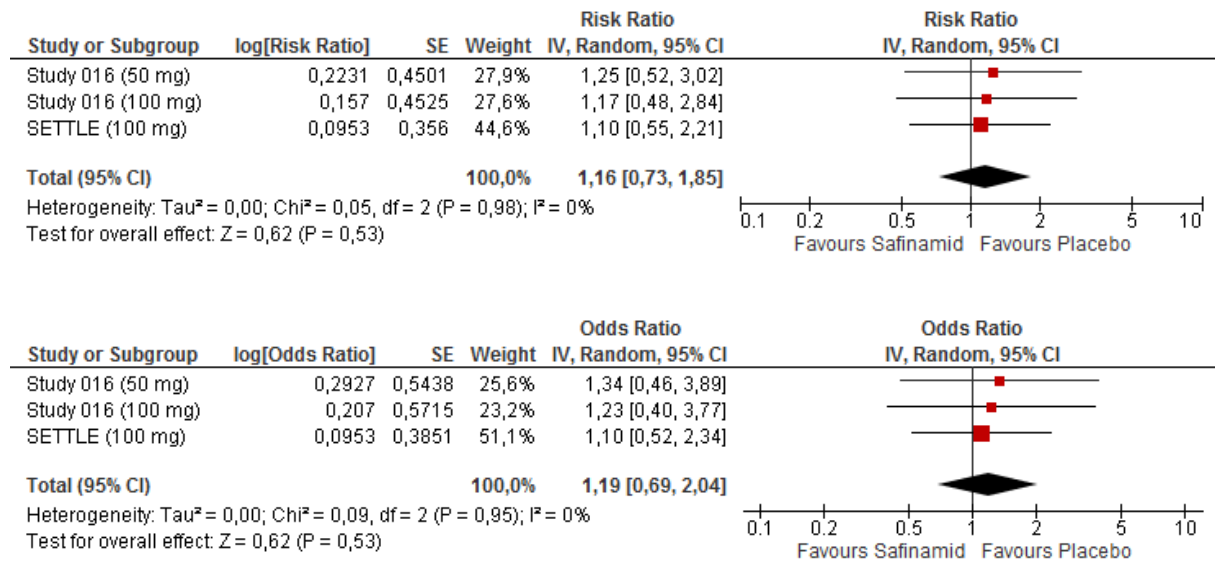


Abbildung 4-263: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Übelkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,98$  (RR) und  $p=0,95$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,16; 95% KI [0,73; 1,85] und OR=1,19; 95% KI [0,69; 2,04]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Übelkeit.

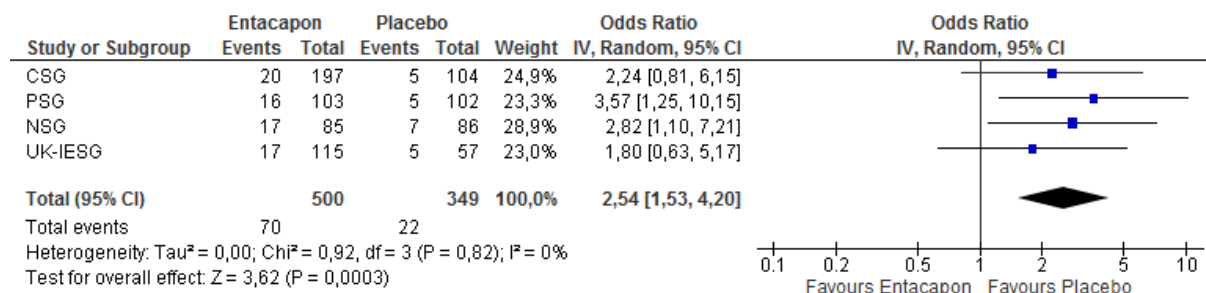
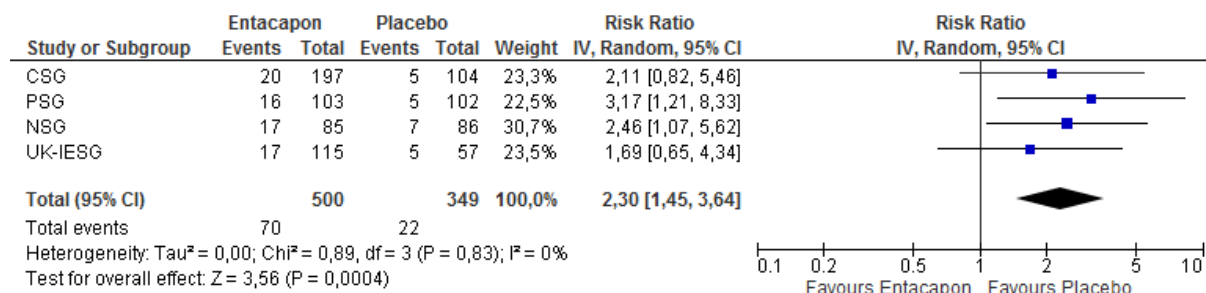


Abbildung 4-264: Meta-Analyse für Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Übelkeit fasste die vier 24-wöchigen Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,83 (RR) und p=0,82 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=2,30; 95% KI [1,45; 3,64] und OR=2,54; 95% KI [1,53; 4,20]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Übelkeit.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-395: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Übelkeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,16 [0,73; 1,85]	2,30 [1,45; 3,64]	0,50 [0,26; 0,97]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,19 [0,69; 2,04]	2,54 [1,53; 4,20]	0,47 [0,22; 0,98]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil ein signifikant vermindertes Risiko für Übelkeit gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.14 Obstipation – indirekte Vergleiche aus RCT

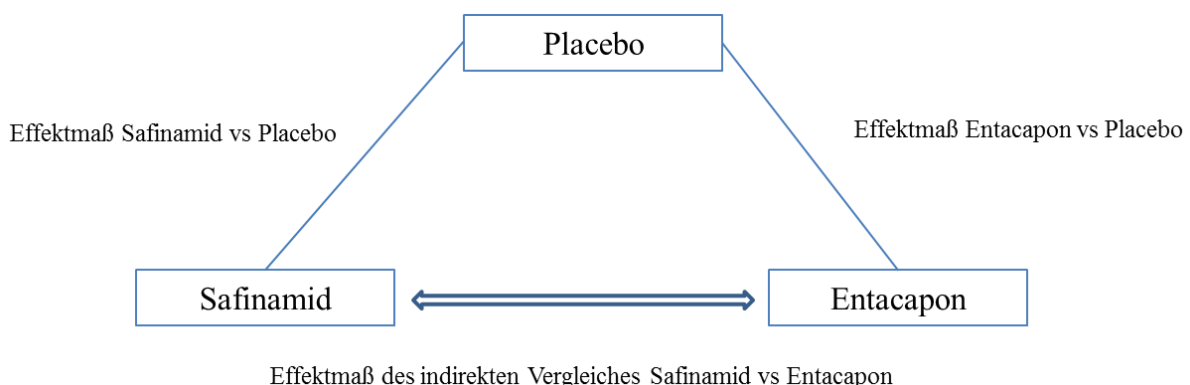
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-396: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	CSG PSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-397: Operationalisierung von Endpunkt Obstipation

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Obstipation“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Constipation“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Obstipation“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Gastrointestinal Disorders“, Preferred Term „Constipation“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Obstipation seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Obstipation. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Obstipation in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis abdominale Schmerzen Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-398: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Obstipation in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird für die Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in der Studie CSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den drei Studien als niedrig eingeschätzt. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den drei Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte zu nennen.

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

Tabelle 4-399: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,28 [0,50; 3,24]	1,35 [0,45; 4,02]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5360
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,23 [0,50; 3,03]	1,26 [0,42; 3,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5577
SETTLE	274	11 (4,0)	275	11 (4,0)	1,01 [0,43; 2,34]	1,00 [0,41; 2,43]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9952
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der ITT-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Obstipation war in der Studie 016 nach 24 Wochen in beiden Dosierungen nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Obstipation unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo

Tabelle 4-400: Ergebnisse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	11 (5,6)	104	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]	1,17 [0,40; 3,47]
PSG	103	14 (13,6)	102	5 (4,9)	2,77 [1,04; 7,42]	3,05 [1,06; 8,82]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	14 (12,2)	57	1 (1,8)	6,94 [0,94; 51,47]	7,76 [0,99; 60,59]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Obstipation war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und UK-UESG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie PSG war der Anteil an Patienten mit Obstipation unter Entacapon im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

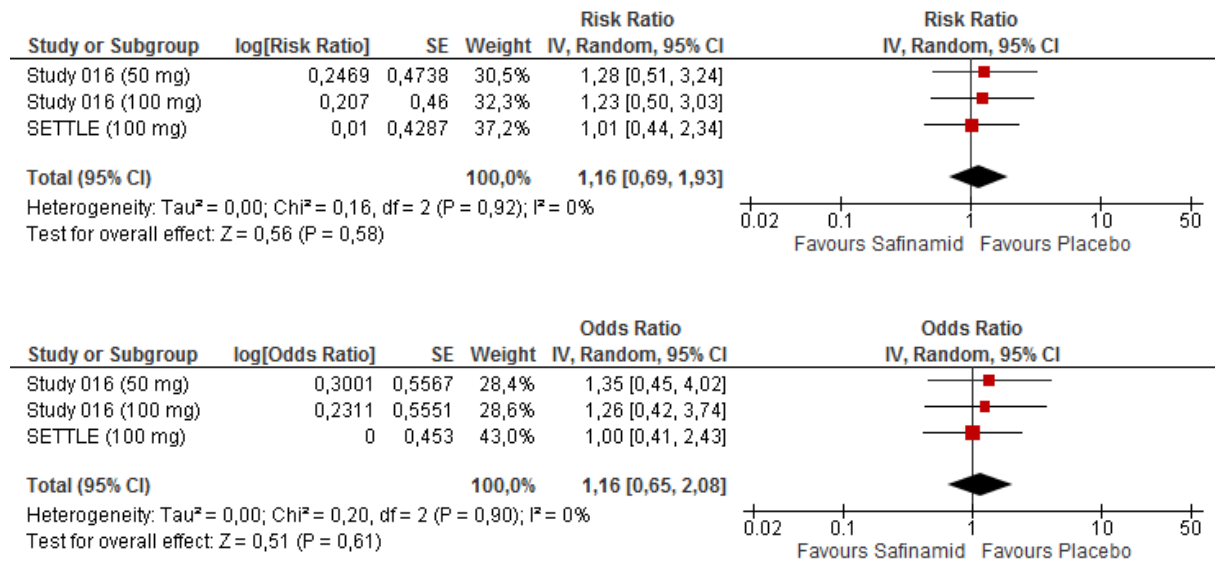


Abbildung 4-265: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Obstipation fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,92$  (RR) und  $p=0,90$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,16; 95% KI [0,69; 1,93] und OR=1,16; 95% KI [0,65; 2,08]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Obstipation.



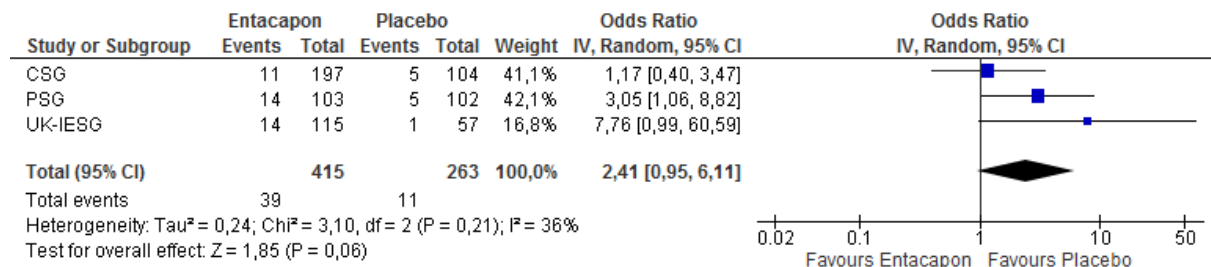
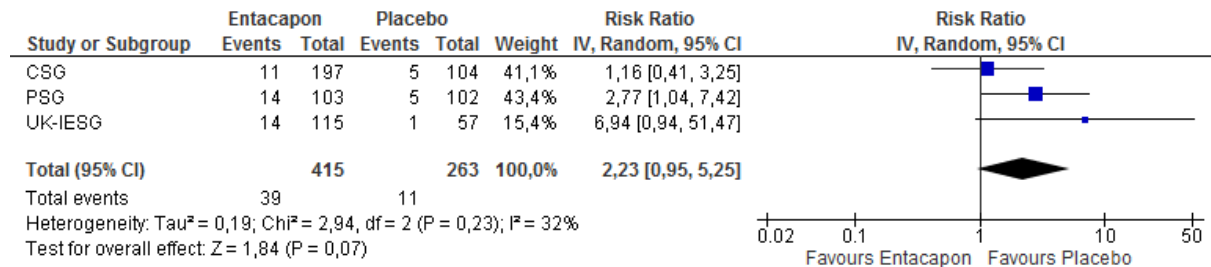


Abbildung 4-266: Meta-Analyse für Endpunkt Obstipation aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Obstipation fasste die drei 24-wöchigen Studien CSG, PSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,23 (RR) und p=0,21 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=2,23; 95% KI [0,95; 5,25] und OR=2,41; 95% KI [0,95; 6,11]). Somit gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Obstipation.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-401: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Obstipation; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,16 [0,69; 1,93]	2,23 [0,95; 5,25]	0,52 [0,19; 1,41]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,16 [0,65; 2,08]	2,41 [0,95; 6,11]	0,48 [0,16; 1,44]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Obstipation gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.15 Depression – indirekte Vergleiche aus RCT

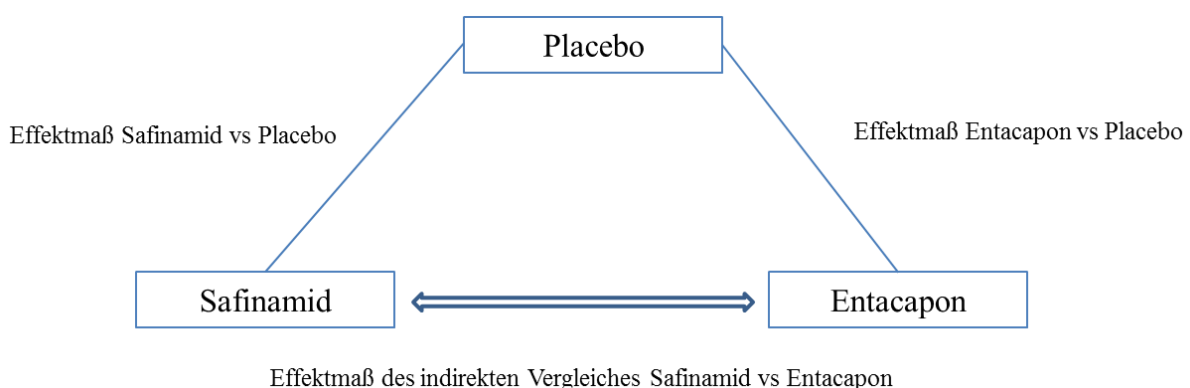
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-402: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	UK-IESG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-403: Operationalisierung von Endpunkt Depression

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Depression“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Depression“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Depression“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Depression“.
CSG	Kein unerwünschtes Ereignis Depression in der Publikation berichtet. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Kein unerwünschtes Ereignis Depression in der Publikation berichtet .
NSG	Unerwünschtes Ereignis Depression in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Depression. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-404: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Depression in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird in der Studie UK-IESG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. Die Studie war doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-405: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	2 (0,9)	222	12 (5,4)	0,43 [0,18; 1,03]	0,34 [0,12; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,0052*
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	4 (1,8)	222	12 (5,4)	0,49 [0,21; 1,14]	0,41 [0,15; 1,12]	-0,04 [-0,07; -0,00]	0,0244*
SETTLE	274	4 (1,5)	275	3 (1,1)	1,25 [0,31; 5,15]	1,26 [0,30; 5,39]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,6949
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Depression.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Depression unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo

Tabelle 4-406: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	8 (7,0)	57	4 (7,0)	0,99 [0,31; 3,15]	0,99 [0,29; 3,44]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Depression war unter Entacapon und Placebo in der Studie UK-UESG nach 24 Wochen gleich hoch.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

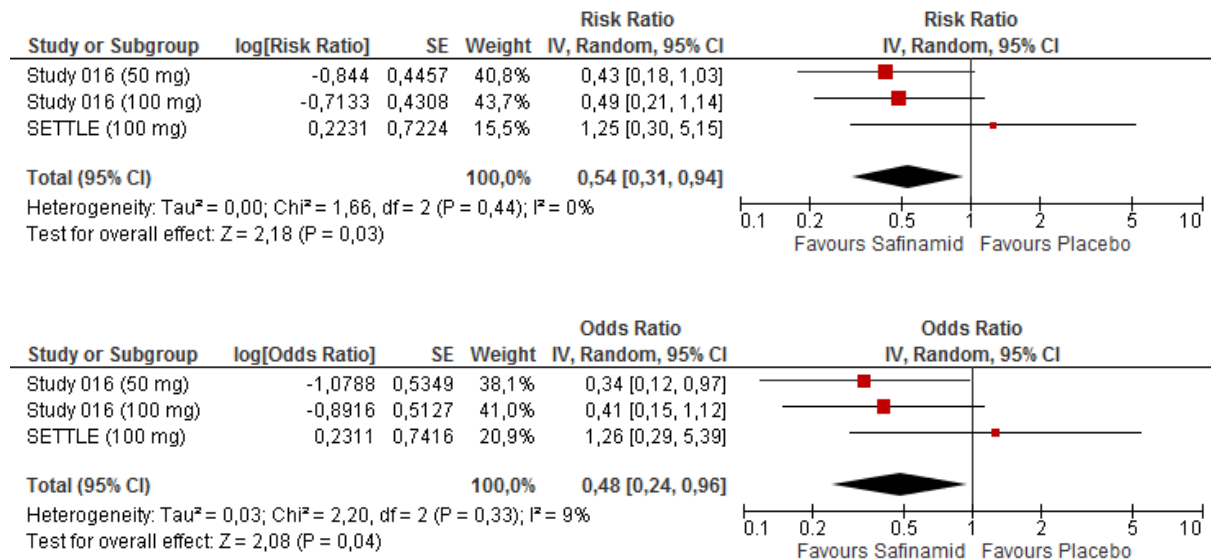


Abbildung 4-267: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Depression fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,44$  (RR) und  $p=0,33$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,54; 95% KI [0,31; 0,94] und OR=0,48; 95% KI [0,24; 0,96]). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Depression.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Depression lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (UK-IESG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die UK-IESG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-407: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Depression; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,54 [0,31; 0,94]	0,99 [0,31; 3,15]	0,55 [0,15; 1,97]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,48 [0,24; 0,96]	0,99 [0,29; 3,44]	0,49 [0,12; 2,02]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Depression gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.16 Halluzinationen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

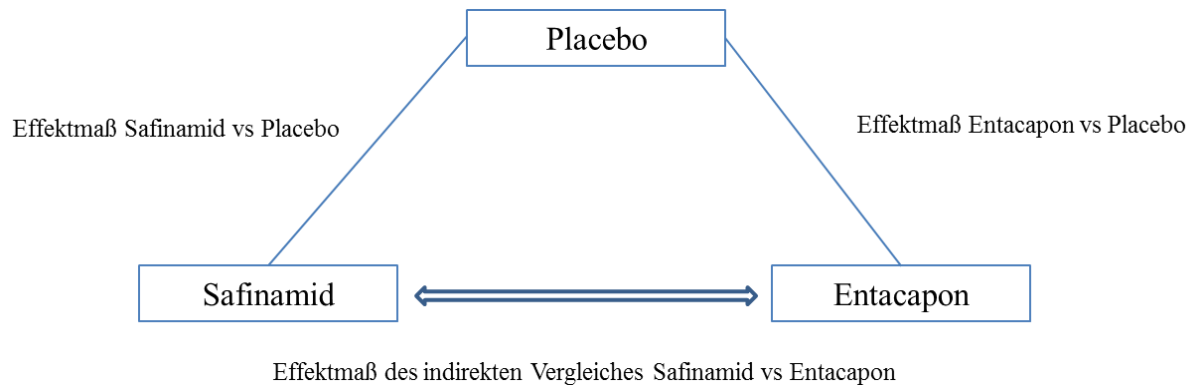
*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-408: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
4	CSG PSG NSG UK-IESG			• • • •	• • • •

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*





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

Tabelle 4-409: Operationalisierung von Endpunkt Halluzinationen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Halluzinationen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Hallucination“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Halluzinationen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Hallucination“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Halluzinationen seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Halluzinationen. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Halluzinationen seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Halluzinationen Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-410: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Halluzinationen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in den Studien CSG und NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft.

Alle vier Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den vier Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG, NSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-411: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	4 (1,8)	222	4 (1,8)	0,89 [0,26; 2,99]	0,90 [0,23; 3,55]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9578
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,87 [0,28; 2,69]	0,84 [0,23; 3,06]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7107
SETTLE	274	6 (2,2)	275	6 (2,2)	1,02 [0,33; 3,19]	1,02 [0,32; 3,28]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9926
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Halluzinationen war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Halluzinationen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-412: Ergebnisse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	7 (3,6)	104	4 (3,8)	0,92 [0,28; 3,08]	0,92 [0,26; 3,22]
PSG	103	10 (9,7)	102	4 (3,9)	2,48 [0,80; 7,64]	2,63 [0,80; 8,69]
NSG	85	1 (1,2)	86	5 (5,8)	0,20 [0,02; 1,70]	0,19 [0,02; 1,69]
UK-IESG	115	6 (5,2)	57	3 (5,3)	0,99 [0,26; 3,82]	0,99 [0,24; 4,11]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Halluzinationen war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien CSG und NSG nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

Nach 24 Wochen war in der Studie PSG der Anteil an Patienten mit Halluzinationen unter Entacapon im Vergleich zu Placebo nicht-signifikant höher und in der Studie UK-IESG nahezu gleich hoch für Entacapon und Placebo.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

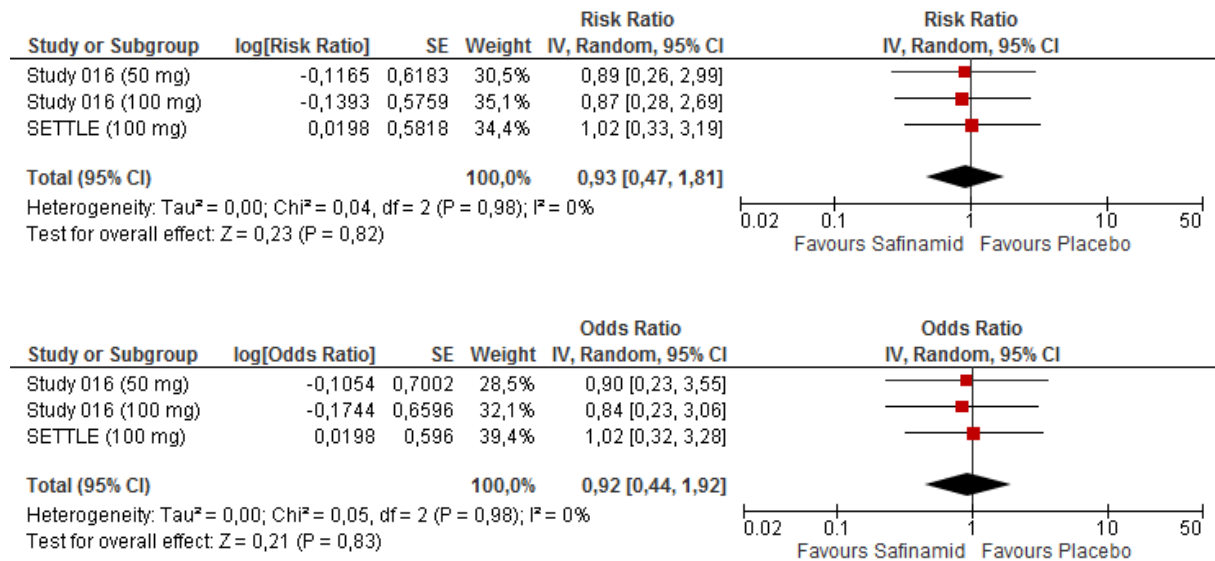


Abbildung 4-268: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Halluzinationen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,98$  (RR) und  $p=0,98$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,93; 95% KI [0,47; 1,81] und OR=0,92; 95% KI [0,44; 1,92]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Halluzinationen.

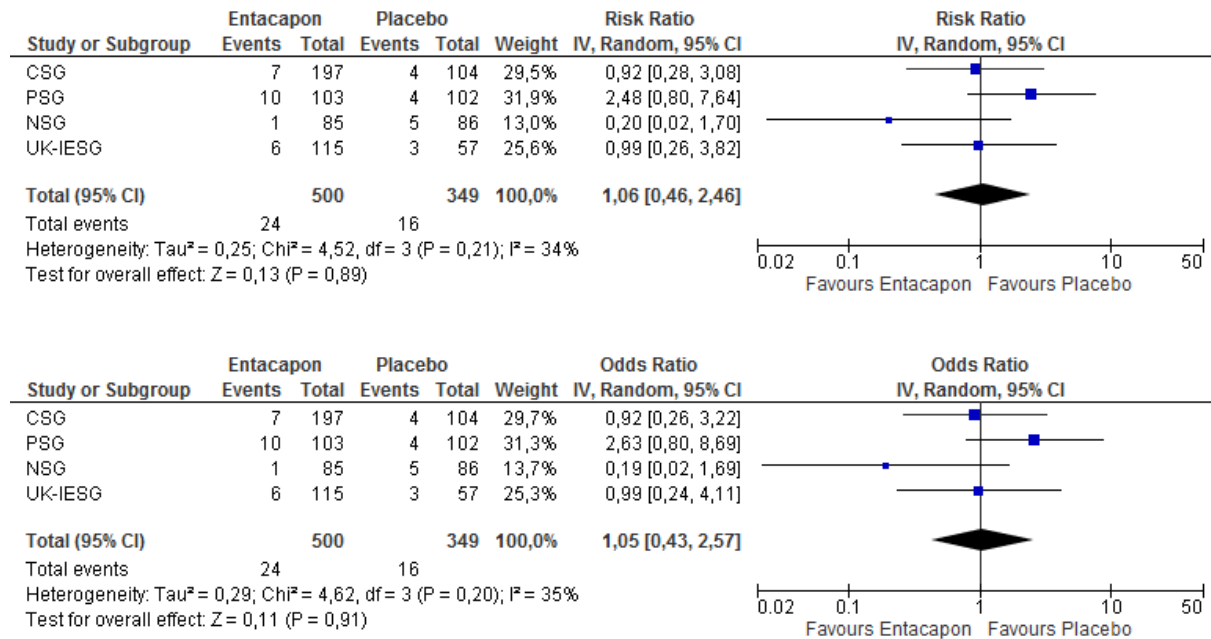


Abbildung 4-269: Meta-Analyse für Endpunkt Halluzinationen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Halluzinationen fasste die vier 24-wöchigen Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,21 (RR) und p=0,20 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,06; 95% KI [0,46; 2,46] und OR=1,05; 95% KI [0,43; 2,57]). Somit gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Halluzinationen.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-413: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Halluzinationen; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,93 [0,47; 1,81]	1,06 [0,46; 2,46]	0,88 [0,30; 2,57]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,92 [0,44; 1,92]	1,05 [0,43; 2,57]	0,88 [0,28; 2,79]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Halluzination gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.17 Schlaflosigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

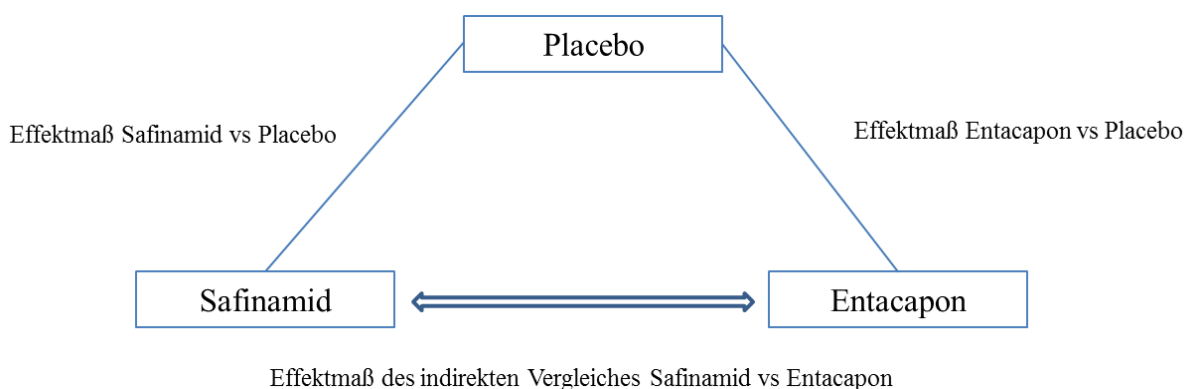
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-414: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
2	CSG NSG			• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-415: Operationalisierung von Endpunkt Schlaflosigkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schlaflosigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Insomnia“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schlaflosigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Psychiatric Disorders“, Preferred Term „Insomnia“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schlaflosigkeit seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Schlaflosigkeit in der Publikation nicht berichtet .
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schlaflosigkeit seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Schlaflosigkeit in der Publikation nicht berichtet

*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 4-416: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflosigkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird in den Studien CSG und NSG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie CSG als niedrig, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Beide Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in beiden Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei der Studie UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte zu nennen.

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

Tabelle 4-417: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	3 (1,3)	222	6 (2,7)	0,55 [0,17; 1,79]	0,43 [0,09; 2,03]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2069
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,10 [0,45; 2,73]	1,11 [0,37; 3,37]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9050
SETTLE	274	10 (3,6)	275	5 (1,8)	1,96 [0,66; 5,78]	2,01 [0,66; 6,13]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1881
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der ITT-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Schlaflosigkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der Dosierung mit 50mg/Tag nicht signifikant geringer als bei Placebo.

Trotz signifikantem p-Wert in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Schlaflosigkeit

Tabelle 4-418: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	7 (3,6)	104	2 (1,9)	1,85 [0,39; 8,74]	1,88 [0,38; 9,21]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	6 (7,1)	86	8 (9,3)	0,76 [0,27; 2,09]	0,74 [0,25; 2,23]
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der Safety-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Schlaflosigkeit war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie CSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie NSG war der Anteil an Patienten mit Schlaflosigkeit unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

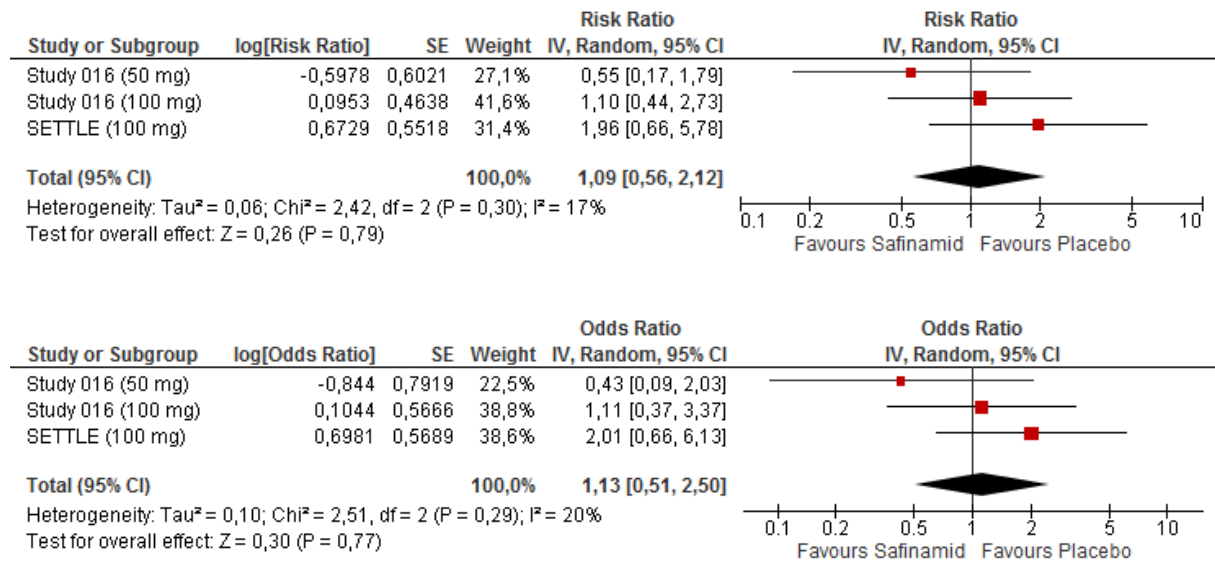


Abbildung 4-270: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schlaflosigkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,30$  (RR) und  $p=0,29$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,09; 95% KI [0,56; 2,12] und OR=1,13; 95% KI [0,51; 2,50]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schlaflosigkeit.

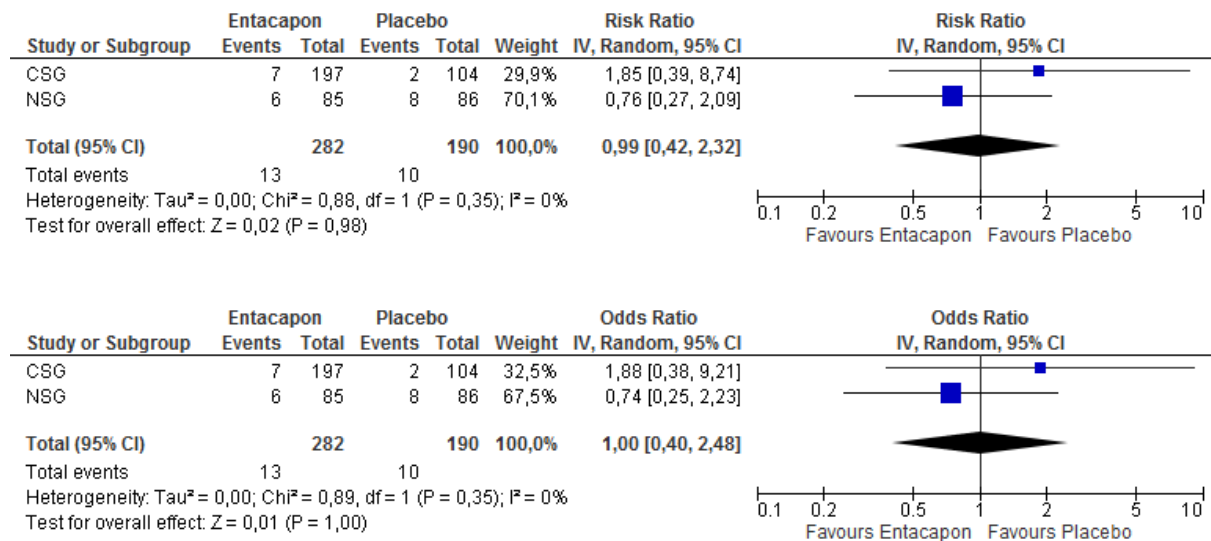


Abbildung 4-271: Meta-Analyse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schlaflosigkeit fasste die zwei 24-wöchigen Studien CSG und NSG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,35 (RR) und p=0,35 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,99; 95% KI [0,42; 2,32] und OR=1,00; 95% KI [0,40; 2,48]). Somit gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Schlaflosigkeit.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-419: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schlaflosigkeit; Sildenafil vs. Entacapon

Sildenafil vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Sildenafil vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,09 [0,56; 2,12]	0,99 [0,42; 2,32]	1,10 [0,37; 3,24]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,13 [0,51; 2,50]	1,00 [0,40; 2,48]	1,13 [0,34; 3,78]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Schlaflosigkeit gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.18 Benommenheit – indirekte Vergleiche aus RCT

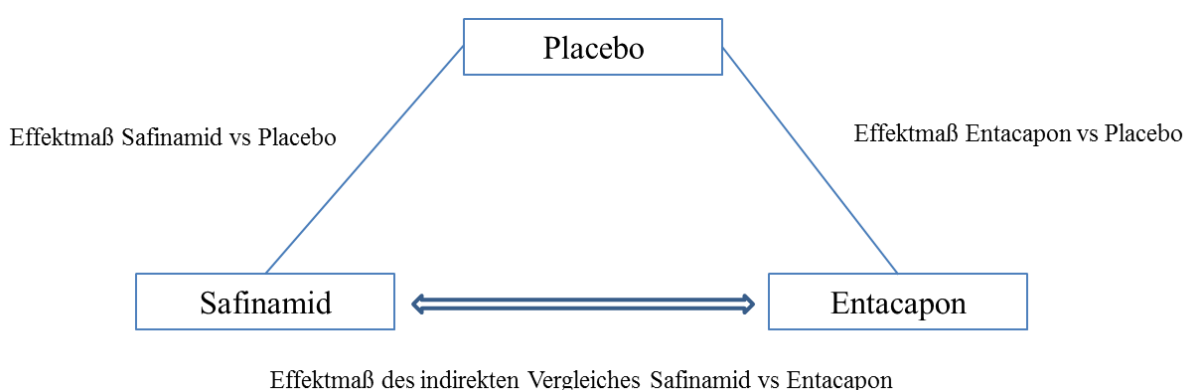
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-420: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	PSG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-421: Operationalisierung von Endpunkt Benommenheit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Benommenheit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Somnolence“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Benommenheit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Somnolence“.
CSG	Unerwünschtes Ereignis Benommenheit in der Publikation nicht berichtet
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Benommenheit. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Benommenheit in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Benommenheit in der Publikation nicht berichtet

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 4-422: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Benommenheit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird für die Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird in der Studie PSG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. Die Studie war doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-423: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil		Placebo		Sildenafil vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,14 [0,43; 3,08]	1,21 [0,37; 3,93]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5360
<b>Sildenafil 100 mg</b>								
Studie 016	224	5 (2,2)	222	5 (2,3)	1,01 [0,36; 2,88]	1,04 [0,31; 3,42]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9506
SETTLE	274	10 (3,6)	275	8 (2,9)	1,20 [0,44; 3,29]	1,21 [0,42; 3,47]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6227
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population.								



ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE

Der Anteil an Patienten mit Benommenheit war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der Dosierung 50 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Benommenheit unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-424: Ergebnisse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	5 (4,9)	102	0 (0,0)	10,89 [0,61; 194,50]	11,45 [0,62; 209,75]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Benommenheit war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie PSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

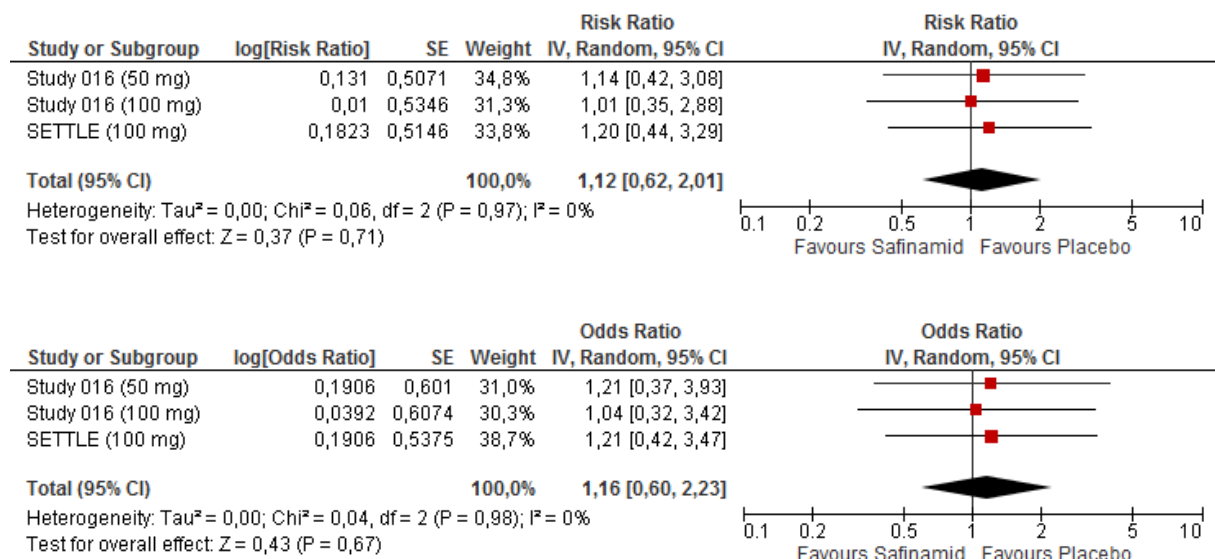


Abbildung 4-272: Meta-Analyse für Endpunkt Benommenheit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Benommenheit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,97$  (RR) und  $p=0,98$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,12; 95% KI [0,62; 2,01] und OR=1,16; 95% KI [0,60; 2,23]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Benommenheit.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Benommenheit lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (PSG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die PSG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-425: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Benommenheit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,12 [0,62; 2,01]	10,89 [0,61; 194,50]	0,10 [0,01; 1,95]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,16 [0,60; 2,23]	11,45 [0,62; 209,75]	0,10 [0,01; 2,00]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Benommenheit gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.19 Dyskinesie – indirekte Vergleiche aus RCT

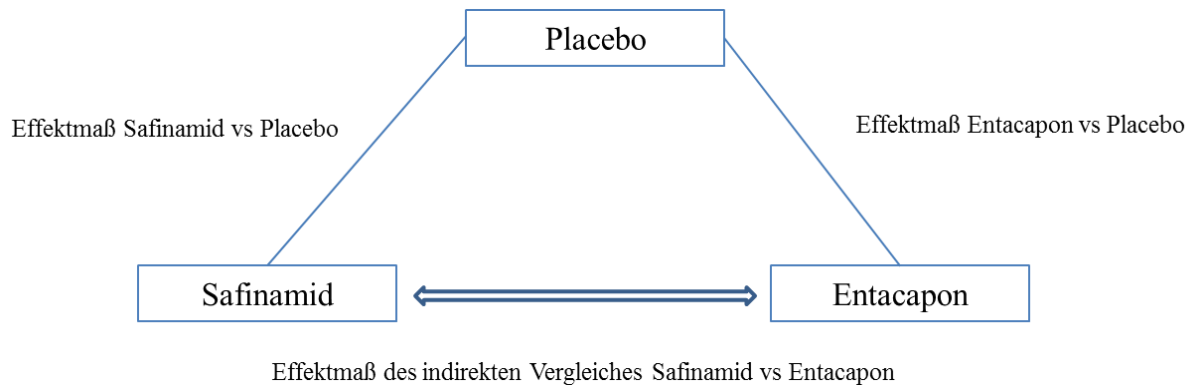
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

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

Tabelle 4-426: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
4	CSG PSG NSG UK-IESG			• • • •	• • • •

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



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

Tabelle 4-427: Operationalisierung von Endpunkt Dyskinesie

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyskinesie“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dyskinesia“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyskinesie“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dyskinesia“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Dyskinesie/ Hyperkinesie seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Dyskinesia. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Dyskinesie (in der Publikation berichtet als verschlechterte Dyskinesie, sowie Hyperkinesie) seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Dyskinesie. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-428: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyskinesie in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in den Studien CSG und NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG, PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft.

Alle vier Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den vier Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei den Studien PSG, NSG und UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-429: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	47 (21,1)	222	28 (12,6)	1,24 [0,87; 1,77]	1,75 [0,99; 3,11]	0,08 [0,02; 0,15]	0,0156*
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	41 (18,3)	222	28 (12,6)	1,31 [0,91; 1,89]	1,46 [0,81; 2,63]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,1815
SETTLE	274	40 (14,6)	275	15 (5,5)	2,55 [1,44; 4,52]	2,90 [1,54; 5,49]	0,09 [0,04; 0,14]	0,0003*
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Trotz signifikantem p-Wert in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) und in der SETTLE-Studie (24 Wochen) unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) zeigte das KI keinen maßgeblichen Unterschied zwischen Safinamid und Placebo beim Anteil an Patienten mit Dyskinesie.

Der Anteil an Patienten mit Dyskinesie war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-430: Ergebnisse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	67 (34,0)	104	27 (26,0)	1,31 [0,90; 1,91]	1,47 [0,87; 2,49]
PSG	103	55 (53,4)	102	33 (32,4)	1,65 [1,18; 2,30]	2,40 [1,36; 4,23]
NSG	85	15 (17,6)	86	4 (4,7)	3,79 [1,31; 10,97]	4,39 [1,39; 13,85]
UK-IESG	115	35 (30,4)	57	7 (12,3)	2,48 [1,17; 5,23]	3,13 [1,29; 7,57]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Dyskinesie war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie CSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In den Studien PSG, NSG und UK-IESG war der Anteil an Patienten mit Dyskinesie unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

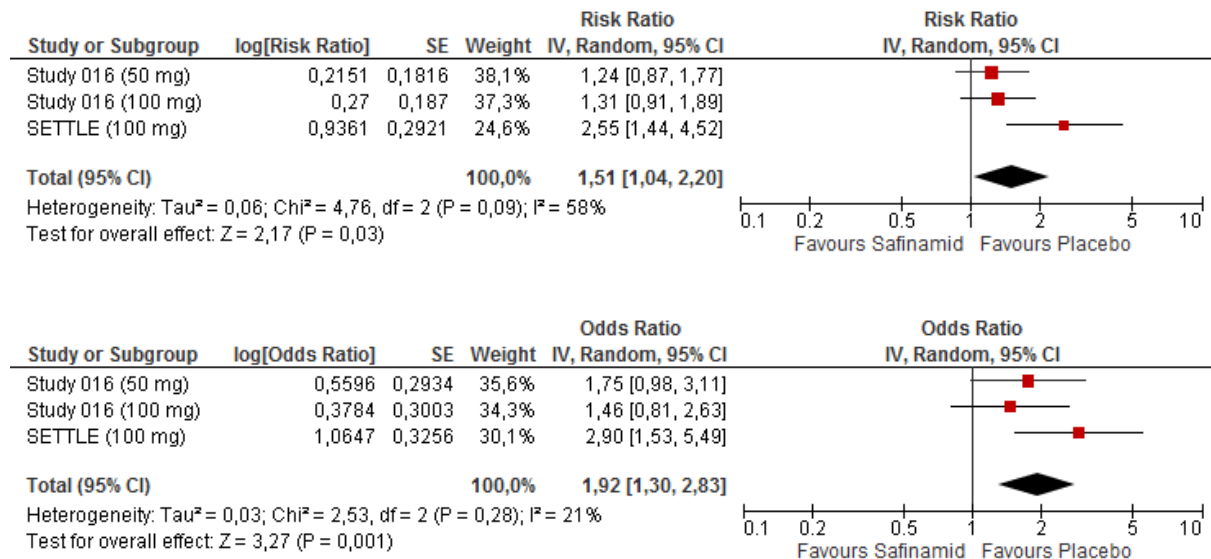


Abbildung 4-273: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyskinesie fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,09$  (RR) und  $p=0,28$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als beträchtlich und für OR als unbedeutend eingestuft. Das Ergebnis der Meta-Analyse des RR wurde nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen Studie 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und die SETTLE-Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Entacapon bewertet. Für OR wurde das Ergebnis dieser Meta-Analyse für den indirekten Vergleich verwendet.

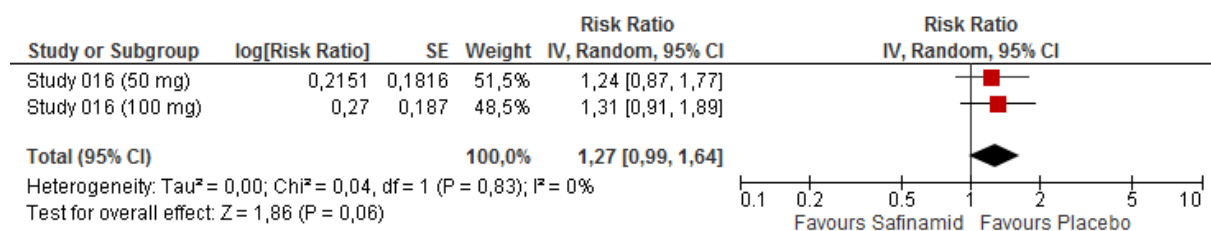


Abbildung 4-274: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Untersuchung der Heterogenität erzielte einen p-Wert von  $p=0,83$  und wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,27 95% KI [0,99; 1,64] und OR=1,92; 95% KI [1,30; 2,83]). Dadurch ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Dyskinesie.



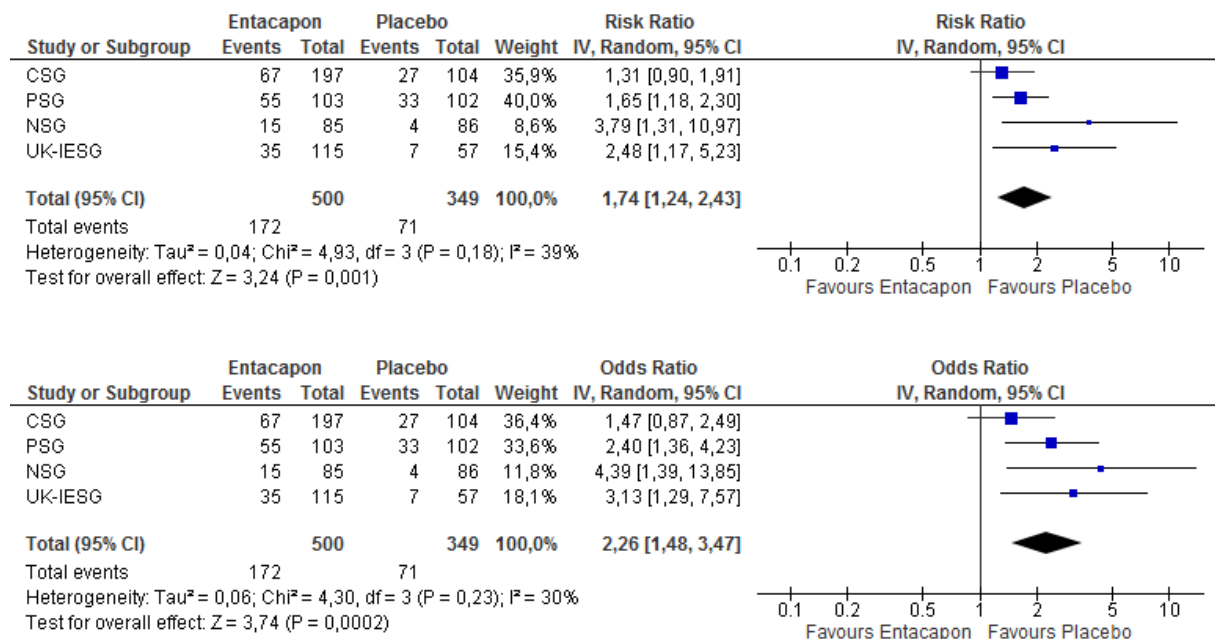


Abbildung 4-275: Meta-Analyse für Endpunkt Dyskinesie aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyskinesie fasste die vier 24-wöchigen Studien CSG, PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,18$  (RR) und  $p=0,23$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis der Meta-Analyse des RR nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Safinamid untersucht. Für OR wurde das Ergebnis der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich verwendet.

**Indirekter Vergleich**

Tabelle 4-431: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Dyskinesie; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>Basierend auf den Studien 016 und CSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,27 [0,99; 1,64]	1,31 [0,90; 1,91]	0,97 [0,62; 1,53]
<b>Basierend auf den Studien SETTLE und CSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
2,55 [1,44; 4,52]	1,31 [0,90; 1,91]	1,95 [0,98; 3,86]
<b>Basierend auf den Studien 016 und PSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,27 [0,99; 1,64]	1,65 [1,18; 2,30]	0,77 [0,51; 1,17]
<b>Basierend auf den Studien SETTLE und PSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
2,55 [1,44; 4,52]	1,65 [1,18; 2,30]	1,55 [0,80; 3,00]
<b>Basierend auf den Studien 016 und NSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,27 [0,99; 1,64]	3,79 [1,31; 10,97]	0,34 [0,11; 1,00]
<b>Basierend auf den Studien SETTLE und NSG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
2,55 [1,44; 4,52]	3,79 [1,31; 10,97]	0,67 [0,20; 2,25]
<b>Basierend auf den Studien 016 und UK-IESG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,27 [0,99; 1,64]	2,48 [1,17; 5,23]	0,51 [0,23; 1,13]
<b>Basierend auf den Studien SETTLE und UK-IESG</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
2,55 [1,44; 4,52]	2,48 [1,17; 5,23]	1,03 [0,40; 2,63]
<b>Basierend auf Meta-Analysen</b>		
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,92 [1,30; 2,83]	2,26 [1,48; 3,47]	0,85 [0,48; 1,52]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für Safinamid eine nicht-signifikante Abnahme des Risikos für Dyskinesie gegenüber Entacapon in den Studien PSG,

NSG und UK-IESG. Dagegen zeigte sich für Sildenafil gegenüber der Behandlung mit Entacapon in der CSG-Studie eine nicht-signifikante Zunahme des Risikos für Dyskinesie.

#### 4.3.2.1.3.20 Schwindel – indirekte Vergleiche aus RCT

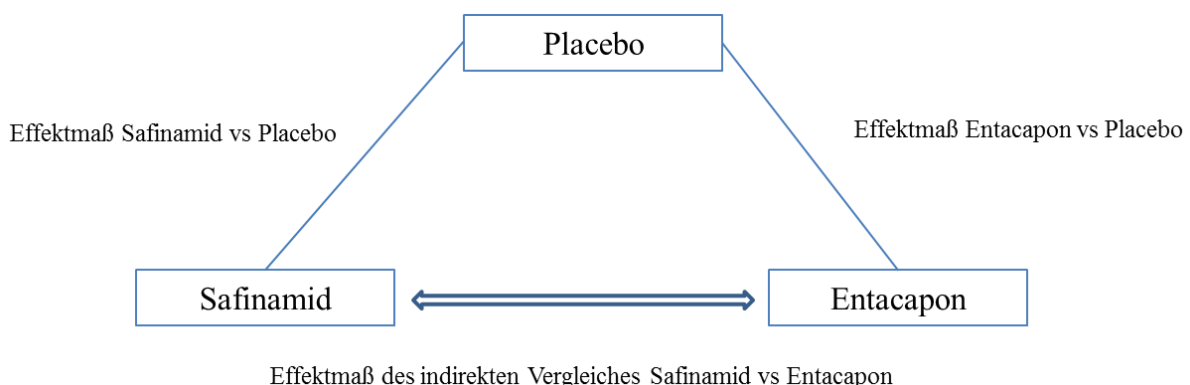
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-432: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
3	PSG NSG UK-IESG			• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-433: Operationalisierung von Endpunkt Schwindel

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schwindel“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dizziness“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schwindel“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Dizziness“.
CSG	Kein unerwünschtes Ereignis Schwindel in der Publikation berichtet Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schwindel. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schwindel seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schwindel. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-434: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwindel in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in der Studie NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der drei Studien auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-435: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,16 [0,46; 2,90]	1,16 [0,38; 3,55]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,7771
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	6 (2,7)	0,72 [0,25; 2,05]	0,67 [0,20; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,3206
SETTLE	274	7 (2,6)	275	8 (2,9)	0,88 [0,30; 2,58]	0,87 [0,29; 2,65]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,8009
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Schwindel war in der Studie 016 nach 24 Wochen in der 50mg/Tag Dosierung nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo. In Studie 016 mit 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Schwindel unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-436: Ergebnisse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	24 (23,3)	102	14 (13,7)	1,7 [0,93; 3,09]	1,91 [0,92; 3,95]
NSG	85	8 (9,4)	86	4 (4,7)	2,02 [0,63; 6,47]	2,13 [0,62; 7,36]
UK-IESG	115	13 (11,3)	57	3 (5,3)	2,15 [0,64; 7,24]	2,29 [0,63; 8,40]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Schwindel war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien PSG, NSG und UK-IESG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

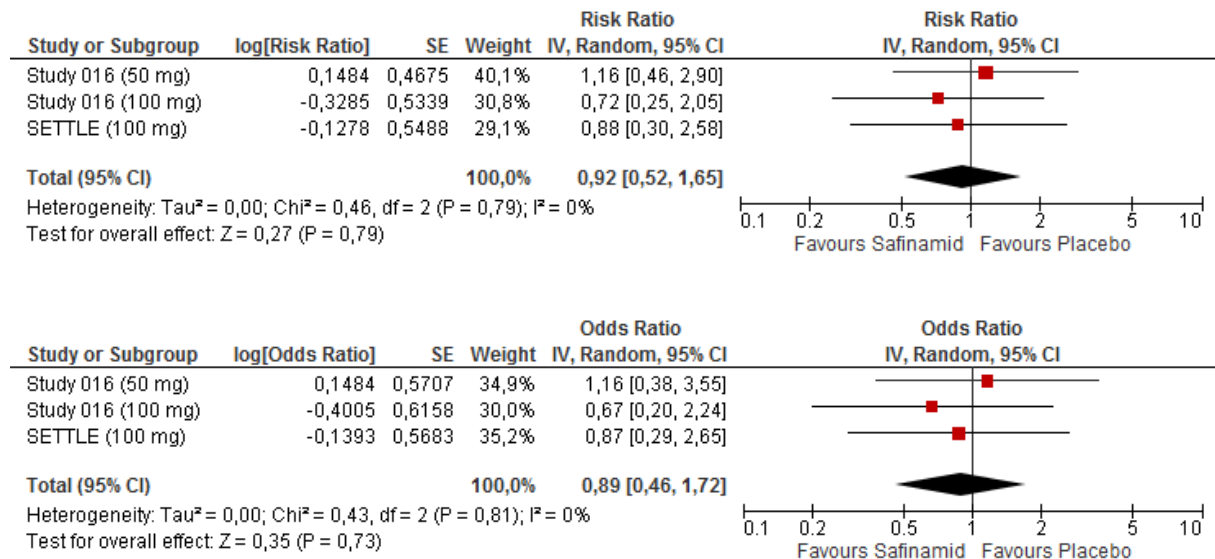


Abbildung 4-276: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schwindel fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,79$  (RR) und  $p=0,81$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,92; 95% KI [0,52; 1,65] und OR=0,89; 95% KI [0,46; 1,72]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schwindel.



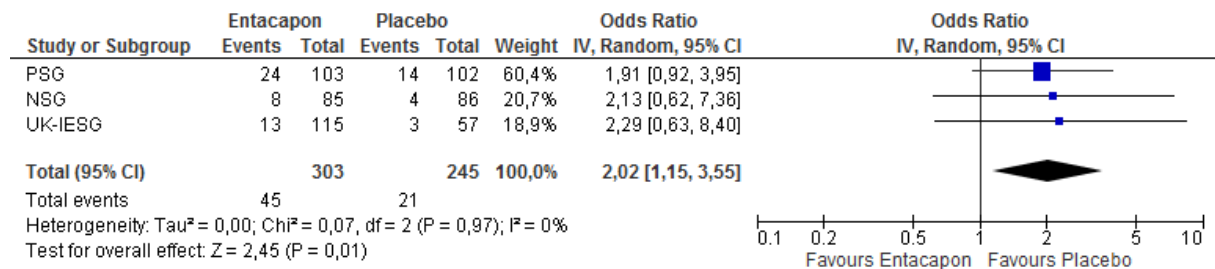
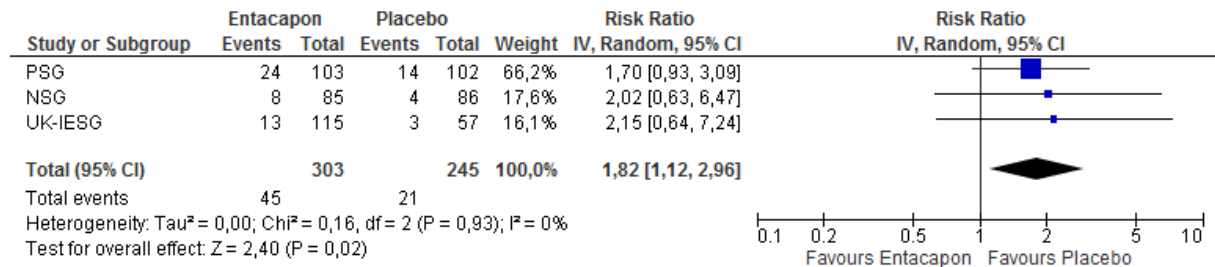


Abbildung 4-277: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schwindel fasste die drei 24-wöchigen Studien PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,93 (RR) und p=0,97 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,82; 95% KI [1,12; 2,96] und OR=2,02; 95% KI [1,15; 3,55]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Schwindel.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-437: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schwindel; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,92 [0,52; 1,65]	1,82 [1,12; 2,96]	0,51 [0,24; 1,08]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,89 [0,46; 1,72]	2,02 [1,15; 3,55]	0,44 [0,19; 1,05]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Schwindel gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.21 Verschlechterung der Parkinson Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT

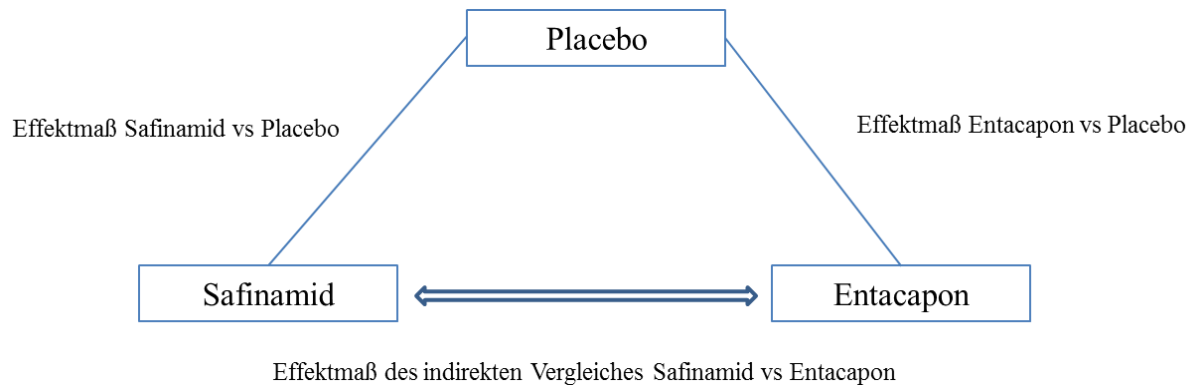
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

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

Tabelle 4-438: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
2	PSG UK-IESG			• •	• •

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



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

Tabelle 4-439: Operationalisierung von Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Verschlechterung der Parkinson Symptome“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Worsened Parkinsonism“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Verschlechterung der Parkinson Symptome“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, Preferred Term „Worsened Parkinsonism“.
CSG	Unerwünschtes Ereignis Verschlechterung der Parkinson Symptome in der Publikation nicht berichtet
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Verschlechterung der Parkinson Symptome. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Verschlechterung der Parkinson Symptome in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Verschlechterung der Parkinson Symptome. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

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 4-440: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Beide Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studien auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-441: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	12 (5,4)	222	18 (8,1)	0,77 [0,41; 1,47]	0,68 [0,29; 1,62]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,2503
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	9 (4,0)	222	18 (8,1)	0,55 [0,27; 1,12]	0,45 [0,18; 1,09]	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,0486*
SETTLE	274	7 (2,6)	275	5 (1,8)	1,34 [0,44; 4,04]	1,35 [0,43; 4,24]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5517
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-442: Ergebnisse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	36 (35,0)	102	38 (37,3)	0,94 [0,65; 1,35]	0,90 [0,51; 1,60]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	21 (18,3)	57	15 (26,3)	0,69 [0,39; 1,24]	0,63 [0,29; 1,33]

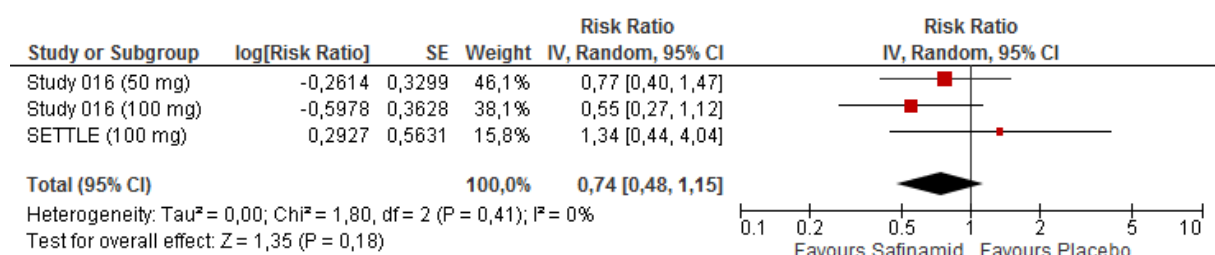
N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Dyskinese war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien PSG und UK-IESG nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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



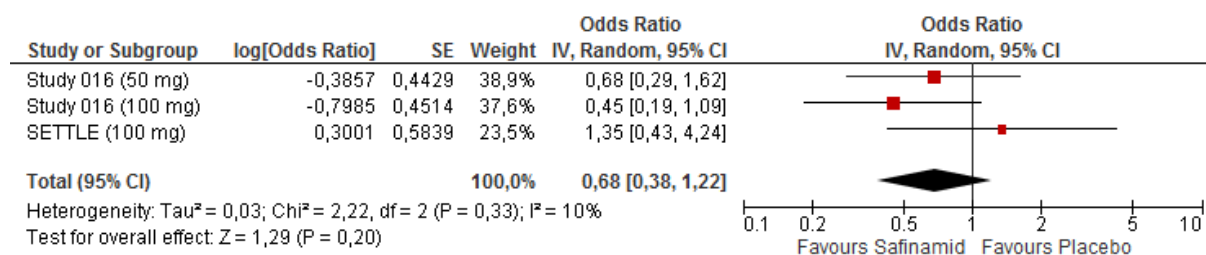


Abbildung 4-278: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,41 (RR) und p=0,33 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,74; 95% KI [0,48; 1,15] und OR=0,68; 95% KI [0,38; 1,22]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Verschlechterung der Parkinson Symptome.

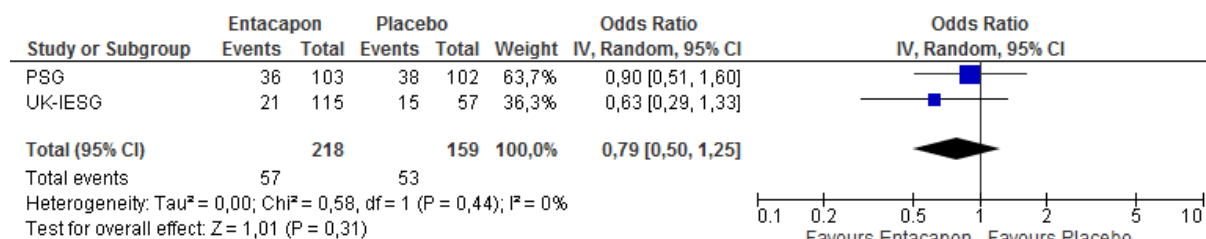
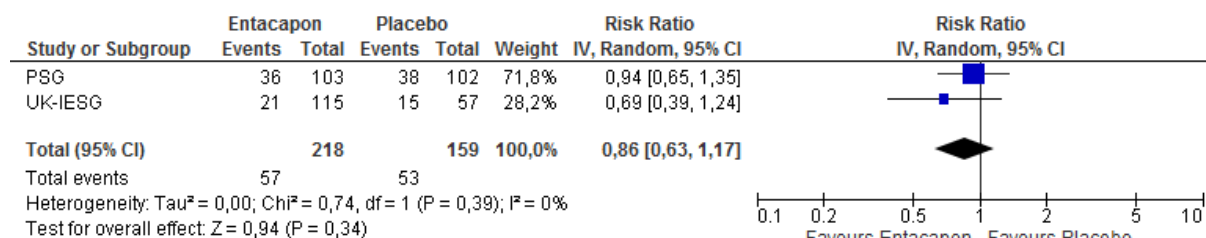


Abbildung 4-279: Meta-Analyse für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome fasste die zwei 24-wöchigen Studien PSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,39$  (RR) und  $p=0,44$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,86; 95% KI [0,63; 1,17] und OR=0,79; 95% KI [0,50; 1,25]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Verschlechterung der Parkinson Symptome.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-443: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,74 [0,48; 1,15]	0,86 [0,63; 1,17]	0,86 [0,50; 1,47]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,68 [0,38; 1,22]	0,79 [0,50; 1,25]	0,86 [0,41; 1,81]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Verschlechterung der Parkinson Symptome gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.22 Stürze – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

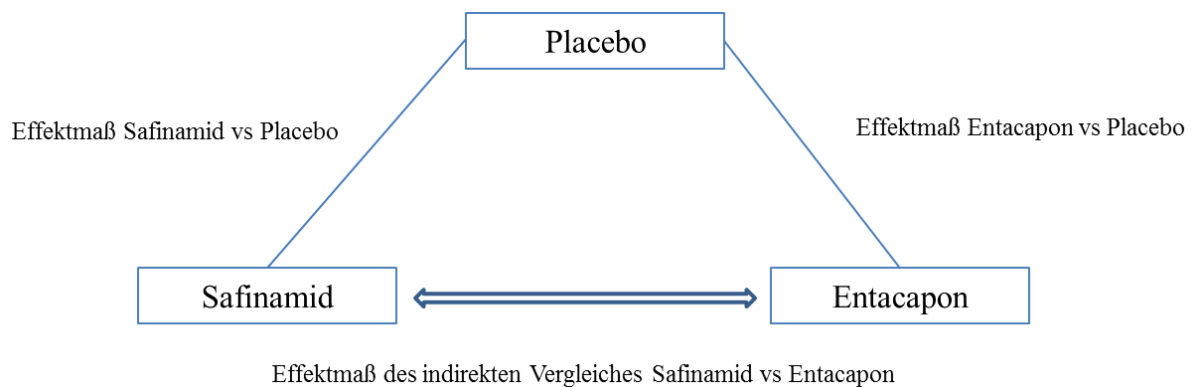


Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-444: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
2	PSG UK-IESG			• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-445: Operationalisierung von Endpunkt Stürze

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Stürze“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Injury, Poisoning and Procedural Complications“, Preferred Term „Fall“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Stürze“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Injury, Poisoning and Procedural Complications“, Preferred Term „Fall“.
CSG	Unerwünschtes Ereignis Stürze in der Publikation nicht berichtet
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Stürze. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Stürze in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Stürze. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-446: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Stürze in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den zwei Studien bereits als niedrig eingeschätzt. Sowohl Studienpersonal als auch Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts in den drei Studien sichergestellt war. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in den zwei Studien auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-447: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	8 (3,6)	222	10 (4,5)	0,94 [0,46; 1,93]	0,87 [0,32; 2,34]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,6979
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	9 (4,0)	222	10 (4,5)	1,03 [0,53; 2,01]	0,87 [0,33; 2,30]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,7118
SETTLE	274	18 (6,6)	275	10 (3,6)	1,82 [0,86; 3,85]	1,90 [0,85; 4,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1121
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Stürze war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. Der Anteil an Patienten mit Stürze war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter der Dosierung von Safinamid (100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Stürzen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-448: Ergebnisse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	16 (15,5)	102	10 (9,8)	1,58 [0,76; 3,32]	1,69 [0,73; 3,93]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	8 (7,0)	57	7 (12,3)	0,57 [0,22; 1,48]	0,53 [0,18; 1,55]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Stürze war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie PSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie UK-IESG war der Anteil an Patienten mit Stürzen unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

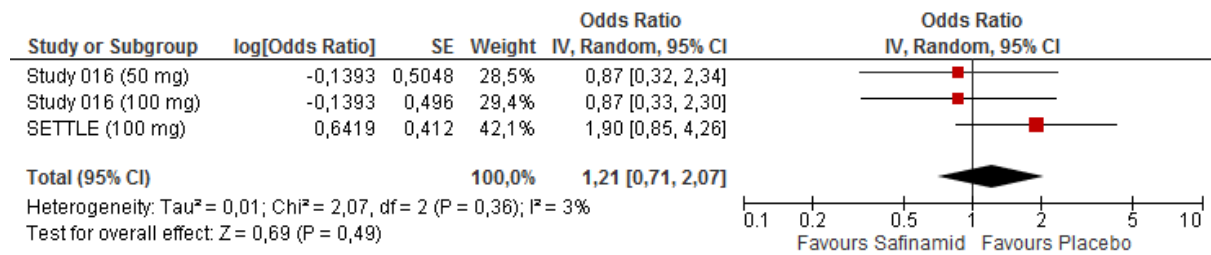
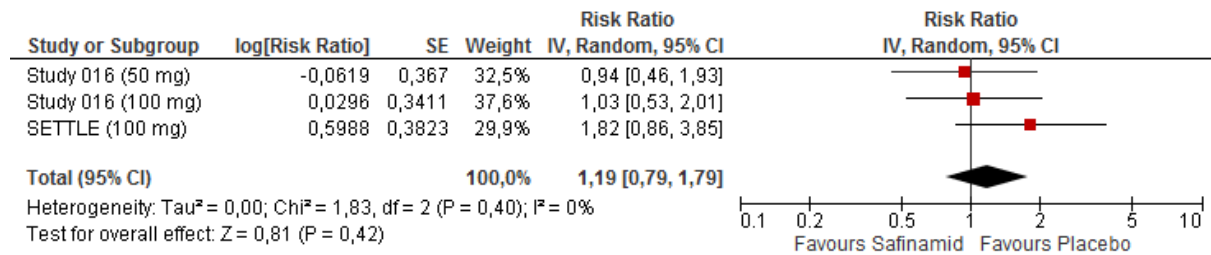
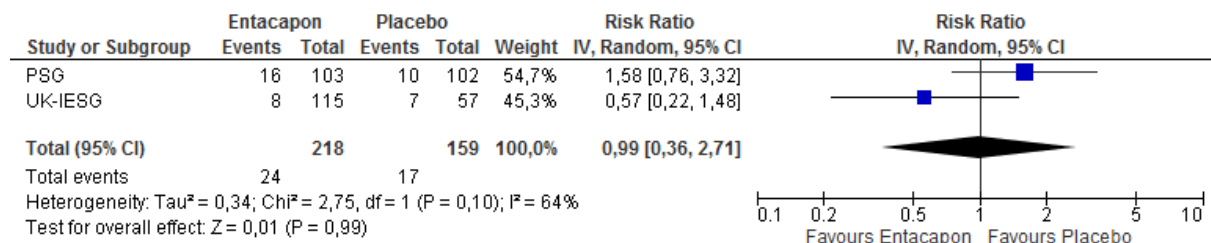


Abbildung 4-280: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Stürze fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,40 (RR) und p=0,36 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,19; 95% KI [0,79; 1,79] und OR=1,21; 95% KI [0,71; 2,07]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Stürze.



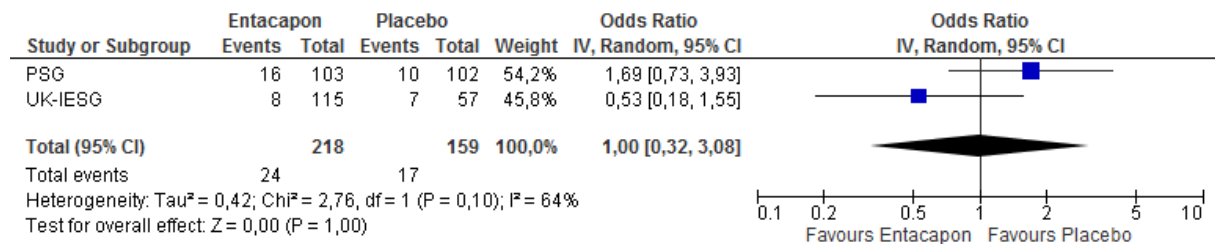


Abbildung 4-281: Meta-Analyse für Endpunkt Stürze aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Stürze fasste die zwei 24-wöchigen Studien PSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,10$  (RR) und  $p=0,10$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis der Meta-Analyse nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Sildenafil bewertet.

## Indirekter Vergleich

Tabelle 4-449: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Stürze; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>Basierend auf der PSG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,19 [0,79; 1,79]	1,58 [0,76; 3,32]	0,75 [0,32; 1,76]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,21 [0,71; 2,07]	1,69 [0,73; 3,93]	0,72 [0,26; 1,95]
<b>Basierend auf der UK-IESG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,19 [0,79; 1,79]	0,57 [0,22; 1,48]	2,09 [0,74; 5,89]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,21 [0,71; 2,07]	0,53 [0,18; 1,55]	2,28 [0,69; 7,58]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für Safinamid eine nicht-signifikante Abnahme des Risikos für Stürze gegenüber Entacapon in der PSG-Studie. Dagegen zeigte sich für Safinamid gegenüber der Behandlung mit Entacapon in der UK-IESG-Studie eine nicht-signifikante Zunahme des Risikos für Stürze.

### 4.3.2.1.3.23 Rückenschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

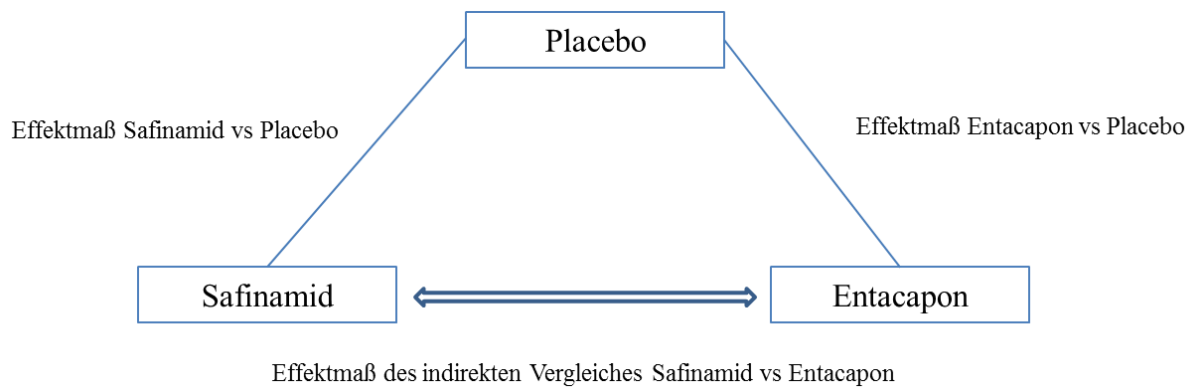


Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-450: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	CSG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-451: Operationalisierung von Endpunkt Rückenschmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Rückenschmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders“, Preferred Term „Back Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Rückenschmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders“, Preferred Term „Back Pain“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Rückenschmerzen seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Rückenschmerzen in der Publikation nicht berichtet
NSG	Unerwünschtes Ereignis Rückenschmerzen in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Rückenschmerzen in der Publikation nicht berichtet

*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 4-452: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Rückenschmerzen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird in der Studie CSG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientengruppe mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

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

Tabelle 4-453: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	10 (4,5)	222	13 (5,9)	0,85 [0,39; 1,86]	0,88 [0,34; 2,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5405
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	12 (5,4)	222	13 (5,9)	0,83 [0,41; 1,68]	0,89 [0,34; 2,31]	-0,00 [-0,05; 0,04]	0,5244
SETTLE	274	9 (3,3)	275	14 (5,1)	0,68 [0,24; 1,94]	0,67 [0,23; 1,97]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,2925
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Rückenschmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierung von Safinamid (50 und 100 mg/Tag) nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-454: Ergebnisse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	8 (4,1)	104	2 (1,9)	2,11 [0,46; 9,76]	2,16 [0,45; 10,36]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Rückenschmerzen war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie CSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

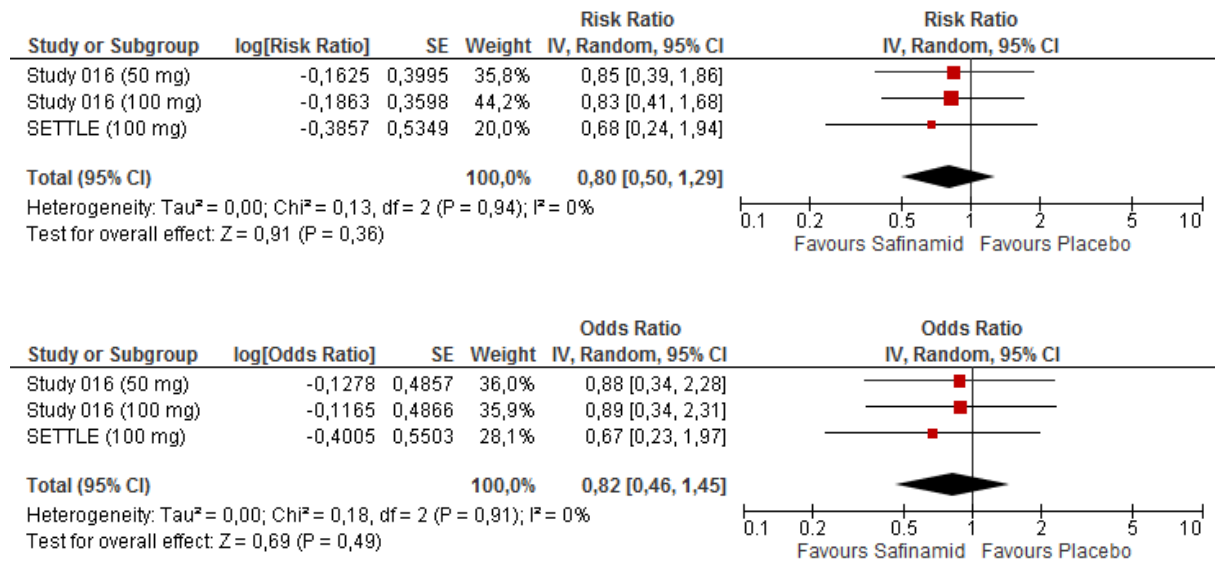


Abbildung 4-282: Meta-Analyse für Endpunkt Rückenschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Rückenschmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,94$  (RR) und  $p=0,91$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,80; 95% KI [0,50; 1,29] und OR=0,82; 95% KI [0,46; 1,45]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Rückenschmerzen.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Rückenschmerzen lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (CSG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die CSG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-455: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Rückenschmerzen; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,80 [0,50; 1,29]	2,11 [0,46; 9,76]	0,38 [0,08; 1,89]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,82 [0,46; 1,45]	2,16 [0,45; 10,36]	0,38 [0,07; 2,01]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Rückenschmerzen gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.24 Müdigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

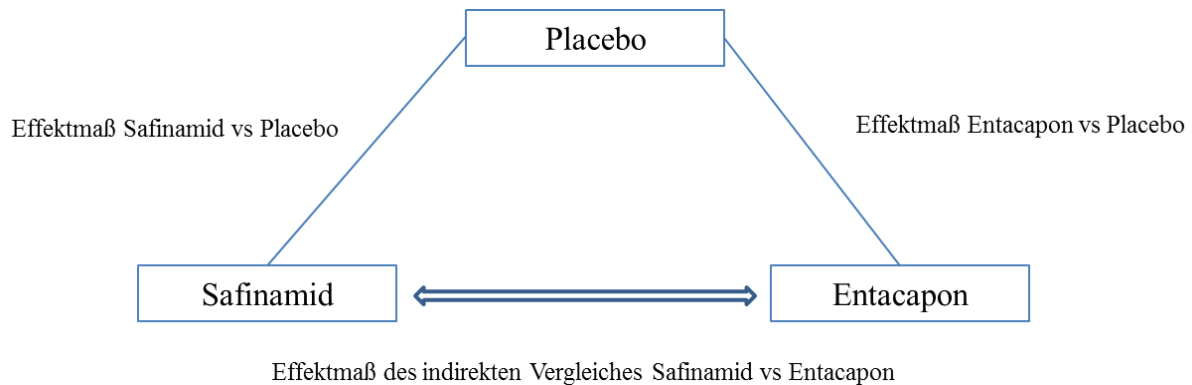
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-456: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
2	CSG UK-IESG			• •	• •

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



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

Tabelle 4-457: Operationalisierung von Endpunkt Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Müdigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Fatigue“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Müdigkeit“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Fatigue“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Müdigkeit seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit in der Publikation nicht berichtet
NSG	Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Müdigkeit. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

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 4-458: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Müdigkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird in der Studien UK-IESG als niedrig bewertet, in der Studie CSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien CSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Beide Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der zwei Studien auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. In der Studie CSG kann als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen. Bei der Studie UK-IESG sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-459: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	2 (0,9)	222	4 (1,8)	0,70 [0,20; 2,44]	0,59 [0,13; 2,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4028
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,89 [0,29; 2,71]	0,84 [0,22; 3,14]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7204
SETTLE	274	3 (1,1)	275	8 (2,9)	0,44 [0,12; 1,57]	0,43 [0,11; 1,58]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1296
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Müdigkeit war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierungen von Safinamid (50 und 100 mg/Tag) nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Parkinson Symptome unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo

Tabelle 4-460: Ergebnisse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	8 (4,1)	104	1 (1,0)	4,22 [0,54; 33,31]	4,36 [0,54; 35,34]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	5 (4,3)	57	4 (7,0)	0,62 [0,17; 2,22]	0,60 [0,16; 2,33]

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Müdigkeit war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studien CSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

In der Studie UK-IESG war der Anteil an Patienten mit Müdigkeit unter Entacapon gegenüber Placebo nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

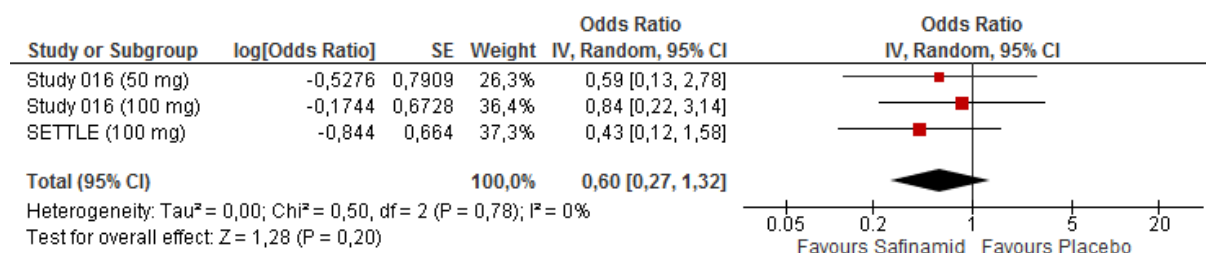
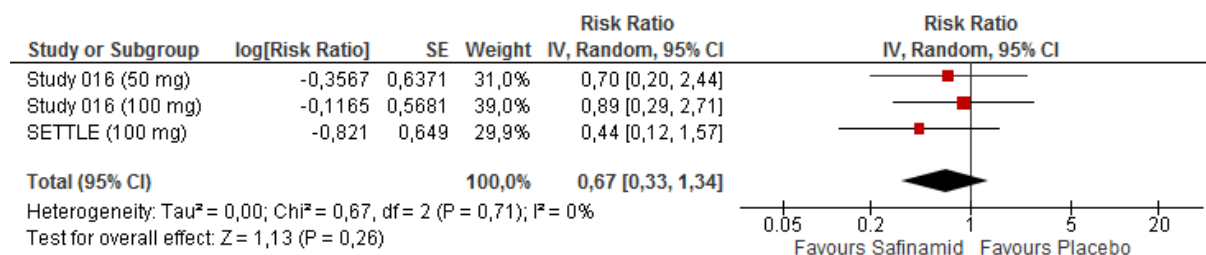
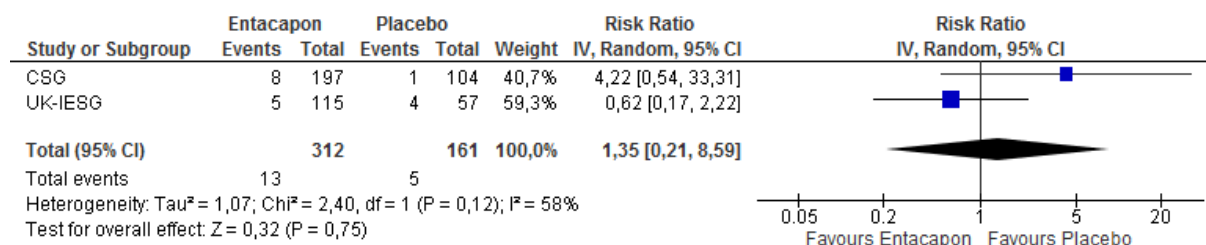


Abbildung 4-283: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Müdigkeit fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,71 (RR) und p=0,78 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,67; 95% KI [0,33; 1,34] und OR=0,60; 95% KI [0,27; 1,32]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Müdigkeit.



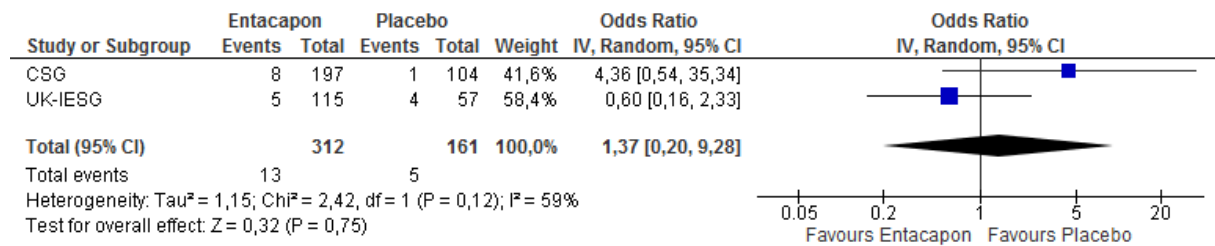


Abbildung 4-284: Meta-Analyse für Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Müdigkeit fasste die zwei 24-wöchigen Studien CSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,12$  (RR) und  $p=0,12$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jede Entacapon-Studie einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Sildenafil untersucht.

## Indirekter Vergleich

Tabelle 4-461: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Müdigkeit; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>Basierend auf der CSG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,67 [0,33; 1,34]	4,22 [0,54; 33,31]	0,16 [0,02; 1,40]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,60 [0,27; 1,32]	4,36 [0,54; 35,34]	0,14 [0,02; 1,29]
<b>Basierend auf der UK-IESG-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,67 [0,33; 1,34]	0,62 [0,17; 2,22]	1,08 [0,25; 4,62]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,60 [0,27; 1,32]	0,60 [0,16; 2,33]	1,00 [0,21; 4,80]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für Safinamid eine nicht-signifikante Abnahme des Risikos Müdigkeit gegenüber Entacapon in der Studie CSG. Dagegen zeigte sich für Safinamid gegenüber der Behandlung mit Entacapon in der UK-IESG-Studie eine nicht-signifikante Zunahme des Risikos Müdigkeit.

### 4.3.2.1.3.25 Schmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

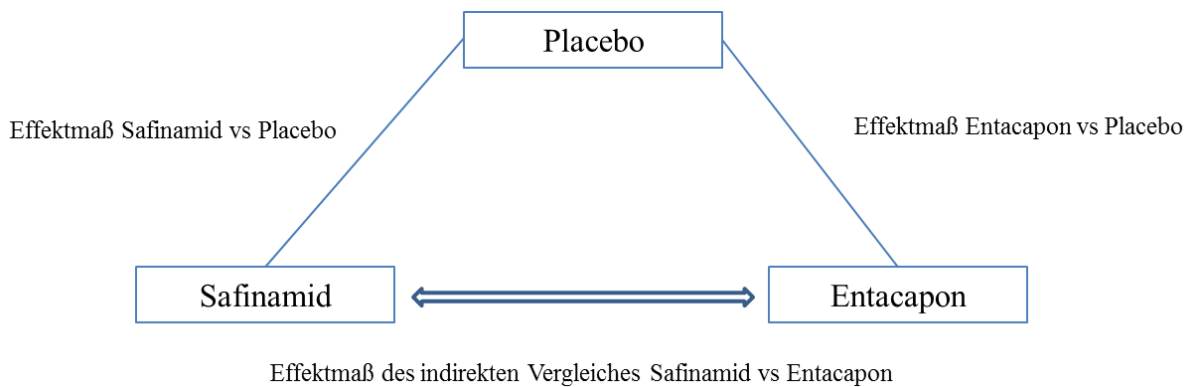
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

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

Tabelle 4-462: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	UK-IESG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-463: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Pain“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Schmerzen“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General Disorders and Administration Site Conditions“, Preferred Term „Pain“.
CSG	Kein unerwünschtes Ereignis Schmerzen in der Publikation berichtet Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis Schmerzen in der Publikation nicht berichtet
NSG	Unerwünschtes Ereignis Schmerzen in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Schmerzen. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-464: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird in der Studie UK-IESG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es sind keine sonstigen zur Verzerrung führenden Aspekte bekannt.

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

Tabelle 4-465: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	2 (0,9)	222	10 (4,5)	0,36 [0,13; 1,03]	0,30 [0,09; 1,00]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0144*
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	4 (1,8)	222	10 (4,5)	0,50 [0,21; 1,21]	0,42 [0,14; 1,24]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,0632
SETTLE	274	1 (0,4)	275	2 (0,7)	0,63 [0,08; 5,05]	0,62 [0,08; 5,12]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,5667
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. *statistisch signifikant Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Schmerzen war in der Studie 016 nach 24 Wochen unter beiden Dosierung von Safinamid (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Schmerzen unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-466: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	115	8 (7,0)	57	2 (3,5)	1,98 [0,44; 9,03]	2,06 [0,42; 10,01]

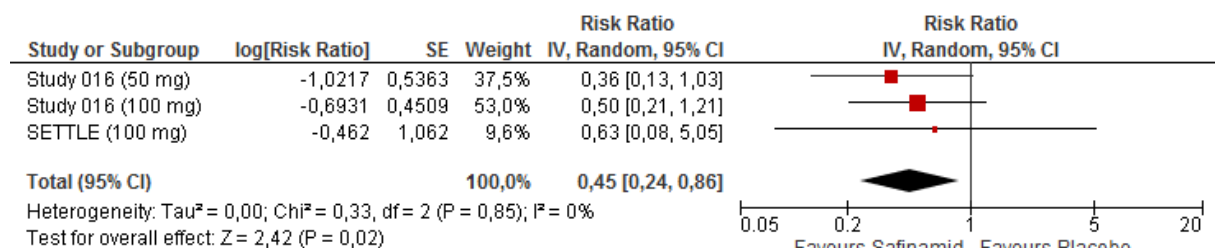
N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup>Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Schmerzen war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie UK-UESG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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



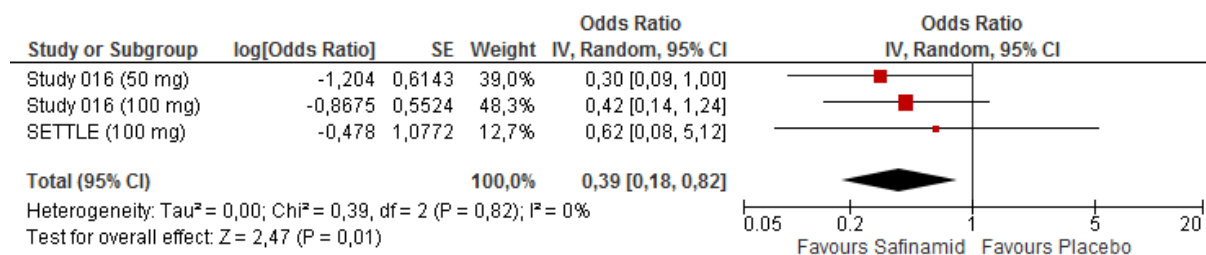


Abbildung 4-285: Meta-Analyse für Endpunkt Schmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Schmerzen fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,85$  (RR) und  $p=0,82$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,45; 95% KI [0,24; 0,86] und OR=0,39; 95% KI [0,18; 0,82]). Dadurch ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Schmerzen.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Schmerzen lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (UK-IESG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die UK-IESG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-467: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Schmerzen; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,45 [0,24; 0,86]	1,98 [0,44; 9,03]	0,23 [0,04; 1,18]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,39 [0,18; 0,82]	2,06 [0,42; 10,01]	0,19 [0,03; 1,09]

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant vermindertes Risiko für Schmerzen gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.26 Dyspnoe – indirekte Vergleiche aus RCT

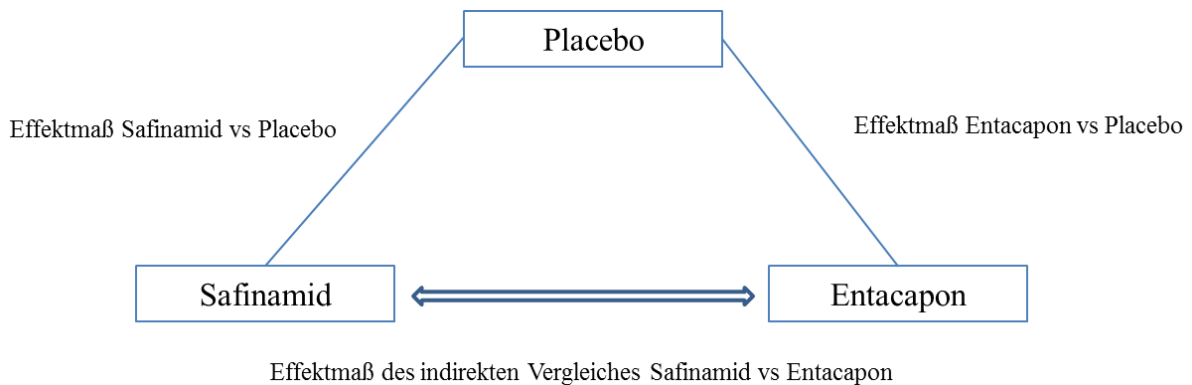
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-468: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	PSG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-469: Operationalisierung von Endpunkt Dyspnoe

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyspnoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders“, Preferred Term „Dyspnea“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Dyspnoe“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders“, Preferred Term „Dyspnea“.
CSG	Unerwünschtes Ereignis Dyspnoe in der Publikation nicht berichtet
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Dyspnoe. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Unerwünschtes Ereignis Dyspnoe in der Publikation nicht berichtet.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Dyspnoe in der Publikation nicht berichtet

*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 4-470: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dyspnoe in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird in der Studie PSG als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. Die Studie war doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-471: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,72 [0,22; 2,40]	0,64 [0,15; 2,68]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,4142
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	2 (0,9)	222	4 (1,8)	0,64 [0,19; 2,15]	0,57 [0,14; 2,35]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3226
SETTLE	274	0 (0,0)	275	2 (0,7)	0,20 [0,01; 4,16]	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,1582
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Dyspnoe war in der Studie 016 nach 24 Wochen statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Dyspnoe unter Sildenafil 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-472: Ergebnisse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	8 (7,8)	102	1 (1,0)	7,92 [1,01; 62,20]	8,51 [1,04; 69,29]
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Diarrhoe war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie PSG nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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



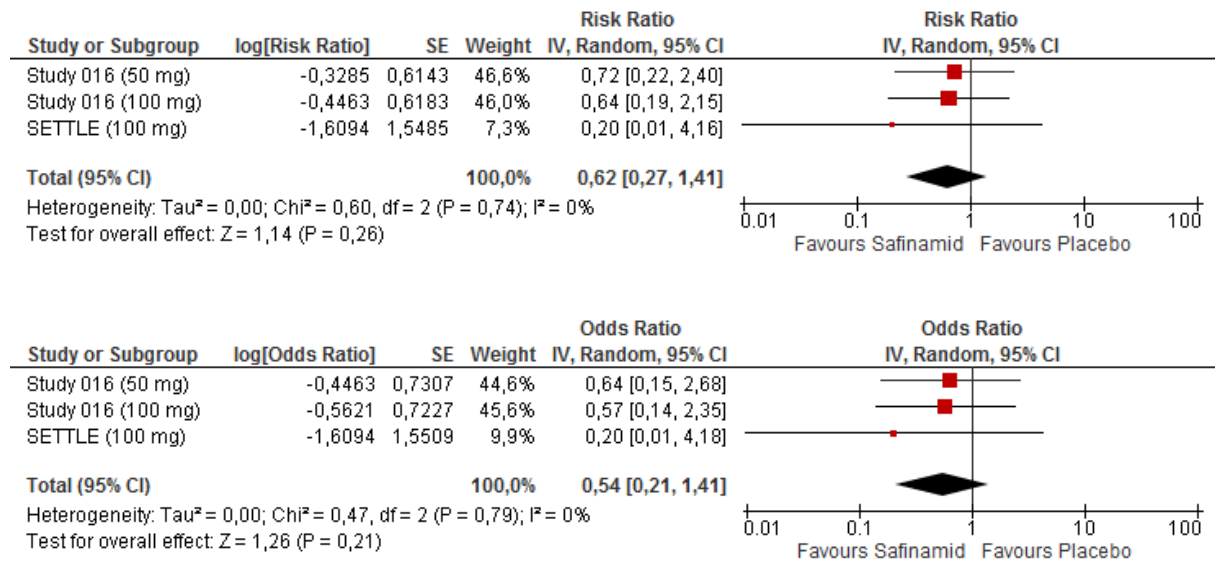


Abbildung 4-286: Meta-Analyse für Endpunkt Dyspnoe aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Dyspnoe fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,74$  (RR) und  $p=0,79$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,62; 95% KI [0,27; 1,41] und OR=0,54; 95% KI [0,21; 1,41]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Dyspnoe.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Dyspnoe lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (PSG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die PSG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-473: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Dyspnoe; Sildenafil vs. Entacapon

Sildenafil vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Sildenafil vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,62 [0,27; 1,41]	7,92 [1,01; 62,20]	0,08 [0,01; 0,72]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,54 [0,21; 1,41]	8,51 [1,04; 69,29]	0,06 [0,01; 0,64]

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Sildenafil ein signifikant vermindertes Risiko für Dyspnoe gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.27 Vertigo – indirekte Vergleiche aus RCT

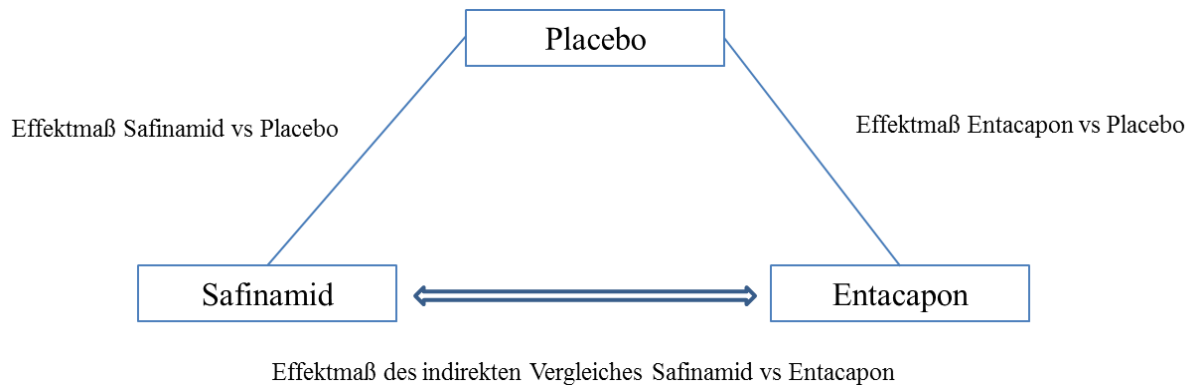
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-474: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	NSG			•	•

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



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

Tabelle 4-475: Operationalisierung von Endpunkt Vertigo

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Vertigo“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Ear and Labyrinth Disorders“, Preferred Term „Vertigo“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Vertigo“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „Ear and Labyrinth Disorders“, Preferred Term „Vertigo“.
CSG	Unerwünschtes Ereignis Vertigo in der Publikation nicht berichtet
PSG	Unerwünschtes Ereignis Vertigo in der Publikation nicht berichtet
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Vertigo seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis Vertigo in der Publikation nicht berichtet

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 4-476: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vertigo in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird für die Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird in der Studie NSG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in der Studie NSG aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-477: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Sildenafil vs. Placebo

Studie	Sildenafil		Placebo		Sildenafil vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Sildenafil 50 mg</b>								
Studie 016	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	1,78 [0,46; 6,83]	1,96 [0,43; 8,99]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2124
<b>Sildenafil 100 mg</b>								
Studie 016	224	1 (0,4)	222	1 (0,5)	1,07 [0,14; 8,34]	1,04 [0,09; 12,69]	-0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
SETTLE	274	3 (1,1)	275	3 (1,1)	0,97 [0,20; 4,66]	0,97 [0,20; 4,76]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9955
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit Vertigo war in der Studie 016 nach 24 Wochen jeweils unter beiden Dosierungen von Sildenafil (50 mg und 100 mg/Tag) statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit Vertigo unter Sildenafil 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-478: Ergebnisse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	85	2 (2,4)	86	6 (7,0)	0,34 [0,07; 1,62]	0,32 [0,06; 1,64]
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Vertigo war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie NSG nach 24 Wochen nicht-signifikant geringer.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

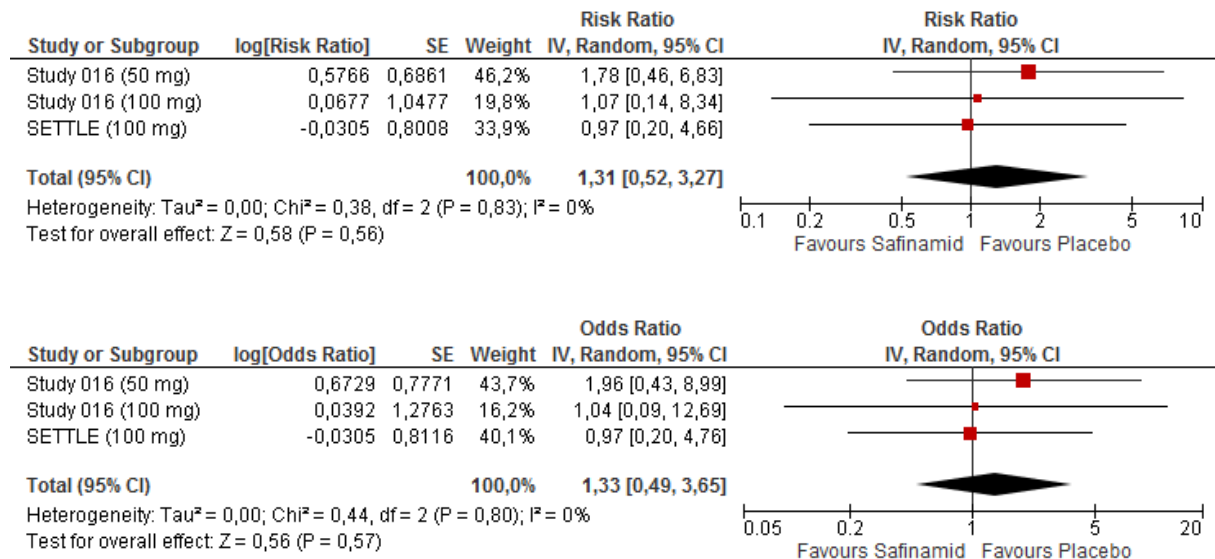


Abbildung 4-287: Meta-Analyse für Endpunkt Vertigo aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Vertigo fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,83$  (RR) und  $p=0,80$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=1,31; 95% KI [0,52; 3,27] und OR=1,33; 95% KI [0,49; 3,65]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich des Endpunkts Vertigo.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Vertigo lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (NSG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die NSG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-479: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Vertigo; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,31 [0,52; 3,27]	0,34 [0,07; 1,62]	3,85 [0,63; 23,53]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,33 [0,49; 3,65]	0,32 [0,06; 1,64]	4,16 [0,61; 28,37]

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko für Vertigo gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.28 Grippeähnliche Erkrankung – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

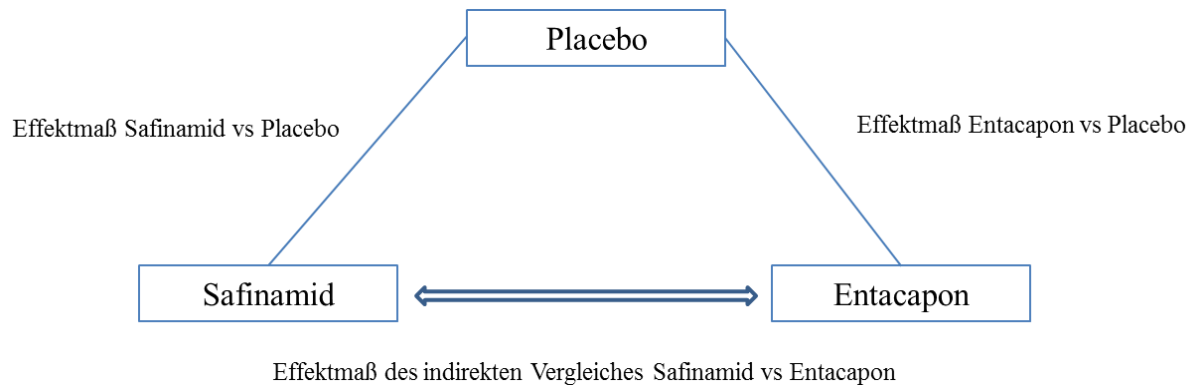
*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-480: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
2	Studie 016 SETTLE	•	• •		• •
1	CSG			•	•

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*





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

Tabelle 4-481: Operationalisierung von Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „Grippeähnliche Erkrankung“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General disorders and administration site conditions“, Preferred Term „Influenza like illness“.
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „grippeähnliche Erkrankung“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC „General disorders and administration site conditions“, Preferred Term „Influenza like illness“.
CSG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis grippeähnliche Erkrankung seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Unerwünschtes Ereignis grippeähnliche Erkrankung in der Publikation nicht berichtet
NSG	Unerwünschtes Ereignis grippeähnliche Erkrankung in der Publikation nicht berichtet..
UK-IESG	Unerwünschtes Ereignis grippeähnliche Erkrankung in der Publikation nicht berichtet

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 4-482: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
PSG	Nicht zutreffend					
NSG	Nicht zutreffend					
UK-IESG	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird in den Studien 016 und SETTLE als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In den Studien 016 und SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in den Studien 016 und SETTLE identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird in der Studie CSG als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der Studie auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

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

Tabelle 4-483: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	223	1 (0,4)	222	1 (0,5)	0,50 [0,13; 2,00]	0,33 [0,01; 16,80]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,4795
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	224	0 (0,0)	222	1 (0,5)	0,22 [0,02; 3,16]	0,07 [0,00; 5,49]	-0,00 [-0,14; 0,13]	0,1573
SETTLE	274	3 (1,1)	275	0 (0,0)	7,06 [0,37; 135,15]	7,26 [0,37; 142,29]	0,01 [0,01; 0,01]	0,0805
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus								
Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

Der Anteil an Patienten mit grippeähnliche Erkrankung war in der Studie 016 nach 24 Wochen (für beide Dosierungen) statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Auch in der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit grippeähnliche Erkrankung unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant höher im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-484: Ergebnisse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	197	8 (4,1)	104	4 (3,8)	1,06 [0,33; 3,42]	1,06 [0,31; 3,60]
PSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
NSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
UK-IESG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

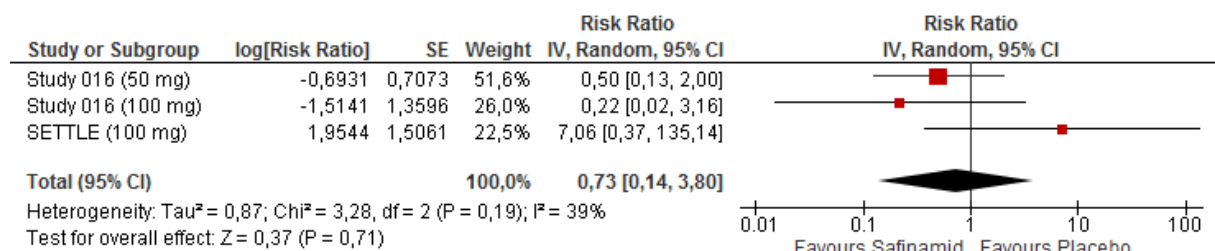
N=Anzahl der Patienten  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5.  
Analysen basieren auf der ITT-Population.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus  
Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]

Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Diarrhoe war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in der Studie CSG nach 24 Wochen nicht-signifikant höher.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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



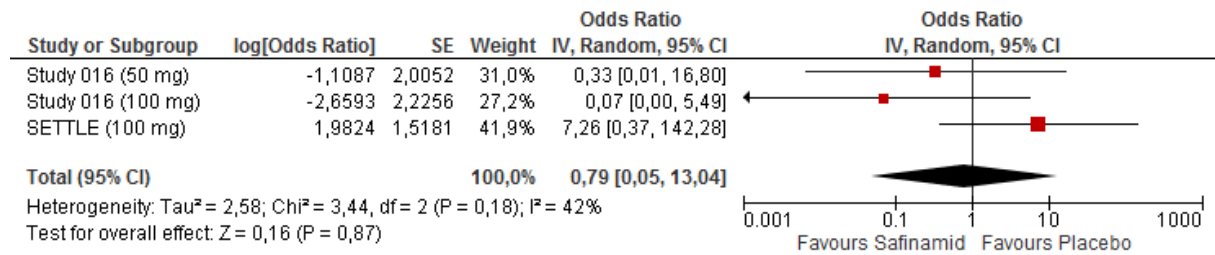


Abbildung 4-288: Meta-Analyse für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung fasste die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,19$  (RR) und  $p=0,18$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als beträchtlich eingestuft und das Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht für den indirekten Vergleich verwendet und statt dessen Studie 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) und die SETTLE-Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse einzeln im indirekten Vergleich gegenüber Entacapon bewertet.

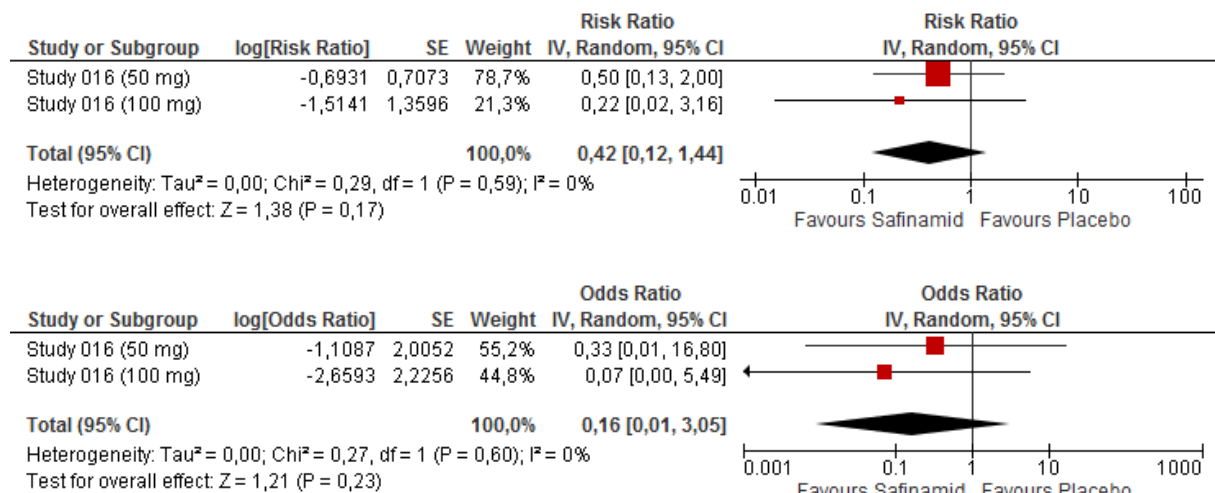


Abbildung 4-289: Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse) für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Diese Meta-Analyse für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung fasste die beiden Therapiearme der Studie 016 (Safinamid 50 mg/Tag und Safinamid 100 mg/Tag) zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von  $p=0,59$  (RR) und  $p=0,60$  (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Safinamid gegenüber Placebo basierend auf der Studie 016 ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=0,42; 95% KI [0,12; 1,44] und OR=0,16; 95% KI [0,01; 3,05]). Somit gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Safinamid versus Placebo bezüglich Grippeähnlicher Erkrankung.

Hinsichtlich des Vergleichs von Entacapon versus Placebo wurde der Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung lediglich in einer 24-wöchigen Studie beschrieben (CSG). Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die CSG-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Safinamid untersucht.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-485: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>Basierend auf der Studie 016</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
0,42 [0,12; 1,44]	1,06 [0,33; 3,42]	0,40 [0,07; 2,17]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
0,16 [0,01; 3,05]	1,06 [0,31; 3,60]	0,15 [0,01; 3,67]
<b>Basierend auf der SETTLE-Studie</b>		
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
7,06 [0,37; 135,15]	1,06 [0,33; 3,42]	6,66 [0,28; 159,50]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
7,26 [0,37; 142,29]	1,06 [0,31; 3,60]	6,85 [0,28; 170,89]
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus		

Die einzeln durchgeführten indirekten Vergleiche ergaben für Studie 016 in der Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikante Abnahme des Risikos für Grippeähnliche Erkrankung gegenüber Entacapon. Dagegen zeigte sich für die SETTLE-Studie bei der Behandlung mit Safinamid eine nicht-signifikante Zunahme des Risikos für Grippeähnliche Erkrankung gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.29 Abnormale Urinanalyse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

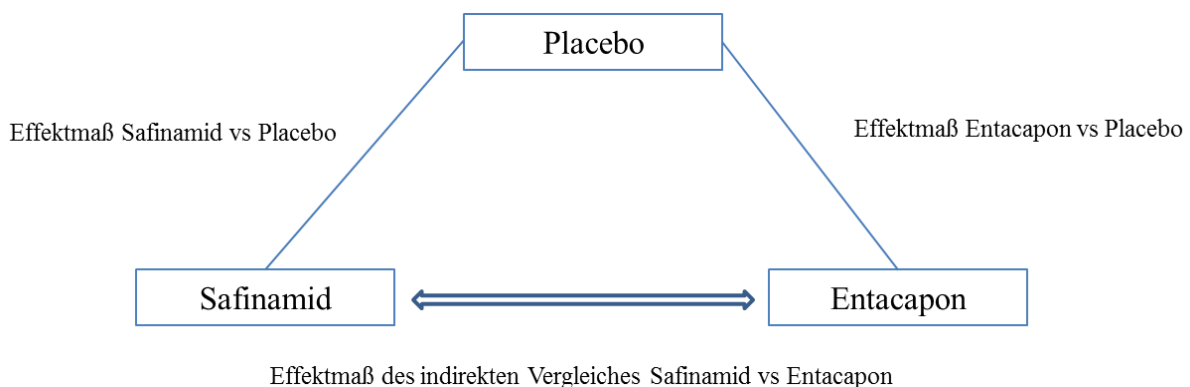
3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

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

Tabelle 4-486: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Safinamid 50 mg	Safinamid 100 mg	Entacapon	Placebo
1	SETTLE		•		•
3	PSG			•	•
	NSG			•	•
	UK-IESG			•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-487: Operationalisierung von Endpunkt Abnormale Urinanalyse

Studie	Operationalisierung
Studie 016	Nicht untersucht
SETTLE	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis „abnormale Urinanalyse“, seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, kodiert mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 8.1, berichtet unter MedDRA SOC
CSG	Unerwünschtes Ereignis abnormale Urinanalyse in der Publikation nicht berichtet Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Berichtet werden unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events). Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.
PSG	Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis abnormale Urinanalyse. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse.
NSG	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis abnormale Urinanalyse seit Beginn der Behandlung bis Woche 24. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein.
UK-IESG	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis abnormale Urinanalyse. Erhoben im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Die Analyse des Endpunkts in der Studie schließt alle randomisierten Patienten ein, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

*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 4-488: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abnormale Urinanalyse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 016	Nicht zutreffend					
SETTLE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CSG	Nicht zutreffend					
PSG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
NSG	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
UK-IESG	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird in der SETTLE-Studie als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE-Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig bewertet, in der Studie NSG jedoch als hoch. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den Studien PSG und UK-IESG als niedrig eingeschätzt, bei Studie NSG war es aufgrund mangelnder Information zur Randomisierung schwer zu bewerten und wurde deshalb als möglicherweise hoch eingestuft. Alle drei Studien waren während des Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse der drei Studien auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-489: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Safinamid vs. Placebo

Studie	Safinamid		Placebo		Safinamid vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1,2</sup>
<b>Safinamid 50 mg</b>								
Studie 016	Nicht untersucht							
<b>Safinamid 100 mg</b>								
Studie 016	Nicht untersucht							
SETTLE	274	1 (0,4)	275	1 (0,4)	1,01 [0,06; 15,93]	1,01 [0,06; 16,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9948
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. <sup>1</sup> p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Zentrum (Region für SETTLE). <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus Quelle: SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE								

In der SETTLE-Studie (24 Wochen) war der Anteil an Patienten mit abnormale Urinanalyse unter Safinamid 100 mg/Tag statistisch nicht signifikant geringer im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-490: Ergebnisse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Studie	Entacapon		Placebo		Entacapon vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI] <sup>1</sup>	OR [95% KI] <sup>1</sup>
CSG	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
PSG	103	38 (36,9)	102	0 (0,0)	76,26 [4,75; 1224,83]	120,50 [7,28; 1995,28]
NSG	85	9 (10,6)	86	1 (1,2)	9,11 [1,18; 70,32]	10,07 [1,25; 81,30]
UK-IESG	115	20 (17,4)	57	0 (0,0)	20,50 [1,26; 332,98]	24,69 [1,46; 415,98]
N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Berechnet mit Review Manager Version 5.3.5. Analysen basieren auf der ITT-Population.						

KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus
--

Quellen: Publikationen der Studien CSG [30], PSG [32], NSG [33] und UK-IESG [31]
--

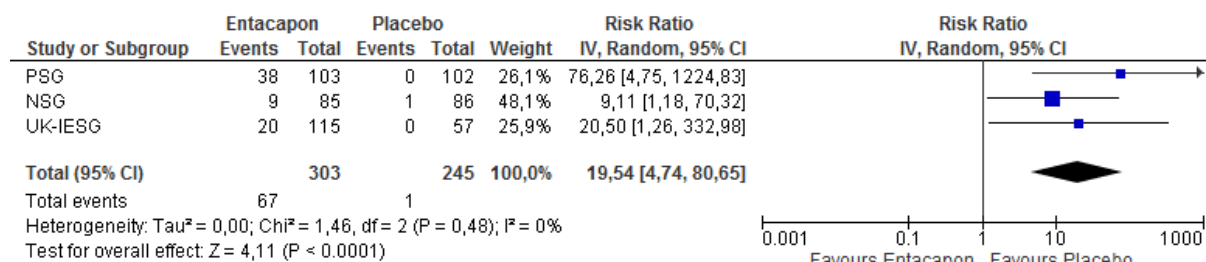
Der Anteil an Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Abnormale Urinanalyse war unter Entacapon im Vergleich zu Placebo in den Studien PSG, NSG und UK-UESG nach 24 Wochen signifikant höher.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Hinsichtlich des Vergleichs von Sildenafil versus Placebo wurde der Endpunkt Abnormale Urinanalyse lediglich von der SETTLE-Studie beschrieben. Die Untersuchung der Heterogenität und die Durchführung einer Meta-Analyse waren deshalb nicht möglich. Die SETTLE-Studie wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Entacapon untersucht.



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

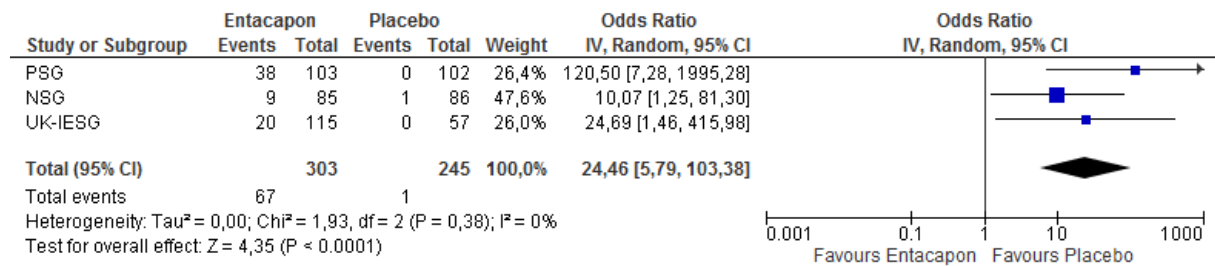


Abbildung 4-290: Meta-Analyse für Endpunkt Abnormale Urinanalyse aus RCT für indirekte Vergleiche; Entacapon vs. Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse fasste die drei 24-wöchigen Studien PSG, NSG und UK-IESG zusammen.

Die Untersuchung der Heterogenität basierte auf den Ergebnissen des RR und OR und erzielte einen p-Wert von p=0,48 (RR) und p=0,38 (OR). Die statistische Heterogenität wurde folglich für RR als unbedeutend eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse des Vergleichs von Entacapon gegenüber Placebo ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR=19,54; 95% KI [4,74; 80,65] und OR=24,46; 95% KI [5,79; 103,38]). Somit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Entacapon versus Placebo bezüglich Abnormale Urinanalyse.

### Indirekter Vergleich

Tabelle 4-491: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Abnormale Urinanalyse; Safinamid vs. Entacapon

Safinamid vs. Placebo	Entacapon vs. Placebo	Indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon
<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>
1,01 [0,06; 15,93]	19,54 [4,74; 80,65]	0,05 [0,00; 1,15]
<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>OR [95% KI]</b>
1,01 [0,06; 16,34]	24,46 [5,79; 103,38]	0,04 [0,00; 0,95]

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus

Der indirekte Vergleich ergab für die Behandlung mit Safinamid ein signifikant vermindertes Risiko für Abnormale Urinanalyse gegenüber Entacapon.

#### 4.3.2.1.3.30 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.*

Aufgrund fehlender Angaben zu Subgruppen in den Entacapon-Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-492: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-493: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-494: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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



Tabelle 4-495: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Entacapon durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden zwei Safinamid- Studien (016, SETTLE) [57,59] und vier Entacapon-Studien (CSG, PSG, NSG, UK-IESG) [30-33] eingeschlossen.

Bei den Studien 016 und SETTLE handelt es sich um doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen und insgesamt 1218 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis L-Dopa stehen.

In Studie 016 wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Safinamid 50 oder 100 mg/Tag; Placebo). In der SETTLE-Studie waren es 549 Patienten, die im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme (Safinamid 100 mg/Tag versus Placebo) randomisiert wurden.

Die CSG-Studie für Entacapon ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte, Parallel-Gruppen Phase III Studie, die an 30 Zentren in Deutschland und Österreich während 24 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit gegenüber Placebo zu untersuchen. In der Teilgruppe der fluktuierenden Patienten wurden 87 Patienten in den Entacapon-Arm und 85 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert.

Die PSG-Studie ist eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte, Parallel-Gruppen Multizenter-Studie, die in Zentren in den USA durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei 103 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit während 24 Wochen gegenüber Placebo mit 102 Patienten zu untersuchen.

Die NSG-Studie ist eine 24-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, die an 16 neurologischen Zentren (Finnland, Norwegen, Schweden und Dänemark) durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon (n=85) bei Parkinson-Patienten mit end-of-dose Fluktuationen gegenüber Placebo (n=86) zu untersuchen.

Die UK-IESG-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallel-Gruppenstudie, die an 29 Zentren in Großbritannien und Irland durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Entacapon bei 115 Patienten mit Fluktuationen über eine Dauer von 6 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 57 Patienten mit Fluktuationen zu untersuchen.

Aufgrund der guten Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien sind die Studienpopulationen der zwei Safinamid- und der vier Entacapon- Studien vergleichbar. Alle Patienten hatten Fluktuationen, oder es wurden, wie bei den CSG und UK-IESG-Studien, die fluktuierenden Patienten separat ausgewertet. Sowohl Safinamid als auch Entacapon wurden als Zusatztherapien zu einer stabilen Dosis L-Dopa (ggf. ergänzt durch eine Zusatztherapie als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) in einer Safinamid-

Dosis von 50 mg/Tag (Studie 016) und 100 mg/Tag (Studie 016 und SETTLE) und einer Entacapon-Dosis von 400 mg/Tag bis 2000 mg/Tag verabreicht.

In einer Meta-Analyse wurden die beiden 24-wöchigen Studien 016 und SETTLE zusammengefasst. Bei wenigen Endpunkten standen die Daten der SETTLE-Studie nicht zu Verfügung und es wurden nur die beiden Studienarme der Studie 016 (50 mg/Tag und 100 mg/Tag) berücksichtigt. Die Studie 018 wurde aufgrund des erheblich längeren Beobachtungszeitraums von 102 Wochen nicht in die Meta-Analyse einbezogen.

Für Entacapon wurden in einer Meta-Analyse diejenigen Studien zusammengefasst, welche einen vergleichbaren Endpunkt aufwiesen. Bei einigen Endpunkten standen bei einer oder mehreren Entacapon-Studien keine Daten zur Verfügung. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte für die Zusatznutzenbewertung dargestellt. Dazu werden zunächst die Ergebnisse basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten im Überblick dargestellt (Tabelle 4-496). Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Diskussion je Endpunkt für das zu bewertende Arzneimittel

Tabelle 4-496: Zusammenfassung der Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich zwischen Sildenafil und Entacapon

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer indirekter Vergleich Sildenafil vs. Entacapon 50 mg/Tag bis 100 mg/Tag SMD [95% KI]</b>
<b>Morbidität</b>	
Veränderung der gesamten „on“-Zeit	-0,06 [-0,27; 0,15]
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	-0,03 [-0,24; 0,18]
Veränderung der „off“-Zeit	0,00 [-0,21; 0,21]
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)	0,07 [-0,16; 0,30]
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	0,06 [-0,14; 0,26]
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	0,10 [-0,11; 0,31]
UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)	<p>Einzeldarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der drei Entacapon-Studien für</p> <p>Sildenafil vs PSG-Studie: 0,19 [-0,14; 0,52]  Sildenafil vs NSG-Studie: -0,03 [-0,38; 0,32]  Sildenafil vs UK-IESG-Studie: -0,27 [-0,67; 0,13]</p>
	<b>Indirekter Vergleich Sildenafil vs. Entacapon 50 mg/Tag bis 100 mg/Tag RR [95% KI] OR [95% KI]</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschte Ereignisse	RR: 0,62 [0,32; 1,20] OR: 0,59 [0,28; 1,25]
Abdominale Schmerzen	Einzelarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der beiden Safinamid-Studien für  RR: 016 (50-100mg) vs Entacapon-Studien: 1,41 [0,44; 4,58] SETTLE vs Entacapon-Studie: 0,113 [0,013; 0,994]  OR: 016 (50-100mg) vs Entacapon-Studien: 1,55 [0,40; 5,97] SETTLE vs Entacapon-Studie: 0,104 [0,011; 0,973]
Diarrhoe	RR: 0,25 [0,10; 0,65] OR: 0,23 [0,08; 0,65]
Erbrechen	RR: 0,17 [0,03; 1,06] OR: 0,16 [0,02; 1,06]
Übelkeit	RR: 0,50 [0,26; 0,97] OR: 0,47 [0,22; 0,98]
Obstipation	RR: 0,52 [0,19; 1,41] OR: 0,48 [0,16; 1,44]
Depression	RR: 0,55 [0,15; 1,97] OR: 0,49 [0,12; 2,02]
Halluzinationen	RR: 0,88 [0,30; 2,57] OR: 0,88 [0,28; 2,79]
Schlaflosigkeit	RR: 1,10 [0,37; 3,24] OR: 1,13 [0,34; 3,78]
Benommenheit	RR: 0,10 [0,01; 1,95] OR: 0,10 [0,01; 2,00]
Dyskinesie	Einzelarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der beiden Safinamid- und drei Entacapon-Studien für  RR: 016 (50-100 mg) vs CSG-Studie: 0,97 [0,62; 1,53] SETTLE vs CSG-Studie: 1,95 [0,98; 3,86] 016 (50-100 mg) vs PSG-Studie: 0,77 [0,51; 1,17] SETTLE vs PSG-Studie: 1,55 [0,80; 3,00] 016 (50-100 mg) vs NSG-Studie: 0,34 [0,11; 1,00] SETTLE vs NSG-Studie: 0,67 [0,20; 2,25] 016 (50-100 mg) vs UK-IESG-Studie: 0,51 [0,23; 1,13] SETTLE vs UK-IESG-Studie: 1,03 [0,40; 2,63]
Schwindel	RR: 0,51 [0,24; 1,08] OR: 0,44 [0,19; 1,05]
Verschlechterung der Parkinson Symptome	RR: 0,86 [0,50; 1,47]

	OR: 0,86 [0,41; 1,81]
Stürze	<p>Einzeldarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der drei Entacapon-Studien für</p> <p>RR: Safinamid (50-100 mg) vs PSG-Studie: 0,75 [0,32; 1,76] Safinamid (50-100 mg) vs UK-IESG-Studie: 2,09 [0,74; 5,89]</p> <p>OR: Safinamid (50-100 mg) vs PSG-Studie: 0,72 [0,26; 1,95] Safinamid (50-100 mg) vs UK-IESG-Studie: 2,28 [0,69; 7,58]</p>
Rückenschmerzen	<p>RR: 0,38 [0,08; 1,89] OR: 0,38 [0,07; 2,01]</p>
Müdigkeit	<p>Einzeldarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der Entacapon-Studien</p> <p>RR: Safinamid (50-100mg) vs CSG-Studie 0,16 [0,02; 1,40] Safinamid (50-100mg) vs UK-IESG-Studie 1,08 [0,25; 4,62]</p> <p>OR: Safinamid (50-100mg) vs CSG-Studie 0,14 [0,02; 1,29] Safinamid (50-100mg) vs UK-IESG-Studie 1,00 [0,21; 4,80]</p>
Schmerzen	<p>RR: 0,23 [0,04; 1,18] OR: 0,19 [0,03; 1,09]</p>
Dyspnoe	<p>RR: 0,08 [0,01; 0,72] OR: 0,06 [0,01; 0,64]</p>
Vertigo	<p>RR: 3,85 [0,63; 23,53] OR: 4,16 [0,61; 28,37]</p>
Grippeähnliche Erkrankung	<p>Einzeldarstellung der Ergebnisse aufgrund bedeutender Heterogenität der Safinamid-Studien</p> <p>RR: 016 (50-100 mg) vs Entacapon-Studien 0,40 [0,07; 2,17] SETTLE vs Entacapon-Studie 6,66 [0,28; 159,50]</p> <p>OR: 016 (50-100 mg) vs Entacapon-Studien 0,15 [0,01; 3,67] SETTLE vs Entacapon-Studie 6,85 [0,28; 170,89]</p>
Abnormale Urinanalyse	<p>RR: 0,05 [0,00; 1,15] OR: 0,04 [0,00; 0,95]</p>

**Somit ist für Safinamid 50-100 mg/Tag im Vergleich zu Entacapon (400 bis 2000 mg/Tag) über 24 Wochen für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen belegbar:**

- Signifikant geringeres Risiko für Diarrhoe bei Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,25 [0,10; 0,65]

Diarrhoe stellt in der Behandlung der Parkinson-Krankheit ein unerwünschtes Ereignis dar, das insbesondere bei der Therapie mit L-Dopa und COMT-Hemmern eine typische Nebenwirkung darstellt und häufig bis sehr häufig auftritt [73,74], und ein Hauptgrund für eine schlechte Behandlungstreue oder vorzeitigem Therapieabbruch ist. Unter der Behandlung mit Safinamid wurde gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Durchfall im indirekten Vergleich festgestellt.

- Signifikant geringeres Risiko für Dyspnoe von Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,08 [0,01; 0,72]

Dyspnoe tritt häufig bei der Verabreichung von L-Dopa in Kombination mit Carbidopa und Entacapon auf und stellt somit ein häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der Parkinson-Krankheit dar [74]. Im indirekten Vergleich kann für Safinamid gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Dyspnoe nachgewiesen werden.

- Signifikant geringeres Risiko für Übelkeit bei Safinamid gegenüber Entacapon

RR: 0,50 [0,26; 0,97]

Übelkeit stellt in der Behandlung der Parkinson-Krankheit ein häufig bis sehr häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis dar, das insbesondere bei der Verabreichung von L-Dopa [75], COMT-Hemmern [74] als auch MAO-B-Hemmern [70] auftritt und das die Lebensqualität und Behandlungstreue maßgeblich beeinflusst. Unter der Behandlung mit Safinamid wurde gegenüber Entacapon ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Übelkeit festgestellt.

Für folgende Endpunkte konnte für Safinamid 50-100 mg/Tag ein nicht-signifikant geringeres Risiko gegenüber Entacapon gezeigt werden für:

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

RR: 0,62 [0,32; 1,20]

Therapieabbrüche aufgrund UE: Als Folge der verminderten Auftretenshäufigkeit von belastenden Nebenwirkungen konnte im indirekten Vergleich festgestellt werden, dass unter Safinamid Therapieabbrüche weniger häufig vorkommen als bei Entacapon

- Erbrechen

RR: 0,17 [0,03; 1,06]

Erbrechen tritt häufig bis sehr häufig bei der Verabreichung von Entacapon auf und stellt somit ein häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis in der Behandlung der Parkinson-Krankheit dar [74]. Im indirekten Vergleich zeigte Safinamid gegenüber Entacapon eine ausgeprägte Reduktion des Risikos für Erbrechen (statistisch nicht-signifikant).

- Schwindel

RR: 0,51 [0,24; 1,08]

Schwindel ist ein nicht-motorisches Symptom das häufig bei der Therapie mit MAO-B-Hemmern auftritt. Im indirekten Vergleich zeigte Safinamid gegenüber Entacapon eine ausgeprägte Reduktion des Risikos für Schwindel (statistisch nicht-signifikant).

- Rückenschmerzen

RR: 0,38 [0,08; 1,89]

- Abnormale Urinanalyse

RR: 0,05 [0,00; 1,15]

Eine Verfärbung des Urins tritt unter einer Behandlung mit Entacapon sehr häufig auf [73] [74]. Die Verfärbung des Urins ist zwar nicht gefährlich, dennoch beunruhigt dies die Patienten und beeinträchtigt ihr Wohlbefinden. Der indirekte Vergleich zeigte auf, dass unter Safinamid wesentlich weniger häufig eine Urinverfärbung zu beobachten ist als bei Entacapon (statistisch nicht-signifikant).

- Schmerzen

RR: 0,23 [0,04; 1,18]

Schmerz ist ein bedeutendes nicht-motorisches Symptom der Parkinson-Krankheit, dessen Prävalenz auf 30-83% geschätzt wird. Da die Schmerzintensität indirekt mit der Wirksamkeit dopaminerger Medikation korreliert, ist die Optimierung der Parkinson-Therapie daher ein erster Schritt zur Behandlung des Schmerzes aufgrund

PK. Das Risiko an für Schmerzen ist bei Sildenafil wesentlich, aber statistisch nicht signifikant, geringer als bei Tadalafil.

- Obstipation

RR: 0,52 [0,19; 1,41]



## Vergleichbare Wirksamkeit von Safinamid und Entacapon

Für folgende Endpunkte konnte für Safinamid 50-100 mg/Tag eine nicht-signifikant verschiedene Wirksamkeit zu Entacapon gezeigt werden:

### Endpunkte Veränderung der gesamten „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien) sowie Veränderung des Anteils der „on“-Zeit

Veränderung der „on“-Zeit ohne Dyskinesien und mit geringfügigen Dyskinesien war primärer Endpunkt in den Studien 016 und SETTLE. Unter Behandlung mit Safinamid war ein statistisch signifikanter Anstieg der „on“-Zeit im Vergleich zu Placebo zu beobachten.

Im indirekten Vergleich mit Entacapon wurde der Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien / beeinträchtigende Dyskinesien) verwendet, um die Vergleichbarkeit zu den für Entacapon publizierten Ergebnissen zu ermöglichen. Dabei hat Safinamid gegenüber Entacapon für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit keine signifikante Zu- / oder Abnahme gezeigt, was darauf hindeutet, dass die Wirksamkeit von Safinamid vergleichbar mit derjenigen von Entacapon ist. Die Veränderung des Anteils der „on“-Zeit war für Safinamid ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen von Entacapon.

### Endpunkte Veränderung der „off“-Zeit

Die „off“-Zeit ist für Patienten mit PK eine große Bürde und führt zu einer maßgeblichen Beeinflussung der Lebensqualität.

Im indirekten Vergleich konnte gezeigt werden, dass Safinamid eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich Verminderung der „off“-Zeit aufweist wie Entacapon.

### Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit

Aktivitäten des täglichen Lebens ist eine der vier Domänen, die mittels UPDRS zur Beurteilung des parkinsonspezifischen Krankheitsverlaufs gemessen werden. Für den Patienten haben Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einen Einfluss auf die Lebensqualität.

Die Behandlung mit Safinamid führte zu einer vergleichbaren Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wie bei einer Behandlung mit Entacapon.

### Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit

Die Motorik (UPDRS Teil III Score) ist eine der vier Domänen, die mittels UPDRS zur Beurteilung des parkinsonspezifischen Krankheitsverlaufs gemessen werden. Für den Patienten haben Einschränkungen der Motorik einen Einfluss auf die Lebensqualität.

Die Behandlung mit Safinamid führte zu einer vergleichbaren Verbesserung der Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wie bei einer Behandlung mit Entacapon.

### Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der indirekten Nachweise für die Nutzenbewertung von Safinamid auf Basis der indirekten Vergleiche mit zwei randomisierten Safinamid- und, je nach Endpunkt, 1 bis 4 randomisierten Entacapon-Studien mit niedrigem bis hohem Verzerrungspotenzial aber hoher interner Validität als hoch einzustufen und geeignet, einen Hinweis abzuleiten.

### Heterogenität

Für folgende Endpunkte, die für den indirekten Vergleich vorgesehen waren, konnte dieser nicht durchgeführt werden, da die Heterogenität zwischen den Studien 016 und SETTLE bzw. CSG, PSG, NSG und UK-IESG bedeutend war.

Für folgende Endpunkte wurden für Studien mit bedeutender Heterogenität Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für keine der Sensitivitätsanalysen wurde eine signifikante Zu- oder Abnahme des Risiko festgestellt:

- UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III): Heterogenität der Entacapon-Studien ist bedeutend
- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse: Heterogenität der Entacapon-Studien ist bedeutend
- Abdominale Schmerzen: Heterogenität der Safinamid-Studien ist bedeutend
- Dyskinesie: Heterogenität der Safinamid- und Entacapon-Studien ist bedeutend
- Stürze: Heterogenität der Entacapon-Studien ist bedeutend
- Müdigkeit: Heterogenität der Entacapon-Studien ist bedeutend
- Grippeähnliche Erkrankung: Heterogenität der Safinamid-Studien ist bedeutend

#### **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.*

Der Nachweis des Zusatznutzens von Safinamid erfolgt in einem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon.

Auf Seiten von Safinamid gehen 3 zulassungsrelevante, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische Studien, Studie 016, 018 und SETTLE, in die Nutzendarstellung ein. Die Studie 018 ist eine Erweiterungsstudie der Studie 016 mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 2 Jahren und zeigt Langzeitergebnisse von Safinamid. Die Studien 016 und SETTLE werden aufgrund ihrer vergleichbaren Dauer von 24 Wochen zur Darstellung des Zusatznutzens im indirekten Vergleich herangezogen.

Mit allen drei Einzelstudien von Safinamid stehen randomisierte, kontrollierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial und damit Nachweise der Evidenzstufe 1b zur Verfügung. Durch eine meta-analytische Zusammenfassung der zwei Studien 016 und SETTLE wird die Ergebnissicherheit erhöht und damit auf Safinamid-Seite die höchste Evidenzstufe 1a erreicht, so dass bei auf Endpunktebene niedrigem Verzerrungspotenzial ein Beleg abgeleitet werden kann.

Untersucht wurde eine umfassende Liste an Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, krankheitsbedingte Morbidität, Lebensqualität und therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen), die aus einem Beratungsgespräch mit dem G-BA resultieren und patientenrelevante Endpunkte darstellen.

In den indirekten Vergleich wurden auf Entacapon-Seite vier randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien mit einem auf Studienebene überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzial eingeschlossen. Je nach Endpunkt wurden die Ergebnisse meta-analytisch zusammengefasst, womit ebenfalls nach Meta-Analyse Evidenzstufe 1a erreicht wird. Die Studien sind älteren Datums und wurden von 1997 bis 2003 publiziert. Die Berichtsqualität kann somit nicht immer den heutigen Standards entsprechen, so dass die Ergebnissicherheit aus diesem Grund mitunter herabgestuft werden musste.

Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Studiendauer, Art und Schweregrad der Erkrankung, angewandter Interventionen und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit Parkinson-Krankheit repräsentativ.

Die Aussagekraft der Daten ist insgesamt hoch. Für einen signifikanten Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie ergibt sich aus der Beleglage ein Hinweis für einen Zusatznutzen für den betrachteten Endpunkt.

#### **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.*

Safinamid ist ein Alpha-Aminoamid-Derivat und innerhalb dieser Klasse das erste Molekül, das als Zusatztherapie zu L-Dopa bei Parkinson-Patienten indiziert ist. Safinamid ist mit keinem anderen Parkinson-Medikament strukturell verwandt und verfügt sowohl über einen dopaminergen als auch über einen nicht-dopaminergen Wirkmechanismus.

Der Nutzen von Safinamid konnte in den drei Phase III-Studien 016, 018 und SETTLE gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Die Studienpopulationen aller drei Studien waren vergleichbar. Alle Patienten hatten Fluktuationen. In allen drei Studien wurde Safinamid als

Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) gegeben.

Bei Studie 018 handelt es sich um die erste zulassungsrelevante, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von zwei Jahren, die eine langfristige Aufrechterhaltung der Wirkung auf motorische Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zeigt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 anhand einer umfangreichen Liste von patientenrelevanten Endpunkten untermauert, besteht der Nutzen von Safinamid in der Wirkung sowohl auf motorische Komplikationen als auch auf nicht-motorische Symptome. Safinamid verringerte motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesie) und erreichte eine Langzeit-Wirkung auf Fluktuationen („on“-Zeit, „off“-Zeit) über 2 Jahre. Safinamid verbesserte Auftreten und Schweregrad von Dyskinesien und induzierte andererseits keine Dyskinesien bei Patienten ohne Symptome. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Safinamid Schmerzen reduziert, eine positive Wirkung auf die Stimmung erzielt sowie die Lebensqualität verbessert.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Die Behandlung mit 50-100 mg Safinamid/Tag über 24 Wochen präsentierte sich im indirekten Vergleich zu Entacapon (400 bis 2000 mg/Tag) mit folgenden Ergebnissen:

- Signifikant geringeres Risiko für Durchfall, Dyspnoe und Übelkeit
- Nicht-signifikante Verminderung des Risikos für verschiedene Krankheits- und behandlungsrelevante Nebenwirkungen
- Vergleichbare Wirksamkeit zu Entacapon bei Veränderung der gesamten „on“-Zeit, Anteil der „on“-Zeit, „off“-Zeit, UPDRS I, II, III und I bis III.

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4-497: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Safinamid vs. Entacapon Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Mortalität		

Gesamtmortalität	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Krankheitsbedingte Morbidität</b>		
Veränderung der gesamten „on“-Zeit	SMD: -0,06 [-0,27; 0,15]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des Anteils der „on“-Zeit	SMD: -0,03 [-0,24; 0,18]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit	SMD: -0,00 [-0,21; 0,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)	SMD: 0,07 [-0,16; 0,30]	Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit	SMD: 0,06 [-0,14; 0,26]	Zusatznutzen nicht belegt
Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit	SMD: 0,10 [-0,11; 0,31]	Zusatznutzen nicht belegt
Komplikationen während der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
UPDRS Gesamtscore (Teil I-III)	Basierend auf der PSG-Studie SMD: 0,19 [-0,14; 0,52] Basierend auf der NSG-Studie SMD: -0,03 [-0,38; 0,32] Basierend auf der UK-IESG-Studie SMD: -0,27 [-0,67; 0,13]	Zusatznutzen nicht belegt
Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Kognitiver Status (MMSE)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität (PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Schmerzen (Subskala 37 bis 39 des PDQ-39)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Depressionen (GRID-HAMD-17)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
Lebensqualität (EQ-5D)	Indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon nicht durchführbar	
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,82 [0,72; 0,94] Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,94 [0,87; 1,02] Basierend auf UK-IESG-Studie RR: 0,89 [0,77; 1,03]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Indirekter Vergleich von Sildenafil vs. Tadalafil nicht durchführbar	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,62 [0,32; 1,20]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abdominale Schmerzen	Basierend auf der Studie 016 RR: 1,41 [0,44; 4,58] Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 0,11 [0,01; 0,99]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Diarrhoe	RR: 0,25 [0,10; 0,65] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erbrechen	RR: 0,17 [0,03; 1,06]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	RR: 0,50 [0,26; 0,97]  Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Obstipation	RR: 0,52 [0,19; 1,41]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen	Indirekter Vergleich von Sildenafil vs. Tadalafil nicht durchführbar	
Depression	RR: 0,55 [0,15; 1,97]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Halluzinationen	RR: 0,88 [0,30; 2,57]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schlaflosigkeit	RR: 1,10 [0,37; 3,24]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Benommenheit	RR: 0,10 [0,01; 1,95]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyskinesie	Basierend auf den Studien 016 und CSG RR: 0,97 [0,62; 1,53] Basierend auf den Studien SETTLE und CSG RR: 1,95 [0,98; 3,86] Basierend auf den Studien 016 und PSG RR: 0,77 [0,51; 1,17] Basierend auf den Studien SETTLE und PSG RR: 1,55 [0,80; 3,00] Basierend auf den Studien 016 und NSG	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

	RR: 0,34 [0,11; 1,00] Basierend auf den Studien SETTLE und NSG RR: 0,67 [0,20; 2,25] Basierend auf den Studien 016 und UK-IESG RR: 0,51 [0,23; 1,13] Basierend auf den Studien SETTLE und UK-IESG RR: 1,03 [0,40; 2,63]	
Schwindel	RR: 0,51 [0,24; 1,08]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Verschlechterung der Parkinson-Symptome	RR: 0,86 [0,50; 1,47]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Stürze	Basierend auf der PSG-Studie RR: 0,75 [0,32; 1,76] Basierend auf der UK-IESG-Studie RR: 2,09 [0,74; 5,89]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Rückenschmerzen	RR: 0,38 [0,08; 1,89]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Müdigkeit	Basierend auf der CSG-Studie RR: 0,16 [0,02; 1,40] Basierend auf der UK-IESG-Studie RR: 1,08 [0,25; 4,62]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schmerzen	RR: 0,23 [0,04; 1,18]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Dyspnoe	RR: 0,08 [0,01; 0,72]  Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Vertigo	RR: 3,85 [0,63; 23,53]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Grippeähnliche Erkrankung	Basierend auf der Studie 016 RR: 0,40 [0,07; 2,17] Basierend auf der SETTLE-Studie RR: 6,66 [0,28; 159,50]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abnormale Urinanalyse	RR: 0,05 [0,00; 1,15]	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p><sup>a</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p><sup>b</sup> Einschätzung zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)</p>		

In der Gesamtschau ergibt sich für Sildenafil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.



#### 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 4-498: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.	beträchtlich

#### 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.*

Für Sildenafil und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Tadalafil liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Somit wird für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sildenafil im Vergleich zur ZVT Tadalafil ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [38] durchgeführt.

Der indirekte Vergleich von Sildenafil mit Tadalafil wurde auf Grundlage von RCTs durchgeführt, die für die Tadalafil-Studien anhand einer systematischen Literaturrecherche ergänzt durch Recherchen in Studienregistern identifiziert wurden.

Die Studie 016 [57] vergleicht Safinamid in einer Dosierung von 50 und 100 mg gegenüber Placebo und die SETTLE-Studie [59] in einer Dosierung von 100 mg Safinamid ebenfalls gegenüber Placebo über einen Studienzeitraum von 24 Wochen. Die vier selektierten Entacapon-Studien [30-33] sind doppelblinde, placebokontrollierte und randomisierte Studien mit einem zu den Safinamid-Studien vergleichbaren Studienzeitraum von 24 Wochen bzw. 6 Monaten.

Safinamid ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zugelassen.

Die ausgewählten Entacapon-Studien untersuchen die Wirkung von Entacapon bei Patienten, die mit einer stabilen Dosis L-Dopa behandelt wurden und beschreiben die Ergebnisse für Patienten mit Fluktuationen.

Bezüglich der Endpunkte lieferten die vier Entacapon-Studien mindestens ein Ergebnis, das einem Endpunkt bei den Safinamid-Studien entspricht.

Somit sind die ausgewählten Entacapon-Studien im Hinblick auf Studienart, Indikation, Patientenpopulation, Art und Schweregrad der Erkrankung, Behandlungsdauer und berücksichtigte Endpunkte für einen indirekten Vergleich mit den Safinamid-Studien prinzipiell geeignet. Des Weiteren wurde die Eignung mit statistischen Tests auf Heterogenität bestätigt.

Eine Meta-Analyse mit den oben beschriebenen Quellen wurde kürzlich veröffentlicht [76].

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-499: Datenquellen

Studienbezeichnung	Datenquellen
<b>Safinamid-Studien</b>	
Studie 016	<u>Publikation:</u> Borgohain et al. 2014 [39] <u>Zusatzanalysen:</u> SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE [77] <u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report 016 [57] <u>Studienregistereinträge:</u> Clinicaltrials.gov [41] EU Clinical Trials Register [42] International Clinical Trials Registry Platform <sup>1</sup> [43-46]
Studie 018	<u>Publikation:</u> Borgohain et al. 2014 [40] <u>Zusatzanalysen:</u> SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE [77] <u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report 018 [58] <u>Studienregistereinträge:</u> Clinicaltrials.gov [47]

	EU Clinical Trials Register [48] International Clinical Trials Registry Platform <sup>1</sup> [49,50]
SETTLE	<u>Publikation:</u> Keine Publikation vorhanden <u>Zusatzanalysen:</u> SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE [77] <u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report SETTLE [59] <u>Studienregistereinträge:</u> Clinicaltrials.gov [51] EU Clinical Trials Register [52] Klinische Prüfungen PharmNet.Bund <sup>1</sup> [53,54] International Clinical Trials Registry Platform <sup>1</sup> [55,56]
<b>Entacapon-Studien</b>	
CSG	<u>Publikation:</u> Poewe et al. 2002 [30]
PSG	<u>Publikation:</u> Parkinson Study Group 1997 [32], Parkinson Study Group 1996 [72]
NSG	<u>Publikation:</u> Rinne et al. 1998 [33]
UK-IESG	<u>Publikation:</u> Brooks et al. 2003 [31]
<sup>1</sup> Da das ICTRP Search Portal und das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordern, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.	

## 4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. In: G-BA. 19.06.2014 [Zugriff am 25.02.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 [Online]. In: IQWiG. 28.11.2013 [Zugriff am 25.02.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
3. Wong SS, 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):451-5.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-110 - Safinamid zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms. 26.01.2015.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie, Register-Nr. 030-010) [Online]. In: DGN Online. 09.2012 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-11-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>.
6. Hauser RA, Deckers F, Leher P. Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials. *Mov Disord* 2004;19(12):1409-13.
7. Papapetropoulos S. Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(5):380-7.
8. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(2):75-81.
9. Fahn S, Elton LE. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease Volume II*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, New Jersey, 1987:153-63.
10. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25(9):1131-42.
11. Goetz CG, Stebbins G, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;9(4):390-4.
12. Bassetti CL, Fuhr P, Monsch A, Baronti F, Burkhard P, Conti F et al. Definition, Diagnose und Management der Parkinson-Demenz: Empfehlungen der Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group [Online]. In: Klinik Bethesda. 2007 [Zugriff am 29.04.2015]. URL: [http://www.klinik-bethesda.ch/files/SANP4\\_07.pdf](http://www.klinik-bethesda.ch/files/SANP4_07.pdf).
13. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Online]. In: PubMed. 11.2013 [Zugriff am 29.04.2015]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0063382/pdf/TOC.pdf>.

14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
15. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012;233(1):79-86.
16. Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen HU. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(1):27-34.
17. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill Set al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology* 2012;78(13):998-1006.
18. Williams J.B., Kobak K.A., Bech P, Engelhardt N EKLJOJPJKA. The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(3):120-9.
19. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012;8(5):284-94.
20. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353-7.
21. Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(2):241-8.
22. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011;26(13):2371-80.
23. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Chaudhuri KR. *Guide to Assessment Scales in Parkinson's Disease*. Springer Healthcare Ltd, Gray's Inn Road, London, WCX HB, UK., 2014.
24. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):67-73.
25. Bleß H-H, Keller C. AMNOG: Chronische Erkrankungen - Hürden und Hemmnisse im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen [Online]. In: IGES Institut. 06.2013 [Zugriff am 14.10.2014]. URL: [http://novonordisk.de/media/Gesundheitspolitik/Ergebnisbericht\\_IGES\\_AMNOG\\_final.pdf](http://novonordisk.de/media/Gesundheitspolitik/Ergebnisbericht_IGES_AMNOG_final.pdf).

26. Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Ferreira JJ, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C. Late (Complicated) Parkinson's Disease. In: European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd., 2011:237-67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781444328394.ch15>.
27. CDISC Analysis Data Model Team . Analysis Data Model (ADaM) (Version 2.1). 17.12.2009.
28. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Chapter 7.7.3.3 and 16.1.3.2) - Version 5.1.0 [Online]. In: The Cochrane Collaboration. 03.2011 [Zugriff am 06.05.2015]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
29. Peacock J, Peacock P. Statistical tests. In: Oxford Handbook of Medical Statistics. 2010:237-337.
30. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M, Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta neurologica Scandinavica 2002;105(4):245-55.
31. Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2003;74(8):1071-9.
32. Parkinson Study Group (PSG). Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Annals of neurology 1997;42(5):747-55.
33. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. Neurology 1998;51(5):1309-14.
34. Newron Pharmaceuticals SpA. Intergrated Summary of Efficacy (ISE). 08.05.2014.
35. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17(5):427-42.
36. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord 2004;19(9):1020-8.
37. Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM. Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. Mov Disord 2000;15(3):479-84.



38. 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):683-91.
39. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau Det al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29(2):229-37.
40. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau Det al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014.
41. Newron. Efficacy and Safety of Safinamide (50 and 100mg/Day) Versus Placebo, in Patients With Mid-late Stage Parkinson's Disease [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.08.2010 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187966>.
42. NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist and/or an anticholinergic [Online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005860-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005860-14).
43. Newron. A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/Day) and High (100 mg/Day) Dose of Safinamide, as add-on Therapy, in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease With Motor Fluctuations, Treated With a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment With Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic [Online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01187966>.
44. Newron. A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/Day) and High (100 mg/Day) Dose of Safinamide, as add-on Therapy, in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease With Motor Fluctuations, Treated With a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment With Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic [Online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01187966>.
45. NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic parkinson?s

- disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist and/or an anticholinergic - ND [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005860-14-IT>.
46. NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist and/or an anticholinergic - ND [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005860-14-IT>.
47. Newron. 18-month Study of Long-term Efficacy & Safety of Safinamide as add-on Therapy in Patients With Mid-late Stage PD [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2011 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286935>.
48. NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the long-term efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005861-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005861-21).
49. NEWRON PHARMACEUTICALS. A Phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the long-term efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine antagonist, and/or an anticholinergic. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005861-21-IT>.
50. NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the long-term efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005861-21-IT>.

51. Newron. Safinamide in Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) With Motor Fluctuations, as add-on to Levodopa [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627640>.
52. Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002964-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002964-90).
53. Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
54. Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
55. Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. - Safinamide in IPD with motor fluctuations, as add-on to levodopa [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 11.08.2014 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002964-90-BE>.
56. Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. - Safinamide in IPD with motor fluctuations, as add-on to levodopa [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform

(ICTRP). 11.08.2014 [Zugriff am 18.03.2015]. URL:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002964-90-BE>.

57. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 016. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 30.05.2012.
58. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 018. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Month Extension Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May Be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 11.01.2013.
59. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. SETTLE. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. 25.10.2013.
60. Investigator/Central Patient Diary Review Guidelines - 27919 STUDY. 02.03.2010.
61. Parkinson Study Group (PSG). A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62(2):241-8.
62. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007166.
63. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005;20(2):224-30.
64. Cattaneo C, Gambini F, Bonizzoni E, Sardina M. Long-term effects of safinamide treatment on dyskinesia in mid- to late-stage Parkinson's disease patients. Post-hoc analysis from studies 016-018 (Poster Presented at 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders, Nice, December 4-7, 2014). 2014.
65. Zambon. Investigator's brochure. Investigational Medicinal Product: safinamide. Version 1. 18.11.2014.
66. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-103.

67. Negre-Pages L, Reagraui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008;23(10):1361-9.
68. Barone P, Cattaneo C, La Ferla R, Bonizzoni E, Sardina M. Safinamide significantly reduces pain treatments when given as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and fluctuations (Poster, Presented at the 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (San Diego, California, USA, June 14-18, 2015)). 2015.
69. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010;17(3):364-76.
70. Fachinformation AZILECT® 1 mg Tabletten (TEVA) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 11.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
71. Full prescribing information AZILECT® (rasagiline tablets) [Online]. In: Food and Drug Administration (FDA). 2014 [Zugriff am 13.05.2015]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021641s016s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021641s016s017lbl.pdf).
72. Parkinson Study Group (PSG). The COMT Inhibitor Entacapone Improves Parkinsonian Features in Fluctuating Patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1996;11(Suppl 1):20.
73. Fachinformation Comtess 200 mg Filmtabletten (Orion Pharma) (Stand Januar 2013) [Online]. In: Rote Liste. 01.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
74. Fachinformation Levodopa/Carbidopa/Entacapone-AbZ Filmtabletten (AbZ Pharma) (Stand Juli 2014) [Online]. In: Rote Liste. 07.2014 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
75. Fachinformation Levodopa/Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten (AbZ Pharma) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 11.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
76. Schnitker J, Müller T. Meta-analysis of Placebo-controlled Clinical Trials of Safinamide and Entacapone as Add-on Therapy to Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *European Neurological Review* 2015;10(1):ePub ahead of print.
77. SAS Output Studies 016, 018 and SETTLE. 2015.

**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):*

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

---

<sup>17</sup> 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****Safinamid****MEDLINE – Bibliografische Recherche am 25. Feb. 2015**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.02.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2015 (Letztes Update: 25.02.2015)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME66	22269140
2	CT D PARKINSON DISEASE	47064
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	4691
4	PARKINSON?/(TI; AB)	77661
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	79
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	41
7	PARKINSON?/UT	4301
8	PARALYSIS AGITANS/UT	0
9	SHAKING PALSY/UT	0
10	2 TO 9	84819
11	TE=SAFINAMID?	39
12	CR=133865-89-1	39
13	SAFINAMID?/(TI; AB)	61
14	SAFINAMID?/UT	5
15	(EMD 1195686 OR EMD1195686)/(TI; AB)	0
16	(FCE 26743 OR FCE26743)/(TI; AB)	6
17	(FCE 28073 OR FCE28073)/(TI; AB)	1
18	(PNU 151774E OR PNU151774E)/(TI; AB)	7
19	ALPHA-AMINOAMID?/(TI; AB)	22
20	(NW 1015 OR NW1015)/(TI; AB)	5
21	ONSTRYV?/(TI; AB)	0
22	XADAGO?/(TI; AB)	0
23	(EMD 1195686 OR EMD1195686)/UT	0
24	(FCE 26743 OR FCE26743)/UT	0
25	(FCE 28073 OR FCE28073)/UT	0
26	(PNU 151774E OR PNU151774E)/UT	0
27	(NW 1015 OR NW1015)/UT	0
28	ONSTRYV?/UT	0



29	XADAGO?/UT	0
30	11 TO 29	87
31	10 AND 30	41

**EMBASE – Bibliografische Recherche am 25. Feb. 2015**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.02.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2015 (Letztes Update: 25.02.2015)	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [3] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EM74	25618658
2	CT=PARKINSON DISEASE	96747
3	CT=IDIOPATHIC PARKINSON?	57
4	PARKINSON?/(TI; AB)	103374
5	SHAKING PALSY/(TI; AB)	64
6	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	99
7	2 TO 6	125404
8	CT=SAFINAMID?	219
9	DN=SAFINAMID?	3
10	DN=ONSTRYV?	0
11	DN=XADAGO?	0
12	CR=133865-89-1	184
13	SAFINAMID?/(TI; AB)	100
14	(EMD 1195686 OR EMD1195686)/(TI; AB)	0
15	(FCE 26743 OR FCE26743)/(TI; AB)	5
16	(FCE 28073 OR FCE28073)/(TI; AB)	1
17	(PNU 151774E OR PNU151774E)/(TI; AB)	7
18	ALPHA-AMINOAMID?/(TI; AB)	49
19	(NW 1015 OR NW1015)/(TI; AB)	5
20	ONSTRYV?/(TI; AB)	0
21	XADAGO?/(TI; AB)	0
22	8 TO 21	263
23	7 AND 22	166
24	RANDOM?/(TI; AB)	953230

25	PLACEBO?(TI; AB; TE; CT)	342532
26	DOUBLE-BLIND?(TI; AB)	154708
27	24 TO 26	1167991
28	23 AND 27	75

**EMBASE Alert – Bibliografische Recherche am 25. Feb. 2015**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.02.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	23.12.2014 -25.02.2015 (Letztes Update: 25.02.2015)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08	144979
2	UT=PARKINSON?	526
3	UT=IDIOPATHIC PARKINSON?	2
4	PARKINSON?(TI; AB)	981
5	SHAKING PALSY?(TI; AB)	0
6	PARALYSIS AGITANS?(TI; AB)	0
7	2 TO 6	1020
8	SAFINAMID?	1
9	(EMD 1195686 OR EMD1195686)	0
10	(FCE 26743 OR FCE26743)	0
11	(FCE 28073 OR FCE28073)	0
12	(PNU 151774E OR PNU151774E)	0
13	ALPHA-AMINOAMID?	0
14	(NW 1015 OR NW1015)	0
15	ONSTRYV?	0
16	XADAGO?	0
17	8 TO 16	1
18	7 AND 17	1

### Cochrane Central Register of Controlled Trials – Bibliografische Recherche am 25. Feb. 2015

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.02.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1948-2015 (Letztes Update:11.02.2015)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	830326
2	CT D PARKINSON DISEASE OR CT=PARKINSON%S DISEASE	2690
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	40
4	PARKINSON?/(TI; AB)	3794
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	4
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	1
7	2 TO 6	3931
8	CT=SAFINAMID?	8
9	SAFINAMID?	15
10	(EMD 1195686 OR EMD1195686)	0
11	(FCE 26743 OR FCE26743)	0
12	(FCE 28073 OR FCE28073)	0
13	(PNU 151774E OR PNU151774E)	0
14	ALPHA-AMINOAMID?	3
15	(NW 1015 OR NW1015)	0
16	ONSTRYV?	0
17	XADAGO?	0
18	8 TO 17	15
19	7 AND 18	10

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Entacapon****MEDLINE – Bibliografische Recherche am 28. Okt. 2014**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	28.10.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2014 (Letztes Update: 28. Oktober 2014)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME66	21811618
2	CT D PARKINSON DISEASE	46121
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	4550
4	PARKINSON?/(TI; AB)	75258
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	79
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	39
7	PARKINSON?/UT	3379
8	PARALYSIS AGITANS/UT	0
9	SHAKING PALSY/UT	0
10	2 TO 9	82264
11	TE=ENTACAPONE	355
12	TE=STALEVO	27
13	CR=130929-57-6	0
14	CR=745835-09-0	0
15	?ENTACAPON?/(TI; AB)	451
16	?ENTACAPON?/UT	12
17	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/(TI; AB)	16
18	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/UT	0
19	STALEVO?/(TI; AB)	35
20	STALEVO?/(UT)	1
21	11 TO 20	537
22	10 AND 21	392

**MEDLINE – Aktualisierungsrecherche am 2. März 2015**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	02.03.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2015 (Letztes Update: 02.03.2015)	
	Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) <sup>18</sup> : 28.10.2014 02:11 –02.03.2015 17:00	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME66 <sup>19</sup>	22286669
2	CT D PARKINSON DISEASE	1451
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	189
4	PARKINSON?/(TI; AB)	6591
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	3
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	4
7	PARKINSON?/UT	2261
8	PARALYSIS AGITANS/UT	0
9	SHAKING PALSY/UT	0
10	2 TO 9	6896
11	TE=ENTACAPONE	9
12	TE=STALEVO	0
13	CR=130929-57-6	0
14	CR=745835-09-0	0
15	?ENTACAPON?/(TI; AB)	30
16	?ENTACAPON?/UT	10
17	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/(TI; AB)	0
18	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/UT	0
19	STALEVO?/(TI; AB)	2
20	STALEVO?/(UT)	1
21	11 TO 20	31
22	10 AND 21	21

<sup>18</sup> Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

<sup>19</sup> Eingegebenes Kommando war: SBAS ME66; RD>201410280210

**EMBASE – Bibliografische Recherche am 28. Okt. 2014**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
Datum der Suche:	28.10.2014	
Zeitsegment:	1974-2014 (Letztes Update: 28.10.2014)	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [3] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EM74	25113853
2	CT=PARKINSON DISEASE	94327
3	CT=IDIOPATHIC PARKINSON?	55
4	PARKINSON?/(TI; AB)	100612
5	SHAKING PALSY/(TI; AB)	64
6	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	98
7	2 TO 6	122159
8	CT D ENTACAPON?	2435
9	CT=CARBIDOPA PLUS ENTACAPONE PLUS LEVODOPA	433
10	DN=COMTESS	94
11	DN=COMTAN	209
12	DN=ENTACOM	0
13	DN=ENTACAPONE	1
14	DN=STALEVO?	247
15	CR=130929-57-6	0
16	CR=745835-09-0	0
17	?ENTACAPON?/(TI; AB)	720
18	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/(TI; AB)	33
19	STALEVO?/(TI; AB)	61
20	8 TO 19	2514
21	7 AND 20	2141
22	RANDOM?/(TI; AB)	925894
23	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	335644
24	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	151733
25	22 TO 24	1137524
26	21 AND 25	448

**EMBASE – Aktualisierungsrecherche am 2. März 2015**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	02.03.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2015 (Letztes Update: 02.03.2015)	
	Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) <sup>20</sup> : 28.10.2014 03:49 – 02.03.2015 17:31	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [3] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EM74 <sup>21</sup>	6580421
2	CT=PARKINSON DISEASE	2561
3	CT=IDIOPATHIC PARKINSON?	2
4	PARKINSON?/(TI; AB)	2932
5	SHAKING PALSY/(TI; AB)	0
6	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	1
7	2 TO 6	3436
8	CT D ENTACAPON?	49
9	CT=CARBIDOPA PLUS ENTACAPONE PLUS LEVODOPA	8
10	DN=COMTESS	2
11	DN=COMTAN	4
12	DN=ENTACOM	0
13	DN=ENTACAPONE	0
14	DN=STALEVO?	6
15	CR=130929-57-6	0
16	CR=745835-09-0	0
17	?ENTACAPON?/(TI; AB)	21
18	(COMTESS? OR COMTAN? OR ENTACOM?)/(TI; AB)	1
19	STALEVO?/(TI; AB)	2
20	8 TO 19	54
21	7 AND 20	39
22	RANDOM?/(TI; AB)	30178
23	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	7440
24	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	3278
25	22 TO 24	33524

<sup>20</sup> Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

<sup>21</sup> Eingegebenes Kommando war: SBAS EM74; RD>201410280348

26	21 AND 25	7
----	-----------	---

**EMBASE Alert – Bibliografische Recherche am 28. Okt. 2014**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	28.10.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	22.08. - 28.10.2014 (Letztes Update: 28.10.2014)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08	90448
2	UT=PARKINSON?	320
3	UT=IDIOPATHIC PARKINSON?	3
4	PARKINSON?/(TI; AB)	535
5	SHAKING PALSY/(TI; AB)	0
6	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	0
7	2 TO 6	571
8	?ENTACAPON?	3
9	COMTESS?	0
10	COMTAN?	0
11	ENTACOM?	0
12	STALEVO?	2
13	8 TO 12	4
14	7 AND 13	4

**EMBASE Alert – Aktualisierungsrecherche am 2. März 2015**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	02.03.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	26.12.2014 -28.02.2015 (Letztes Update: 28.02.2015)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08	143628
2	UT=PARKINSON?	535
3	UT=IDIOPATHIC PARKINSON?	3
4	PARKINSON?/(TI; AB)	975
5	SHAKING PALSY/(TI; AB)	0



6	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	0
7	2 TO 6	1017
8	?ENTACAPON?	3
9	COMTESS?	0
10	COMTAN?	0
11	ENTACOM?	0
12	STALEVO?	1
13	8 TO 12	3
14	13 AND 7	2

### Cochrane Central Register of Controlled Trials – Bibliografische Recherche am 28. Okt. 2014

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	28.10.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	1948-2014 (Letztes Update: 02.10.2014)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	795038
2	CT D PARKINSON DISEASE	2360
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	40
4	PARKINSON?/(TI; AB)	3487
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	4
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	0
7	2 TO 6	3590
8	?ENTACAPON?	107
9	COMTESS?	1
10	COMTAN?	2
11	ENTACOM?	0
12	STALEVO?	10
13	8 TO 12	108
14	7 AND 13	96

## Cochrane Central Register of Controlled Trials – Aktualisierungsrecherche am 2. März 2015

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	02.03.2015	
<b>Zeitsegment:</b>	1948-2015 (Letztes Update:11.02.2015) Zeitsegment der Suche zum Zwecke der Aktualisierung (Beschränkung des Release Dates) <sup>22</sup> : 02.10.2014 04:05 - 02.03.2015 18:20	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93 <sup>23</sup>	830326
2	CT D PARKINSON DISEASE	978
3	CT=PARKINSONIAN DISORDERS	13
4	PARKINSON?/(TI; AB)	1062
5	PARALYSIS AGITANS/(TI; AB)	0
6	SHAKING PALSY/(TI; AB)	1
7	2 TO 6	1114
8	?ENTACAPON?	38
9	COMTESS?	2
10	COMTAN?	1
11	ENTACOM?	0
12	STALEVO?	5
13	8 TO 12	38
14	7 AND 13	33

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

<sup>22</sup> Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

<sup>23</sup> Eingegebenes Kommando war: sbas CCTR93; RD>201410020404

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Safinamid****Clinicaltrials.gov**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.03.2015
<b>Suchstrategie A</b>	Safinamide OR "FCE 26743" OR "FCE-26743" OR FCE26743 OR "FCE 28073" OR "FCE-28073" OR FCE28073 OR "PNU 154774E" OR "PNU-154774E" OR PNU154774E OR "alpha-aminoamide" OR a-aminoamide OR "Fbap methanesulfonate" OR "NW 1015" OR "NW-1015" OR "NW1015"
<b>Treffer A</b>	14
<b>Suchstrategie B</b>	"EMD 1195686" OR "EMD-1195686" OR EMD1195686 OR Onstryv OR Xadago
<b>Treffer B</b>	0
<b>Treffer Gesamt</b>	14

**EU Clinical Trials Register**

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.03.2015
<b>Suchstrategie</b>	Safinamide OR "FCE 26743" OR "FCE-26743" OR FCE26743 OR "FCE 28073" OR "FCE-28073" OR FCE28073 OR "PNU 154774E" OR "PNU-154774E" OR PNU154774E OR "alpha-aminoamide" OR a-aminoamide OR "Fbap methanesulfonate" OR "NW 1015" OR "NW-1015" OR NW1015 OR "EMD 1195686" OR "EMD-1195686" OR EMD1195686 OR Onstryv OR Xadago
<b>Treffer</b>	12

**International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)**

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.03.2015
<b>Suchstrategie A</b>	safinamide OR safinamid*
<b>Treffer A</b>	22 Studien (73 Datensätze)
<b>Suchstrategie B</b>	FCE 26743 OR FCE-26743 OR FCE26743
<b>Treffer B</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie C</b>	FCE 28073 OR FCE-28073 OR FCE28073
<b>Treffer C</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie D</b>	PNU 154774E OR PNU-154774E OR PNU154774E
<b>Treffer D</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie E</b>	alpha-aminoamide OR a-aminoamide
<b>Treffer E</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie F</b>	Fbap methanesulfonate
<b>Treffer F</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie G</b>	EMD 1195686 OR EMD-1195686 OR EMD1195686
<b>Treffer G</b>	1 Studie
<b>Suchstrategie H</b>	NW 1015 OR NW-1015 OR NW1015
<b>Treffer H</b>	12 Studien (46 Datensätze)
<b>Suchstrategie I</b>	onstryv*
<b>Treffer I</b>	0 Studien
<b>Suchstrategie K</b>	xadago*
<b>Treffer K</b>	0 Studien
<b>Treffer Gesamtzahl (A-K)</b>	35 Studien (inklusive Mehrfachnennungen)

**PharmNet.Bund**

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	18.03.2015
<b>Suchstrategie A</b>	?safinamid? [Active Substance] oder ?safinamid? [Product Name/Code] oder ?safinamid? [Title] oder ?safinamid? [Textfelder] oder 133865-89-1 [CAS-number]
<b>Treffer A</b>	5
<b>Suchstrategie B1</b>	?FCE 26743? [Active Substance] oder ?FCE 26743? [Product Name/Code] oder ?FCE 26743? [Title] oder ?FCE 26743? [Textfelder]
<b>Treffer B1</b>	0
<b>Suchstrategie B2</b>	?FCE-26743? [Active Substance] oder ?FCE-26743? [Product Name/Code] oder ?FCE-26743? [Title] oder ?FCE-26743? [Textfelder]
<b>Treffer B2</b>	0
<b>Suchstrategie B3</b>	?FCE26743? [Active Substance] oder ?FCE26743? [Product Name/Code] oder ?FCE26743? [Title] oder ?FCE26743? [Textfelder]
<b>Treffer B3</b>	0
<b>Suchstrategie C1</b>	?FCE 28073? [Active Substance] oder ?FCE 28073? [Product Name/Code] oder ?FCE 28073? [Title] oder ?FCE 28073? [Textfelder]
<b>Treffer C1</b>	0
<b>Suchstrategie C2</b>	?FCE-28073? [Active Substance] oder ?FCE-28073? [Product Name/Code] oder ?FCE-28073? [Title] oder ?FCE-28073? [Textfelder]
<b>Treffer C2</b>	0
<b>Suchstrategie C3</b>	?FCE28073? [Active Substance] oder ?FCE28073? [Product Name/Code] oder ?FCE28073? [Title] oder ?FCE28073? [Textfelder]
<b>Treffer C3</b>	0
<b>Suchstrategie D1</b>	?PNU 154774E? [Active Substance]

	oder ?PNU 154774E? [Product Name/Code] oder ?PNU 154774E? [Title] oder ?PNU 154774E? [Textfelder]
<b>Treffer D1</b>	0
<b>Suchstrategie D2</b>	?PNU-154774E? [Active Substance] oder ?PNU-154774E? [Product Name/Code] oder ?PNU-154774E? [Title] oder ?PNU-154774E? [Textfelder]
<b>Treffer D2</b>	0
<b>Suchstrategie D3</b>	?PNU154774E? [Active Substance] oder ?PNU154774E? [Product Name/Code] oder ?PNU154774E? [Title] oder ?PNU154774E? [Textfelder]
<b>Treffer D3</b>	0
<b>Suchstrategie E1</b>	?alpha-aminoamide? [Active Substance] oder ?alpha-aminoamide? [Product Name/Code] oder ?alpha-aminoamide? [Title] oder ?alpha-aminoamide? [Textfelder]
<b>Treffer E1</b>	0
<b>Suchstrategie E2</b>	?a-aminoamide? [Active Substance] oder ?a-aminoamide? [Product Name/Code] oder ?a-aminoamide? [Title] oder ?a-aminoamide? [Textfelder]
<b>Treffer E2</b>	0
<b>Suchstrategie F</b>	?fbap methanesulfonate? [Active Substance] oder ?fbap methanesulfonate? [Product Name/Code] oder ?fbap methanesulfonate? [Title] oder ?fbap methanesulfonate? [Textfelder]
<b>Treffer F</b>	0
<b>Suchstrategie G1</b>	?EMD 1195686? [Active Substance] oder ?EMD 1195686? [Product Name/Code] oder ?EMD 1195686? [Title] oder ?EMD 1195686? [Textfelder]
<b>Treffer G1</b>	1
<b>Suchstrategie G2</b>	?EMD-1195686? [Active Substance] oder ?EMD-1195686? [Product Name/Code] oder ?EMD-1195686? [Title] oder ?EMD-1195686? [Textfelder]
<b>Treffer G2</b>	0
<b>Suchstrategie G3</b>	?EMD1195686? [Active Substance] oder ?EMD1195686? [Product Name/Code] oder ?EMD1195686? [Title]

	oder ?EMD1195686? [Textfelder]
<b>Treffer G3</b>	0
<b>Suchstrategie H</b>	?onstryv? [Active Substance] oder ?onstryv? [Product Name/Code] oder ?onstryv? [Title] oder ?onstryv? [Textfelder]
<b>Treffer H</b>	0
<b>Suchstrategie I</b>	?xadago? [Active Substance] oder ?xadago? [Product Name/Code] oder ?xadago? [Title] oder ?xadago? [Textfelder]
<b>Treffer I</b>	0
<b>Suchstrategie K1</b>	?NW 1015? [Active Substance] oder ?NW 1015? [Product Name/Code] oder ?NW 1015? [Title] oder ?NW 1015? [Textfelder]
<b>Treffer K1</b>	0
<b>Suchstrategie K2</b>	?NW-1015? [Active Substance] oder ?NW-1015? [Product Name/Code] oder ?NW-1015? [Title] oder ?NW-1015? [Textfelder]
<b>Treffer K2</b>	5
<b>Suchstrategie K3</b>	?NW1015? [Active Substance] oder ?NW1015? [Product Name/Code] oder ?NW1015? [Title] oder ?NW1015? [Textfelder]
<b>Treffer K3</b>	0
<b>Treffer Gesamtzahl</b>	11 Treffer (inklusive Mehrfachnennungen)



**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Entacapon****Clinicaltrials.gov**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.02.2015
<b>Suchstrategie</b>	entacapone OR comtess OR comtan OR entacom OR stalevo OR ELC200 OR OR611 OR "OR-611" OR "OR 611"
<b>Treffer</b>	45

**EU Clinical Trials Register**

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2015
<b>Suchstrategie A</b>	entacapone OR entacapon OR entacapona OR comtess OR comtan OR stalevo OR ELC200
<b>Treffer A</b>	34
<b>Suchstrategie B</b>	entacom OR OR611 OR OR-611
<b>Treffer B</b>	0
<b>Treffer A+B</b>	34

**International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)**

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2015
<b>Suchstrategie A</b>	entacapone OR entacapon* OR stalevo*
<b>Treffer A</b>	61 Studien (109 Datensätze)
<b>Suchstrategie B</b>	comtess* OR comtan* OR entacom*
<b>Treffer B</b>	9 Studien (35 Datensätze)
<b>Suchstrategie C</b>	OR611 OR ELC200
<b>Treffer C</b>	5 Studien (7 Datensätze)
<b>Treffer Gesamtzahl (A-C)</b>	75 Studien (inklusive Mehrfachnennungen)

**PharmNet.Bund**

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2015
<b>Suchstrategie A</b>	?entacapon? [Active Substance] oder ?entacapon? [Product Name/Code] oder ?entacapon? [Title] oder ?entacapon? [Textfelder] oder 130929-57-6 [CAS-number] oder 745835-09-0 [CAS-number]
<b>Treffer A</b>	10
<b>Suchstrategie B</b>	?comtess? [Active Substance] oder ?comtess? [Product Name/Code] oder ?comtess? [Title] oder ?comtess? [Textfelder] oder ?comtan? [Active Substance] oder ?comtan? [Product Name/Code] oder ?comtan? [Title] oder ?comtan? [Textfelder]
<b>Treffer B</b>	4
<b>Suchstrategie C</b>	?entacom? [Active Substance] oder ?entacom? [Product Name/Code] oder ?entacom? [Title] oder ?entacom? [Textfelder]
<b>Treffer C</b>	0
<b>Suchstrategie D</b>	?stalevo? [Active Substance]

	oder ?stalevo? [Product Name/Code] oder ?stalevo? [Title] oder ?stalevo? [Textfelder] oder ?ELC200? [Active Substance] oder ?ELC200? [Product Name/Code] oder ?ELC200? [Title] oder ?ELC200? [Textfelder]
<b>Treffer D</b>	4
<b>Suchstrategie E</b>	?OR611? [Active Substance] oder ?OR611? [Product Name/Code] oder ?OR611? [Title] oder ?OR611? [Textfelder]
<b>Treffer E</b>	0
<b>Treffer Gesamtzahl (A-E)</b>	18 (inklusive Mehrfachnennungen)

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Ausschlussgrund: Sekundärpublikation ohne zusätzliche relevante Studien (n=2)**

- 1) Dezsi L, Vecsei L. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease. Expert opinion on investigational drugs 2014;23(5):729-42.
- 2) Onofrj M, Bonanni L, Thomas A. An expert opinion on safinamide in Parkinson's disease. Expert opinion on investigational drugs 2008;17(7):1115-25.

**Ausschlussgrund: keine Volltext-Publikation (Konferenzabstract) (n=25)**

- 3) Anand R, Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M et al. First long-term (2-year) controlled study to evaluate treatment with safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. Neurology 2011; 77[2]:198.
- 4) Anand R, Meshram C, Szasz J, Bhatt M, Guiliani R, Forrest E et al. Safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations may improve responder rates versus placebo during long-term treatment. Parkinsonism and Related Disorders 2012;18:133.
- 5) Anand R, Borgohain R, Stocchi F, Guiliani R, Rice P, Forrest E et al. First 2-year, Placebo-controlled study in Parkinson's disease patients with motor fluctuations indicates safinamide may benefit patients with more severe dyskinesia. Parkinsonism and Related Disorders 2012;18:132-3.
- 6) Anand R, Borgohain R, Bhatt M, Stocchi F, Chirileanu D, Lucini V. Long-term efficacy of safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease (PD) using an 'on' and 'on-off' treatment analysis. Parkinsonism and Related Disorders 2012;18:132.
- 7) Anand R, Schapira AHV, Giuliani R, Lucini V. Safinamide is associated with clinically important improvement in motor symptoms in fluctuating PD patients as add-on to levodopa (SETTLE). Movement Disorders 2013;28:151-2.

- 8) Anand R, Barone P, Schapira A, Fox S, Hubert F, Giuliani R et al. Safinamide is effective as add-on treatment in both early and Advanced PD [abstract]. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 33369.
- 9) Anand R, Lucini V, Forrest E, Giuliani R, Suresh A. Early onset of efficacy of safinamide on motor fluctuations in PD patients on L-dopa and other PD medications (SETTLE study). *Movement Disorders* 2014;29:224.
- 10) Bhatt M, Chirileanu D, Meshram C, Stanzione P, Forrest EC, Lucini V. Effect of safinamide on dyskinesia in patients with mid-to late-stage Parkinson's disease: Data from a post hoc analysis. *Movement Disorders* 2010;25:676.
- 11) Bonizzoni E, Gambini F, Sardina M. Bootstrap analysis of ON and OFF time data in the SETTLE study. *Movement Disorders* 2014;29:228.
- 12) Borgohain R, Szasz J, Bhatt M, Rossetti S, Lucini V, Anand R. Safinamide as an adjunct to levodopa significantly improved motor fluctuations in Parkinson's disease: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:115.
- 13) Borgohain R, Mehta NA, Bajenaru OA, Quatralo R, Lucini V, Anand R. Effect of safinamide on depressive symptoms in patients with mid-late stage Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25:291.
- 14) Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Stocchi F et al. First 2-year, controlled study to assess safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2011;26:120-1.
- 15) Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Stocchi F et al. Results from the first 2-year, controlled study to assess safinamide as add-on to l-dopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. *European Journal of Neurology* 2011;18:20.
- 16) Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Guiliani R, Lucini V, Anand R. Two-year, placebo-controlled safety and tolerability data for safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease (PD). *Parkinsonism and Related Disorders* 2012;18:132.
- 17) Campioni M, Kroesser S, Thapar MM, Hayes SC, Gibiansky E, Lucini V et al. Predicting exposure and response to safinamide in Parkinson's disease (PD) using population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling. *Movement Disorders* 2010;25:674-5.
- 18) Meshram C, Bhatt M, Chirileanu D, Stanzione P, Lucini V, Rossetti S et al. Safinamide improves motor function without worsening troublesome dyskinesia as add-on therapy in L-DOPA-treated patients with mid- to late-stage Parkinson's disease (PD). *European Journal of Neurology* 2010;17:99.

- 19) Meshram C, Borgohain R, Bhatt M, Chirileanu D, Stocchi F, Lucini V et al. Two-year, placebo-controlled safety and tolerability data for safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011;26:134-5.
- 20) Meshram C, Borgohain R, Bhatt M, Chirileanu D, Stocchi F, Lucini V et al. Two-year, Placebo-controlled safety and tolerability data for safinamide as add-on to l-dopa in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2011;18:232-3.
- 21) Meshram CM, Bhatt M, Chirileanu D, Stanzione P, Lucini V, Rossetti SM et al. Safinamide as add-on to levodopa improves motor function without worsening dyskinesia in patients with mid-late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25:302.
- 22) Schapira A, Fox S, Hauser R, Jankovic J, Kulisevsky J, Pahwa Ret al. Study design of SETTLE: A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of safinamide as add-on therapy to L-DOPA in Parkinson's disease - Ongoing clinical trial. *European Journal of Neurology* 2010;17:112.
- 23) Schapira A, Fox S, Hauser R, Jankovic J, Jost W, Kulisevsky Jet al. Safinamide add on to l-dopa: A randomized, placebo-controlled, 24-week global trial in patients with parkinson's disease (PD) and motor fluctuations (settle). *Neurology* 2013;80(1).
- 24) Schapira AHV, Fox S, Hauser R, Jankovic J, Kulisevsky J, Pahwa Ret al. SETTLE study design: A 24-week, double-blind, placebocontrolled study of the efficacy and safety of safinamide as addon therapy to levodopa in patients with Parkinson's diseases add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25:308-9.
- 25) Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost W, Kulisevsky Jet al. Safinamide significantly improves responder rates in fluctuating Parkinson's disease (PD) patients as add-on to levodopa (SETTLE). *Movement Disorders* 2013;28:152.
- 26) Szasz J, Borgohain R, Bhatt M, Rossetti S, Lucini V, Anand R. Improvements in symptom severity and daily living with safinamide in Parkinson's disease: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:118.
- 27) Szasz J, Borgohain R, Bhatt M, Rossetti S, Lucini V, Anand R. Effects of Safinamide as add-on to L-dopa on symptom severity and aspects of daily living in patients with mid-to late-stage Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25:675.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche****Ausschlussgrund: Studienpopulation nicht passend (n=1)**

- 1) Goldstein DS, Holmes C, Sewell L, Pechnik S, Kopin IJ. Effects of carbidopa and entacapone on the metabolic fate of the norepinephrine prodrug L-DOPS. Journal of clinical pharmacology 2011;51(1):66-74.

**Ausschlussgrund: Sekundärpublikation ohne zusätzliche relevante Studien (n=20)**

- 2) Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamaeki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996) 2008;115(6):843-9.
- 3) Chong BS, Mersfelder TL. Entacapone. The Annals of pharmacotherapy 2000;34(9):1056-65.
- 4) Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. JAMA - Journal of the American Medical Association 2014;311(16):1670-83.
- 5) Dams J, Bornschein B, Reese JP, Conrads-Frank A, Oertel WH, Siebert U, et al. Modelling the cost effectiveness of treatments for parkinsons disease: A methodological review. PharmacoEconomics 2011;29(12):1025-49.
- 6) Davie CA. A review of Parkinson's disease. British Medical Bulletin 2008;86(1):109-27.
- 7) Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane database of systematic reviews 2004;(4):004554.
- 8) Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, Aminoff MJ, Alldredge BK. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. The Annals of pharmacotherapy 1997;31(10):1205-17.
- 9) Ianssek R, Danoudis M. A single-blind cross over study investigating the efficacy of standard and controlled release levodopa in combination with entacapone in the treatment of end-of-dose effect in people with Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders 2011;17(7):533-6.
- 10) Keraenen T, Tuhkasaari M, Kuusisto H. Long-term retention rate of entacapone in the treatment of Parkinson's disease. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies 2008;15(4):30.



- 11) Kuoppamaeki M, Vahteristo M, Ellmen J, Kieburtz K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 2014;130(4):239-47.
- 12) Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clinical neuropharmacology* 2012;35(4):185-90.
- 13) Martignoni E, Blandini F, Pacchetti C, Nappi G. COMT inhibition and safety. *Functional Neurology* 2001;16(4 SUPPL.):135-40.
- 14) Najib J. Entacapone: a catechol-O-methyltransferase inhibitor for the adjunctive treatment of Parkinson's disease. *Clinical therapeutics* 2001;23(6):802-32.
- 15) Nissinen H, Kuoppamaeki M, Leinonen M, Schapira AH. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2009;16(12):1305-11.
- 16) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):983-95.
- 17) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Appendix D: Practice parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidenced-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 2007;13(1):177-89.
- 18) Rinne UK, Gordin A, Teraevaeinen HT. COMT inhibition with entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Advances in neurology* 1999;80:491-4.
- 19) Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furmston A, Deane K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011;26(4):587-98.
- 20) Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15(7):500-5.

21) Zambito Marsala S, Gioulis M. Critical review of entacapone literature. *Movement Disorders* 2011;26:288.

**Ausschlussgrund: Beobachtungsdauer nicht passend (n=9)**

22) Ferreira J, Rocha J-F, Santos A, Lopes N, Nunes T, Soares-da-Silva P. Design of a double-blind, placebo- and active-controlled, phase-III trial in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: Opicapone superiority vs. placebo and non-inferiority vs. Entacapone. *European Journal of Neurology* 2012;19:695.

23) Ferreira JJ, Rocha JF, Santos A, Nunes T, Soares-da-Silva P. The design of a double-blind, placebo- and active-controlled, multi-national phase-III trial in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: Opicapone superiority vs. placebo and non-inferiority vs. entacapone. *Movement Disorders* 2012;27:118.

24) Korchounov A, Bogomazov G. Employment, medical absenteeism, and disability perception in Parkinson's disease: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study of entacapone adjunctive therapy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21(12):2220-4.

25) Lyytinen J, Kaakkola S, Gordin A, Teravainen H. Cardiovascular safety of entacapone in the treatment of patients with Parkinson's disease (PD) [abstract]. *Journal of the neurological sciences* 1997;150(Suppl):45.

26) Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M, FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2001;8(1):53-60.

27) Rascol O, Barone P, Behari M, Emre M, Giladi N, Olanow CW, et al. Pramipexole in Parkinson disease fluctuations: a double-blind randomized trial with placebo and entacapone. *Clinical neuropharmacology* 2012;35(1):15-20.

28) Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllylä V, Hakala A, Reinikainen K, et al. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta neurologica Scandinavica* 2005;111(1):21-8.

29) Sastry D, Toepper R, Paolhagen S, Wighton A, Ellmen J, Laapas K, et al. The SEWOP (stalevo in early wearing-off patients) study. *Movement Disorders* 2010;25:308.

- 30) Troconiz IF, Naukkarinen TH, Ruottinen HM, Rinne UK, Gordin A, Karlsson MO.  
Population pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with Parkinson's disease receiving entacapone. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1998;64(1):106-16.

**Ausschlussgrund: Keine Volltext-Publikation (Konferenzabstract) (n=1)**

- 31) Poewe W, Deuschl G. The effect of entacapone in patients with parkinson's disease (pd): an austrian-german long-term multicentre study (celomen study). *European Journal of Neurology (Abstracts of the 4th Congress of the European Federation of Neurological Sciences, September 7-11, Lisbon, Portugal 1999)* 1999;6(Suppl 3):78.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

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

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

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

#	Studien-ID Studienbezeichnung <sup>a</sup>	Referenz	Nicht erfülltes Einschluss- kriterium
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT00642889 NW-1015/017/III/2003 Studie 017	1) Newron. Safinamide as Add-On Therapy in Patients With Early Idiopathic Parkinson's Disease Treated With a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist (12 Month Extension) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642889">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642889</a> .	E1
2	NCT00643045 NW 1015/015/III/2003 Studie 015	2) Newron. Safinamide as Add-On Therapy in Patients With Early Idiopathic Parkinson's Disease Treated With a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2008 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643045">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643045</a> .	E1
3	NCT01028586 27938 IND: 63,901 MOTION Extension	3) Newron. MOTION, Safinamide in Early Idiopathic Parkinson's Disease (IPD), as add-on to Dopamine Agonist (Extension of Trial 27918) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028586">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028586</a> .	E1
4	NCT01374113 EMR701165_025	4) Newron. Safinamide Renal Impairment Trial [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374113">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374113</a> .	E1, E5
5	NCT00865579 Eudra-CT 2008-005492-94 28850	5) Newron. Open-Label Trial to Determine the Long-Term Safety of Safinamide in Parkinson's Disease Patients [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00865579">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00865579</a> .	E3, E5

	63,901		
6	NCT01027169 28696	6) Newron. A Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on Safinamide Pharmacokinetics [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027169">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027169</a> .	E1, E5
7	NCT01113320 EMR701165_023 Safinamide-LID	7) Newron. Safinamide in Levodopa Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease Subjects [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113320">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113320</a> .	E2
8	NCT00605683 Eudra-CT 2007-002963-28 27918 63,901 MOTION	8) Newron. MOTION, Safinamide in Early IPD, as add-on to Dopamine Agonist [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605683">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605683</a> .	E1
9	NCT01211587 EMR701165-024	9) Newron. A Trial to Explore the Potential Benefit of Safinamide on Cognitive Impairment Associated With Parkinson's Disease [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211587">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211587</a> .	E1
10	NCT01026428 28780	10) Newron. A Study to Assess the Effect of Safinamide on Levodopa Pharmacokinetics [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026428">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026428</a> .	E4
11	NCT01264861 28849	11) Newron. A Study to Evaluate Safinamide's Effect on Dopamine and Serotonin's Availability by Using Brain Imaging [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264861">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264861</a> .	E1, E3, E5
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
1	Eudra-CT 2004-000835-27 NW-1015/017/III/2003 Studie 017	12) NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day, as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000835-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000835-27</a> .	E1
2	Eudra-CT 2004-000833-12 NW-1015/015/III/2003	13) Newron Pharmaceuticals S.p.A. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50-100 mg/day) and high (150-200 mg/day) dose range of safinamide, as add-on therapy, in patients with early idiopathic parkinson's disease treated with a	E1

	Studie 015	stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000833-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000833-12</a> .	
3	Eudra-CT 2008-004146-88 27938 MOTION Extension	14) NEWRON PHARMACEUTICALS. A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004146-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004146-88</a> .	E1
4	Eudra-CT 2008-005492-94 28850	15) MERCK SERONO SA. Open-Label trial to Determine the Long-term Safety of Safinamide in Parkinson's Disease Patients [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005492-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005492-94</a> .	E3, E5
5	Eudra-CT 2009-017174-20 EMR701165_023	16) MERCK SERONO SA. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017174-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017174-20</a> .	E2
6	Eudra-CT 2007-002963-28 27918 MOTION	17) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002963-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002963-28</a> .	E1
7	Eudra-CT 2010-020109-34 EMR701165-024	18) Merck Serono S.A.- Geneva. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group Phase II study to explore the potential beneficial effects of safinamide on cognition in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020109-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020109-34</a> .	E1
8	Eudra-CT 2008-002769-30 28780	19) MERCK SERONO SA. A randomised, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction study to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in subjects with Parkinson's disease [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	E4

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002769-30">search/search?query=eudract_number:2008-002769-30</a> .	
9	Eudra-CT 2008-001966-10 27937 SETTLE Extension	20) Merck Serono SA - Geneva. A phase III, double blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of safinamide (50 to 100 mg/day), as add on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001966-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001966-10</a> .	E4
<b>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)<sup>b</sup></b>			
1	NCT00642889 Eudra-CT 2004-000835-27-IT NW-1015/017/III/2003 Studie 017	21) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day, as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: 22) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day, as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000835-27-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000835-27-IT</a> . 23) Newron. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day, as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642889</a> . 24) Newron. A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day, as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642889</a> .	E1
2	NCT00643045 Eudra-CT 2004-000833-12-ES NW 1015/015/III/2003	25) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50-100 mg/day) and high (150-200 mg/day) dose range of safinamide, as add-on therapy, in patients with early idiopathic parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry	E1

	Studie 015	<p>Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000833-12-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000833-12-ES</a>.</p> <p>26) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50-100 mg/day) and high (150-200 mg/day) dose range of safinamide, as add-on therapy, in patients with early idiopathic parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000833-12-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000833-12-ES</a>.</p> <p>27) Newron. A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 100 mg/Day) and High (150 200 mg/Day) Dose Range of Safinamide as Add-On Therapy in Patients With Early Idiopathic Parkinson's Disease Treated With a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643045</a>.</p> <p>28) Newron. A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 100 mg/Day) and High (150 200 mg/Day) Dose Range of Safinamide as Add-On Therapy in Patients With Early Idiopathic Parkinson's Disease Treated With a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643045</a>.</p>	
3	<p>NCT01028586 Eudra-CT 2008-004146-88-FI 27938 IND: 63,901 MOTION Extension</p>	<p>29) Newron. A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled Extension Trial to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Low (50 mg/Day) and High (100 mg/Day) Dose Safinamide, as add-on Therapy in Subjects With Early Idiopathic Parkinson's Disease Treated With a Stable Dose of a Single Dopamine Agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028586">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028586</a>.</p> <p>30) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist - Safinamide in early PD patients treated with a single dopamine agonist. Extension Trial to 27918 [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 21.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004146-88-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004146-88-FI</a>.</p> <p>31) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to</p>	E1



		investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist - Safinamide in early PD patients treated with a single dopamine agonist. Extension Trial to 27918 [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 21.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004146-88-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004146-88-FI</a> .	
4	NCT01374113 EMR701165_025	32) Newron. An Open-label, Parallel-group, Single Center, Single Oral Dose Trial to Investigate the Pharmacokinetics (PK) of 50 mg Safinamide in Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment Compared to Matched Subjects With Normal Renal Function [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374113</a>	E1, E5
5	NCT00865579 Eudra-CT 2008-005492-94 28850 63,901	33) Newron. Open-Label Trial to Determine the Long-Term Safety of Safinamide in Parkinson's Disease Patients [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00865579">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00865579</a> .	E3, E5
6	NCT01027169 28696	34) Newron. An Open-label, Parallel-group, Single Centre, Single Oral Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of 50 mg Safinamide in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment as Compared to Matched Subjects With Normal Hepatic Function [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027169">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027169</a> .	E1, E5
7	NCT01113320 Eudra-CT 2009-017174-20-DE EMR701165_023	35) Merck Serono S.A. - Geneva. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias. - LID study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 04.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017174-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017174-20-DE</a> . 36) Merck Serono S.A. - Geneva. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias. - LID study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 04.03.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017174-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017174-20-DE</a> . 37) Newron. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose Escalation Trial to Explore the Potential Antidyskinetic Properties of Safinamide in Patients With Parkinson's Disease Suffering From Levodopa Induced Dyskinesias [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL:	E2

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01113320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01113320</a> .	
8	Eudra-CT 2007-002963-28-FI 27918 MOTION	<p>38) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist. - Safinamide in early IPD, as add-on to dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002963-28-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002963-28-FI</a>.</p> <p>39) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist. - Safinamide in early IPD, as add-on to dopamine agonist [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.01.2013 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002963-28-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002963-28-FI</a>.</p>	E1
9	NCT01211587 Eudra-CT 2010-020109-34-ES EMR701165-024	<p>40) Merck Serono S.A. - Geneva. Estudio Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, para explorar los posibles efectos beneficiosos de safinamida en la cognición, en pacientes no dementes con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática y deterioro cognitivo. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group Phase II study to explore the potential beneficial effects of safinamide on cognition in nondemented patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020109-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020109-34-ES</a>.</p> <p>41) Merck Serono S.A. - Geneva. Estudio Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, para explorar los posibles efectos beneficiosos de safinamida en la cognición, en pacientes no dementes con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática y deterioro cognitivo. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group Phase II study to explore the potential beneficial effects of safinamide on cognition in nondemented patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020109-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020109-34-ES</a>.</p> <p>42) Newron. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Phase II Study to Explore the Potential Beneficial Effects of Safinamide on Cognition in Non-demented Patients With Idiopathic Parkinson's Disease (PD) and Cognitive Impairment [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211587</a>.</p>	E1

10	NCT01026428 Eudra-CT 2008-002769-30-IT 28780	<p>43) Merck Serono SA. A randomised, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction study to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in subjects with Parkinson's disease - A study to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002769-30-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002769-30-IT</a>.</p> <p>44) Newron. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Two-period, Two-sequence-crossover Interaction Study to Assess the Effect of Safinamide on Levodopa Pharmacokinetics in Subjects With Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026428">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026428</a>.</p>	E4
11	NCT01264861 28849	45) Newron. Open-Label Escalating Dose Study Using [123]β-CIT SPECT Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) to Evaluate Dopamine and Serotonin Transporter Occupancy by Safinamide in Parkinson Disease Patients [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.02.2015 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01264861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01264861</a> .	E1, E3, E5
12	Eudra-CT 2008-001966-10-HU 27937 SETTLE Extension	<p>46) Merck Serono S.A. - Geneva. A phase III, double blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of safinamide (50 to 100 mg/day), as add on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine - Safinamide in PD with motor fluctuations, as add-on to levodopa. Extension to trial 27919 [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.07.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx</a>.</p> <p>47) Merck Serono S.A. - Geneva. A phase III, double blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of safinamide (50 to 100 mg/day), as add on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine - Safinamide in PD with motor fluctuations, as add-on to levodopa. Extension to trial 27919 [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.07.2012 [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>.</p>	E4
PharmNet.Bund <sup>b</sup>			

1	Eudra-CT 2008-004146-88 27938 MOTION Extension	<p>48) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>49) Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E1
2	Eudra-CT 2008-005492-94 28850	<p>50) Newron Pharmaceuticals. Open-Label trial to Determine the Long-term Safety of Safinamide in Parkinson's Disease Patients [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>51) Newron Pharmaceuticals. Open-Label trial to Determine the Long-term Safety of Safinamide in Parkinson's Disease Patients [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E3, E5
3	Eudra-CT 2009-017174-20 EMR701165_023	<p>52) Merck Serono S.A. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>53) Merck Serono S.A. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>54) Merck Serono S.A. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E2
4	Eudra-CT 2007-002963-28 27918 MOTION	55) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose	E1

		<p>of a single dopamine agonist [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>56) Newron Pharmaceuticals SpA. A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 18.03.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	
<p><sup>a</sup> Zusätzlich zu der Studien-ID aus dem Studienregister sind auch noch weitere Studienbezeichnungen genannt.</p> <p><sup>b</sup> Da das ICTRP Search Portal und das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordern, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Mehrfachnennungen einzelner Registereinträge im Gesamtergebnis zur Folge hat..</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

#	Studien-ID Studienbezeichnung <sup>a</sup>	Referenz	Nicht erfülltes Einschluss- kriterium
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01568073, EUDRA-CT 2010-021860-13, BIA-91067-301	1) Bial Portela C S.A. Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2015 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073</a> .	E6
2	NCT00360308, EUDRA-CT 2006-002937-20, E2007-G000-309	2) Eisai Limited. Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360308">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360308</a> .	E6
3	NCT01130493, IPX066-B09-06	3) IMPAX Laboratories I. A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) Followed by an Open-Label Safety Study of IPX066 [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.09.2013 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130493">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130493</a> .	E3
4	NCT00601978, CELC200AUS15	4) Novartis P, Novartis. Carbidopa/Levodopa Versus Carbidopa/Levodopa/Entacapone on Markers of Event Related Potentials (ERPs) in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease (PD) and End-of-dose Wearing Off [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.04.2012 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601978">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601978</a> .	E3
5	NCT01766258, 2939135	5) Orion Corporation OP. Efficacy and Safety Proof of Concept Study in Patients With Parkinson's Disease and End-of-dose Motor Fluctuations [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.11.2013 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766258">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766258</a> .	E3
6	NCT01296464, 2939136	6) Orion Corporation OP. Comparing Different Levodopa/Carbidopa/Entacapone Treatment Regimens [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296464">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296464</a> .	E6
7	NCT00562198, 2939121	7) Orion Corporation OP. PET-Study: Effects of Single Doses of Stalevo and Levodopa/Carbidopa on Striatal 11C-Raclopride Binding [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562198">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562198</a> .	E3
8	NCT00462007, 2939117	8) Orion Corporation OP. Study to Evaluate Initiation of Stalevo in Early Wearing-Off [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462007">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462007</a> .	E3, E5
9	NCT00125567, EUDRA-CT 2004-005234-39, 2939111	9) Orion Corporation OP. Stalevo in Early Wearing-Off Patients [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2009 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125567">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125567</a> .	E3

10	NCT00406029, P04501	10) Merck Sharp & Dohme Corp. Dyskinesia in Parkinson's Disease (Study P04501) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.05.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406029">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406029</a> .	E2, E6
11	NCT00199394, 6002-EU-007	11) Kyowa Hakko Kirin UK L. A Study of Istradefylline (KW-6002) for the Treatment of Parkinson's Disease [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2010 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199394">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199394</a> .	E6
12	NCT00391898, CELC200AES03	12) Novartis. Efficacy of Levodopa/Carbidopa/Entacapone vs Levodopa/Carbidopa in Parkinson's Disease Patients With Early Wearing-off [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391898">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391898</a> .	E3
13	NCT00134966, CELC200A2305	13) Novartis. A Study to Evaluate Fixed Dose Carbidopa/Levodopa/Entacapone Versus Immediate Release Carbidopa/Levodopa [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134966">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134966</a> .	E1, E3
14	NCT00099268, CELC200A2401	14) Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Carbidopa/Levodopa/Entacapone in Patients With Parkinson's Disease Requiring Initiation of Levodopa Therapy [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2012 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099268">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099268</a> .	E3
15	NCT00247247, 2939089, CAMP	15) Orion Corporation OP. Comtess® Versus Cabaseril® as Add-on to Levodopa in the Treatment of Parkinsonian Patients Suffering From Wearing- Off [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2007 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247247">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247247</a> .	E3
16	NCT00373087, P051034	16) Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. COMT Polymorphism and Entacapone Efficacy [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2010 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373087">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373087</a> .	E6
17	NCT01519284, BIA-91067-114	17) Bial Portela C S.A. Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetic [Online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519284">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519284</a> .	E1
18	NCT02170376, BIA-91067-124	18) Bial Portela C S.A. The Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics [Online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170376">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170376</a> .	E1
19	NCT01520727, BIA-91067-101	19) Bial Portela C S.A. A Single Oral Ascending Dose Study of BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520727">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520727</a> .	E1
20	NCT02349243, XJETKP01	20) Kaichun W. Effect of Entacapone on Bodyweight Loss in Obese Population [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2015 [Zugriff am 16.02.2015]. URL:	E1

		<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349243">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349243</a> .	
21	NCT00200447, MNI 0011	21) Molecular NeuroImaging. An Open-Label Feasibility/Pilot Study With [123I]-IBZM SPECT (DOPA-SYN) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.01.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200447">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200447</a> .	E3
22	NCT00044083, 020239, 02-M-0239	22) National Institute of Mental Health (NIMH). Clinical Trial of Tolcapone for Cognition in Schizophrenia [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.10.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044083">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044083</a> .	E1
23	NCT00547911, 080012, 08-N-0012	23) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Augmenting Effects of L-DOPS With Carbidopa and Entacapone [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547911">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547911</a> .	E3, E5
24	NCT01437293, #6141 P50 DA 009236-16	24) New York State Psychiatric Institute. Behavioral and Physiological Effects of Cocaine in Cocaine-dependent Participants Treated With Levodopa in Combination With Carbidopa and Entacapone (LCE) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2012 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437293">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437293</a> .	E1, E3, E5
25	NCT01468012, #6022	25) New York State Psychiatric Institute. Imaging the Neurobiology of Behavioral and Medication Treatment for Cocaine Dependence [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468012">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468012</a> .	E1
26	NCT00415740, CELC200A2101	26) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2007 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415740">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415740</a> .	E1, E3
27	NCT00415831, CELC200A2102	27) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2007 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415831">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415831</a> .	E1, E3
28	NCT00415844, CELC200A2103	28) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone Under Fasting Conditions in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2007 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415844">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415844</a> .	E1, E3
29	NCT00415922, CELC200A2104	29) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2007 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415922">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415922</a> .	E1, E3



30	NCT00237263, CCOM998A1204	30) Novartis. An Extension Study of Entacapone in Patients With Parkinson's Disease With End-of-dose Wearing-off. This Study is Not Recruiting in the United States [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237263">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237263</a> .	E3, E5
31	NCT00143026, CELC200A2406	31) Novartis. Study to Compare the Effect of Treatment With Carbidopa/Levodopa/Entacapone on the Quality of Life of Patients With Parkinson's Disease. This Study is Not Recruiting in the United States [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143026">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143026</a> .	E3
32	NCT00642356, CELC200AUS14	32) Novartis. Carbidopa/Levodopa/Entacapone Versus Immediate Release (IR) Carbidopa/Levodopa on Non-motor Symptoms in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease and Demonstrating Non-motor Symptoms of Wearing Off [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642356">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642356</a> .	E3
33	NCT00219284, CELC200AUS11	33) Novartis Pharmaceuticals. Effects of Carbidopa/Levodopa/Entacapone on Motor Function and Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219284">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219284</a> .	E3
34	NCT02058966, 8874, 1004805, 3986	34) Oregon Health and Science University. Pilot Study of Entacapone for Methamphetamine Abuse [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058966">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058966</a> .	E1
35	NCT00693862, 2939115	35) Orion Corporation OP. Pharmacokinetic Study With Repeated Doses of Stalevo [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.06.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693862">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693862</a> .	E3
36	NCT01070628, 2939131	36) Orion Corporation OP. Levodopa Concentration Profile With Stalevo 75/125 mg [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.08.2010 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070628">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070628</a> .	E1, E3
37	NCT01840423, 3112001	37) Orion Corporation OP. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ODM-104 in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840423">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840423</a> .	E1
38	NCT01688089, 3109001	38) Orion Corporation OP. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ODM-103 in Healthy Volunteers [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.09.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688089">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688089</a> .	E1
39	NCT00192855, entacapon.schiz.CTIL	39) Rambam Health Care Campus. Entacapone Augmentation for Schizophrenia [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2010 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192855">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192855</a> .	E1, E3

40	NCT00262470, 008397, GCRC 758, GCRC 1689	40) Satish RR. Treatment of Orthostatic Intolerance [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262470</a> .	E1, E5
41	NCT00245700, R050017	41) South Glasgow University Hospitals NHS Trust. Adherence of Stalevo, Entacapone and Levodopa [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2008 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245700">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245700</a> .	E3, E5
42	NCT01158950, 2009-12-461, W81XWH-10-1-0231	42) University of California SF. A Study of Neural Circuit Responses to Catechol-O-methyl Transferase (COMT) Inhibitors [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.08.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158950">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158950</a> .	E1
43	NCT02070887, KEK-ZH 2013-0276	43) University of Zurich. Inhibiting COMT in Parkinson's Disease [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.09.2014 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070887">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070887</a> .	E3, E5
44	NCT00906828, DuoCOMT	44) Uppsala University. Pharmacokinetics of Levodopa/Carbidopa Infusion With and Without Oral Catechol-O-methyl Transferase (COMT) Inhibitors [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.01.2010 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906828">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906828</a> .	E3
45	NCT00491998, V1512-2PD01	45) Vernalis (R&D) Ltd. PK, PD and Safety of Multiple Doses of V1512 Tablets in PD Patients Compared to Standard Levodopa/Carbidopa Oral Tablets [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.07.2011 [Zugriff am 16.02.2015]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491998">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491998</a> .	E3
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
1	NCT00357994, EUDRA-CT 2006-000577-29, S187.3.001	46) Abbott Products, Inc. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy, Safety and Tolerability Study Levodopa - Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects Receiving Optimized Treatments with Parkinson Medicinal Products who Continue to Experience Persistent Motor Fluctuations [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000577-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000577-29</a> .	E2
2	EUDRA-CT 2010-019396-29, LAMPPD	47) AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE. Levodopa Administration Modalities and Pramipexole in Parkinson's Disease (LAMP-PD study) A multicenter, randomized, four parallel groups, active-controlled, open-label study to evaluate the risk of dyskinesia in early PD. Modalit` di somministrazione della levodopa e del pramipexolo nella malattia di Parkinson (studio LAMPPD). Studio multicentrico, randomizzato, con controllo attivo, in aperto, a gruppi paralleli per valutare il rischio di discinesie in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019396-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019396-29</a> .	E1, E3

3	EUDRA-CT 2010-021860-13, BIA-91067-301	48) BIAL - Portela & Ca, S.A. EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARINGOFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13</a> .	E6
4	EUDRA-CT 2008-003869-72, BIA-91067-201	49) Bial - Portela & C <sup>a</sup> , S.A. A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, CROSS-OVER STUDY TO INVESTIGATE THE TOLERABILITY AND EFFECT OF THREE SINGLE-DOSE REGIMENS OF BIA 9-1067 ON THE LEVODOPA PHARMACOKINETICS, MOTOR RESPONSE, AND ERYTHROCYTE SOLUBLE CATECHOL-OMETHYLTRANSFERASE ACTIVITY IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS CONCOMITANTLY TREATED WITH LEVODOPA/DOPA-DECARBOXYLASE INHIBITOR [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72</a> .	E2
5	EUDRA-CT 2006-001793-24, SCO/BIA-3202-202	50) BIAL - Portela & C <sup>a</sup> , SA. A MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE- AND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF NEBICAPONE IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA/CARBIDOPA OR LEVODOPA/BENSERAZIDE [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001793-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001793-24</a> .	E6
6	EUDRA-CT 2007-004235-37, 248.634	51) Boehringer Ingelheim. Long-term safety study of open-label pramipexole extended release (ER) in patients with advanced Parkinson's disease (PD). [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004235-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004235-37</a> .	E2
7	EUDRA-CT 2007-000074-23, 248.525	52) Boehringer Ingelheim Limited. A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, three parallel groups study comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Pramipexole ER versus placebo and versus Pramipexole IR administered orally over a 26-week maintenance phase in L-Dopa+ treated patients with advanced Parkinson's disease (PD). [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000074-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000074-23</a> .	E2
8	EUDRA-CT 2010-020769-25, CECILE	53) CHU de Poitiers. Evaluation médico-économique de l'infusion continue intra-duodénale d'une forme gélifiée de levodopa dans le traitement des formes avancées et sévères de maladie de	E3

		parkinson par l'intermédiaire d'un dispositif médical [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020769-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020769-25</a> .	
9	EUDRA-CT 2009-017416-33, 001.001	54) Clinical research lab for neurodegeneration, Dept. of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University. Standardized clinical trial on the application of Levodopa (LD) / Carbidopa (CD) to patients with Parkinson disease vs LD / CD and Entacapone (EN) vs LD / CD and Tolcapone (TO) concerning the parameters motor function, pharmacokinetics of LD, plasma level of homocystein and serum level of cortisol. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017416-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017416-33</a> .	E3, E5
10	EUDRA-CT 2006-002937-20, E2007-G000-309	55) Eisai Limited. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20</a> .	E6
11	EUDRA-CT 2009-017238-39, IPX066-B09-06	56) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax). A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017238-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017238-39</a> .	E3
12	EUDRA-CT 2007-003134-42, CELC200AUS15	57) Novartis Pharma Services AG. A 12-Week, Multi-center, Randomized, Prospective, Open-Label, Blinded Rater, Crossover Study of the Effects of Immediate-Release Carbidopa/Levodopa Versus Stalevo® on Markers of Event-Related Potentials (ERPs) in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and End-of-Dose Wearing Off. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003134-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003134-42</a> .	E3
13	EUDRA-CT 2010-022200-46, 2939135	58) Orion Corporation. Efficacy and safety of ODM-101 compared to a standard combination (Stalevo®); a randomised, doubleblind, crossover, proof of concept study in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022200-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022200-46</a> .	E3
14	EUDRA-CT 2010-022915-21, 2939136	59) Orion Corporation. Duration of motor response after administration of experimental levodopa/carbidopa/entacapone treatment regimens compared to standard treatment (Stalevo®); a randomised, double-blind, crossover, multicentre, single dose study in patients with Parkinson's	E6

		disease and wearing-off symptoms [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022915-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022915-21</a> .	
15	EUDRA-CT 2007-002496-14, 2939121	60) Orion Corporation Orion Pharma. Effects of single doses of Stalevo 200 and levodopa/carbidopa 200/50 mg on striatal 11C-raclopride binding potential in Parkinson's disease patients with wearing-off symptoms. An open, randomised, activecontrolled, two-period crossover study. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002496-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002496-14</a> .	E3
16	EUDRA-CT 2006-001755-36, 2939117	61) Orion Corporation Orion Pharma, FI-02200 Espoo, Finland. Efficacy and safety of Stalevo in subjects with early wearing-off identified using a screening tool WOQ-9; An open, non-randomised, multinational, multi-centre 6-week direct switch study in levodopa-treated Parkinson's disease patients [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001755-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001755-36</a> .	E3, E5
17	EUDRA-CT 2004-005234-39, 2939111	62) Orion Corporation, ORION PHARMA, Finland. Multicentre, randomised, double-blind study to compare Stalevo® to levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease experiencing symptoms of early wearing-off [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005234-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005234-39</a> .	E3
18	EUDRA-CT 2005-005146-39, P04501	63) Schering Plough Research Institute. A Phase-2, 12-week, Double-Blind, Dose-Finding, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of a range of SCH 420814 Doses 1 mg BID, 2 mg BID, 5 mg BID and Possibly 10 mg BID in Subjects With Moderate to Severe Parkinson s Disease Experiencing Motor Fluctuations and Dyskinesias. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005146-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005146-39</a> .	E2, E6
19	EUDRA-CT 2006-005438-19, SP882	64) SCHWARZ PHARMA Deutschland GmbH. An explorative, multicenter, open-label pilot trial with Neupro® (Rotigotine transdermal patch) once daily treatment administered perioperatively in Patients with idiopathic Parkinson´s disease. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005438-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005438-19</a> .	E2, E3, E5
20	EUDRA-CT 2012-002608-42, PD0004	65) UCB Biosciences GmbH. A Multicenter, Multinational, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Study to Evaluate the Efficacy of Rotigotine on Parkinson's Disease-Associated Pain [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL:	E2

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002608-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002608-42</a> .	
21	EUDRA-CT 2008-004447-11, ISRCTN41929673, VR040/2/008	66) Vectura Limited. A Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy and Safety of Apomorphine Inhalation Powder in Patients With "On-Off" or "Wearing-Off" Effects Associated With Parkinson's Disease [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004447-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004447-11</a> .	E2
22	EUDRA-CT 2008-003581-26, DuoCOMT2008-05-27	67) Dept of Neuroscience, Uppsala University. Pharmacokinetics of levodopa using duodenal levodopa/carbidopa infusion with and without oral COMT inhibitors [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003581-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003581-26</a> .	E3
23	EUDRA-CT 2006-002408-32, hspbi051916	68) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Modulaci3n dopamin3rgica de las funciones cognitivas y afectivas por el tratamiento con diferentes m3todos de estimulaci3n dopamin3rgica en la enfermedad de Parkinson . Implicaciones para el tratamiento con levodopa. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002408-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002408-32</a> .	E3, E5
24	EUDRA-CT 2004-000817-20, 6002-EU-007	69) Kyowa Hakko U.K. Limited. A 16-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multicentre, International Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 40 mg/day KW-6002 (istradefylline) and that of Entacapone versus Placebo as Treatment for Parkinson's Disease in Patients with Motor Response Complications on Levodopa Therapy. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000817-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000817-20</a> .	E6
25	EUDRA-CT 2006-000680-28, CELC200AES03	70) NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. Estudio multic3ntrico, doble ciego, aleatorizado y de tres meses de seguimiento para evaluar la eficacia de levodopa/carbidopa/entacapona frente a levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y "wearing-off". A 3-months, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone vs. levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'wearing-off'. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000680-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000680-28</a> .	E3
26	EUDRA-CT 2005-001032-72, CELC200A2305	71) Novartis Pharma AG. A 39-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter study to evaluate the effect of fixed dose Stalevo 100 (t.i.d.) vs. immediate release carbidopa/levodopa (t.i.d.) in Parkinson's disease patients requiring levodopa. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001032-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001032-72</a> .	E1, E3

27	EUDRA-CT 2004-000185-12, 2939107, CELC200A2401	72) Orion Corporation, ORION PHARMA. A long term, double-blind, randomized, parallel-group, carbidopa/levodopa controlled, multi-center study to evaluate the effect of Stalevo® in patients with Parkinson's disease requiring initiation of levodopa therapy. [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000185-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000185-12</a> .	E3
28	EUDRA-CT 2004-002643-27, 2939089	73) Orion Pharma GmbH. Efficacy and tolerability of Comtess® versus Cabaseril® as add-on to levodopa in the treatment of Parkinsonian patients suffering from wearing-off phenomenon [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002643-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002643-27</a> .	E3
29	NCT01155466, EUDRA-CT 2009-015161-31, P04938	74) Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation. A Phase 3, 12-Week, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Active-Controlled Efficacy and Safety Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3; Protocol No. P04938) [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015161-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015161-31</a> .	E2
30	NCT01215227, EUDRA-CT 2009-015162-57, P06153	75) Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation. A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153) [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57</a> .	E2
31	NCT01227265, EUDRA-CT 2010-020112-11, P07037	76) Schering-Plough Research Institute, a division of Schering Corporation. A Phase 3, 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Preladenant in Subjects with Moderate to Severe Parkinson's Disease. (Phase 3; Protocol No. P07037) [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020112-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020112-11</a> .	E2
32	EUDRA-CT 2005-004290-19, SP873	77) Schwarz Biosciences GmbH. A double-blind, placebo-controlled, parallel group, proof of concept trial to assess the tolerability, safety and efficacy of rotigotine nasal spray for the acute treatment of 'off' symptoms in subjects with advancedstage, idiopathic Parkinson's disease [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004290-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004290-19</a> .	E2
33	EUDRA-CT 2009-013670-41, SYN118-CL03	78) Synosia Therapeutics AG. A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Two-arm Safety and Efficacy Study of SYN118 as Adjunctive Therapy in Subjects with Parkinson's Disease [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013670-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013670-41</a> .	E2

		<u>41.</u>	
34	EUDRA-CT 2012-002840-26, PD0005	79) UCB Biosciences GmbH. A Multicenter, Multinational, Double-blind, Placebo-controlled, 3-arm Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy of Rotigotine on Parkinson's Disease- Associated Apathy, Motor Symptoms, and Mood [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2012-002840-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2012-002840-26</a> .	E2
<b>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)<sup>b</sup></b>			
1	EUCTR2010-019396-29-IT, LAMP-PD	80) AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE. Levodopa and Pramipexole dministration modalities in patients affected by parkinson disease. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 27.01.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019396-29-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019396-29-IT</a> . 81) AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE. Levodopa and Pramipexole dministration modalities in patients affected by parkinson disease. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 27.01.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019396-29-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019396-29-IT</a> .	E1, E3
2	EUCTR2010-021860-13-HU, BIA-91067-301	82) BIAL - Portela & Ca, S.A. EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY - BIPARK STUDY I [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.01.2015 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021860-13-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021860-13-HU</a> . 83) BIAL - Portela & Ca, S.A. EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY - BIPARK STUDY I [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.01.2015 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021860-13-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021860-13-HU</a> .	E6
3	EUCTR2006-001793-24-AT, SCO/BIA-3202-202	84) BIAL - Portela & C <sup>a</sup> , SA. A MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE- AND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF NEBICAPONE IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH	E6



		"WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA/CARBIDOPA OR LEVODOPA/BENSERAZIDE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001793-24-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001793-24-AT</a> .	
4	EUCTR2010-020769-25-FR, CECILE	85) CHU de Poitiers. Evaluation médico-économique de l'infusion continue intra-duodénale d'une forme gélifiée de levodopa dans le traitement des formes avancées et sévères de maladie de parkinson par l'intermédiaire d'un dispositif médical [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020769-25-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020769-25-FR</a> .	E3
5	EUCTR2009-017416-33-DE, 001.001	86) Clinical research lab for neurodegeneration, Dept. of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University. Standardized clinical trial on the application of Levodopa (LD) / Carbidopa (CD) to patients with Parkinson disease vs LD / CD and Entacapone (EN) vs LD / CD and Tolcapone (TO) concerning the parameters motor function, pharmacokinetics of LD, plasma level of homocystein and serum level of cortisol. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.06.2013 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017416-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017416-33-DE</a> . 87) Clinical research lab for neurodegeneration, Dept. of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University. Standardized clinical trial on the application of Levodopa (LD) / Carbidopa (CD) to patients with Parkinson disease vs LD / CD and Entacapone (EN) vs LD / CD and Tolcapone (TO) concerning the parameters motor function, pharmacokinetics of LD, plasma level of homocystein and serum level of cortisol. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.06.2013 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017416-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017416-33-DE</a> .	E3, E5
6	NCT00360308, EUCTR2006-002937-20-EE, E2007-G000-309	88) Eisai Limited. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002937-20-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002937-20-EE</a> . 89) Eisai Limited. Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.01.2013 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360308</a> . 90) Eisai Limited. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated	E6

		Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.04.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002937-20-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002937-20-EE</a> .	
7	NCT01130493, EUCTR2009-017238-39-FR, IPX066-B09-06	91) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax). A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.04.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017238-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017238-39-FR</a> . 92) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax). A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.04.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017238-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017238-39-FR</a> . 93) IMPAX Laboratories, Inc. A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) Followed by an Open-Label Safety Study of IPX066 CLE with OLE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130493</a> .	E3
8	NCT00601978, EUCTR2007-003134-42-DE, CELC200AUS15	94) Novartis Pharma Services AG. A 12-Week, Multi-center, Randomized, Prospective, Open-Label, Blinded Rater, Crossover Study of the Effects of Immediate-Release Carbidopa/Levodopa Versus Stalevo® on Markers of Event-Related Potentials (ERPs) in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and End-of-Dose Wearing Off. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 26.06.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003134-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003134-42-DE</a> . 95) Novartis Pharmaceutical. Carbidopa/Levodopa Versus Carbidopa/Levodopa/Entacapone on Markers of Event Related Potentials (ERPs) in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease (PD) and End-of-dose Wearing Off [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601978">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601978</a> .	E3
9	NCT01766258, EUCTR2010-022200-46-FI, 2939135	96) Orion Corporation. Efficacy and safety of ODM-101 compared to a standard combination (Stalevo®) in patients with Parkinson's disease. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 25.09.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022200-46-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022200-46-FI</a> . 97) Orion Corporation, Orion Pharma. Efficacy and Safety Proof of Concept Study in Patients With Parkinson's Disease and End-of-dose Motor Fluctuations PARPOC [Online]. In: International	E3

		Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766258</a> .	
10	NCT01296464, EUCTR2010-022915-21-FI, 2939136	98) Orion Corporation. Duration of motor response after administration of experimental levodopa/carbidopa/entacapone treatment regimens compared to standard treatment (Stalevo®); a randomised, double blind, crossover, multicentre, single dose study in patients with Parkinson's disease and wearingoff symptoms - PARTEST [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022915-21-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022915-21-FI</a> . 99) Orion Corporation, Orion Pharma. Comparing Different Levodopa/Carbidopa/Entacapone Treatment Regimens PARTEST [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296464</a> .	E6
11	NCT00562198, EUCTR2007-002496-14-FI, 2939121	100) Orion Corporation Orion Pharm. Effects of single doses of Stalevo 200 and levodopa/carbidopa 200/50 mg on striatal 11C-raclopride binding potential in Parkinson's disease patients with wearing-off symptoms. An open, randomised, active-controlled, two-period crossover study. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002496-14-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002496-14-FI</a> . 101) Orion Corporation, Orion Pharma. PET-Study: Effects of Single Doses of Stalevo and Levodopa/Carbidopa on Striatal 11C-Raclopride Binding [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562198">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562198</a> .	E3
12	NCT00462007, EUCTR2006-001755-36-SE, 2939117	102) Orion Corporation Orion Pharma, FI-02200 Espoo, Finland. Efficacy and safety of Stalevo in subjects with early wearing-off identified using a screening tool WOQ-9; An open, non-randomised, multinational, multi-centre 6-week direct switch study in levodopa-treated Parkinson's disease patients - SENSE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.05.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001755-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001755-36-SE</a> . 103) Orion Corporation, Orion Pharma. Study to Evaluate Initiation of Stalevo in Early Wearing-Off SENSE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462007</a> .	E3, E5
13	EUCTR2004-005234-39-GB, 2939111	104) Orion Corporation, ORION PHARMA, Finland. Multicentre, randomised, double-blind study to compare Stalevo® to levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease experiencing symptoms of early wearing-off - SEWOP [Online]. In: International Clinical Trials Registry	E3

		Platform (ICTRP). 01.05.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005234-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005234-39-GB</a> .	
14	EUCTR2008-003581-26-SE, DuoCOMT2008-05-27	105) Dept of Neuroscience, Uppsala University. Pharmacokinetics of levodopa using duodenal levodopa/carbidopa infusion with and without oral COMT inhibitors - DuoCOMT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003581-26-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003581-26-SE</a> . 106) Dept of Neuroscience, Uppsala University. Pharmacokinetics of levodopa using duodenal levodopa/carbidopa infusion with and without oral COMT inhibitors - DuoCOMT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003581-26-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003581-26-SE</a> .	E3
15	EUCTR2006-002408-32-ES, hspbi051916	107) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Modulaci3n dopamin3rgica de las funciones cognitivas y afectivas por el tratamiento con diferentes m3todos de estimulaci3n dopamin3rgica en la enfermedad de Parkinson . Implicaciones para el tratamiento con levodopa. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002408-32-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002408-32-ES</a> .	E3, E5
16	NCT00199394, EUCTR2004-000817-20-LV, 6002-EU-007	108) Kyowa Hakko Kirin UK, Ltd. A Study of Istradefylline (KW-6002) for the Treatment of Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00199394">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00199394</a> . 109) Kyowa Hakko U.K. Limited. A 16-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multicentre, International Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 40 mg/day KW-6002 (istradefylline) and that of Entacapone versus Placebo as Treatment for Parkinson's Disease in Patients with Motor Response Complications on Levodopa Therapy. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.09.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000817-20-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000817-20-LV</a> . 110) Kyowa Hakko U.K. Limited. A 16-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multicentre, International Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 40 mg/day KW-6002 (istradefylline) and that of Entacapone versus Placebo as Treatment for Parkinson's Disease in Patients with Motor Response Complications on Levodopa Therapy. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.09.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000817-20-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000817-20-LV</a> .	E6
17	NCT00391898, EUCTR2006-000680-28-ES,	111) Novartis. Efficacy of Levodopa/Carbidopa/Entacapone vs Levodopa/Carbidopa in Parkinson's Disease Patients With Early Wearing-off [Online]. In: International Clinical Trials Registry	E3

	CELC200AES03	<p>Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391898</a>.</p> <p>112) NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de tres meses de seguimiento para evaluar la eficacia de levodopa/carbidopa/entacapona frente a levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y "wearing-off" A 3-months, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone vs. levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'wearing-off' - DERBI [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.02.2015 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000680-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000680-28-ES</a>.</p>	
18	NCT00134966, EUCTR2005-001032-72-PT, CELC200A2305	<p>113) Novartis. A Study to Evaluate Fixed Dose Carbidopa/Levodopa/Entacapone Versus Immediate Release Carbidopa/Levodopa [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00134966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00134966</a>.</p> <p>114) Novartis Pharma AG. A 39-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter study to evaluate the effect of fixed dose Stalevo 100 (t.i.d.) vs. immediate release carbidopa/levodopa (t.i.d.) in Parkinson's disease patients requiring levodopa. - First Step [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001032-72-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001032-72-PT</a>.</p> <p>115) Novartis Pharma AG. A 39-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter study to evaluate the effect of fixed dose Stalevo 100 (t.i.d.) vs. immediate release carbidopa/levodopa (t.i.d.) in Parkinson's disease patients requiring levodopa. - First Step [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001032-72-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001032-72-PT</a>.</p>	E1, E3
19	NCT00099268, EUCTR2004-000185-12-FI, CELC200A2401, 2939107	<p>116) Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Carbidopa/Levodopa/Entacapone in Patients With Parkinson's Disease Requiring Initiation of Levodopa Therapy STRIDE-PD [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099268</a>.</p> <p>117) Orion Corporation, Orion Pharma. A long term, double-blind, randomized, parallel-group, carbidopa/levodopa controlled, multi-center study to evaluate the effect of Stalevo® in patients with Parkinson's disease requiring initiation of levodopa therapy. - STRIDE-PD [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000185-12-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000185-12-FI</a>.</p>	E3
20	NCT00247247,	118) Orion Pharma GmbH. Efficacy and tolerability of Comtess® versus Cabaseril® as add-on to	E3

	EUCTR2004-002643-27-LT, 2939089, CAMP	<p>levodopa in the treatment of Parkinsonian patients suffering from wearing- off phenomenon - CAMP [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002643-27-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002643-27-LT</a>.</p> <p>119) Orion Corporation, Orion Pharma. Comtess® Versus Cabaseril® as Add-on to Levodopa in the Treatment of Parkinsonian Patients Suffering From Wearing- Off. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00247247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00247247</a>.</p> <p>120) Orion Pharma GmbH. Efficacy and tolerability of Comtess® versus Cabaseril® as add-on to levodopa in the treatment of Parkinsonian patients suffering from wearing- off phenomenon - CAMP [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.03.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002643-27-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002643-27-LT</a>.</p>	
21	NCT00373087, P051034	121) Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. COMT Polymorphism and Entacapone Efficacy COMT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00373087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00373087</a> .	E6
22	NCT01519284, BIA-91067-114	122) Bial - Portela C S.A. Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetic [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519284</a> .	E1
23	NCT00200447, MNI 0011	123) Molecular NeuroImaging. An Open-Label Feasibility/Pilot Study With [123I]-IBZM SPECT (DOPA-SYN) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00200447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00200447</a> .	E3
24	NCT00044083, 02-M-0239, 020239	124) National Institute of Mental Health (NIMH). Clinical Trial of Tolcapone for Cognition in Schizophrenia [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 27.10.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044083">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044083</a> .	E1
25	NCT00547911, 08-N-0012, 080012	125) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Augmenting Effects of L-DOPS With Carbidopa and Entacapone [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547911">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547911</a> .	E3, E5
26	NCT01437293, #6141 P50 DA 009236-16	126) New York State Psychiatric Institut. Behavioral and Physiological Effects of Cocaine in Cocaine-dependent Participants Treated With Levodopa in Combination With Carbidopa and Entacapone	E1, E3, E5

		(LCE) COST [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 29.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437293</a> .	
27	NCT01468012, #6022	127) New York State Psychiatric Institute. Imaging the Neurobiology of Behavioral and Medication Treatment for Cocaine Dependence COST [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.04.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468012</a> .	E1
28	NCT00415740, CELC200A2101	128) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415740</a> . 129) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415740">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415740</a> .	E1, E3
29	NCT00415831, CELC200A2102	130) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415831</a> . 131) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415831</a> .	E1, E3
30	NCT00415844, CELC200A2103	132) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone Under Fasting Conditions in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415844</a> . 133) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone Under Fasting Conditions in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415844</a> .	E1, E3
31	NCT00415922,	134) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs.	E1, E3

	CELC200A2104	Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415922</a> . 135) Novartis. Bioequivalence Study of Carbidopa/Levodopa/Entacapone Combination vs. Carbidopa/Levodopa Combination Plus Entacapone in Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415922</a> .	
32	NCT00237263, CCOM998A1204	136) Novartis. An Extension Study of Entacapone in Patients With Parkinson's Disease With End-of-dose Wearing-off. This Study is Not Recruiting in the United States [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237263">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237263</a> .	E3, E5
33	NCT00143026, CELC200A2406	137) Novartis. Study to Compare the Effect of Treatment With Carbidopa/Levodopa/Entacapone on the Quality of Life of Patients With Parkinson's Disease. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143026">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143026</a> .	E3
34	NCT00642356, CELC200AUS14	138) Novartis. Carbidopa/Levodopa/Entacapone Versus Immediate Release (IR) Carbidopa/Levodopa on Non-motor Symptoms in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease and Demonstrating Non-motor Symptoms of Wearing Off [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642356">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642356</a> .	E3
35	NCT00219284, CELC200AUS11	139) Novartis Pharmaceuticals. Effects of Carbidopa/Levodopa/Entacapone on Motor Function and Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219284</a> .	E3
36	NCT02058966, 1004805, 3986, 8874	140) Oregon Health and Science University. Pilot Study of Entacapone for Methamphetamine Abuse [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.07.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058966</a> .	E1
37	NCT00693862, 2939115	141) Orion Corporation, Orion Pharma. Pharmacokinetic Study With Repeated Doses of Stalevo [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00693862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00693862</a> .	E3
38	NCT01070628, 2939131	142) Orion Corporation, Orion Pharma. Levodopa Concentration Profile With Stalevo 75/125 mg NEWSTA [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL:	E1, E3



		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070628</a> .	
39	NCT01840423, 3112001	143) Orion Corporation, Orion Pharma. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ODM-104 in Healthy Volunteers NOCIFIM [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.07.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840423</a> .	E1
40	NCT01688089, 3109001	144) Orion Corporation, Orion Pharma. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ODM-103 in Healthy Volunteers NOCOS [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 06.10.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688089</a> .	E1
41	NCT00192855, entacapon.schiz.CTIL	145) Rambam Health Care Campus. Entacapone Augmentation for Schizophrenia [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00192855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00192855</a> .	E1, E3
42	NCT00262470, 008397, GCRC 1689, GCRC 758	146) Satish R. Raj. Treatment of Orthostatic Intolerance [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 05.01.2015 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262470</a> .	E1, E5
43	NCT00245700, R050017	147) South Glasgow University Hospitals NHS Trust. Adherence of Stalevo, Entacapone and Levodopa [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245700</a> .	E3, E5
44	NCT01158950, 2009-12-461, W81XWH-10-1-0231	148) University of California, San Francisco. A Study of Neural Circuit Responses to Catechol-O-methyl Transferase (COMT) Inhibitors [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.08.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01158950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01158950</a> .	E1
45	NCT02070887, KEK-ZH 2013-0276	149) University of Zurich. Inhibiting COMT in Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 06.10.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070887</a> .	E3, E5
46	NCT00906828, DuoCOMT	150) Uppsala University. Pharmacokinetics of Levodopa/Carbidopa Infusion With and Without Oral Catechol-O-methyl Transferase (COMT) Inhibitors DuoCOMT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00906828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00906828</a> .	E3
47	NCT00491998, V1512-2PD01	151) Vernalis (R&D) Ltd. PK, PD and Safety of Multiple Doses of V1512 Tablets in PD Patients Compared to Standard Levodopa/Carbidopa Oral Tablets [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 17.02.2015]. URL:	E3

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00491998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00491998</a> .	
48	ACTRN12613001057774	152) Commercial sector/Industry Impax Laboratories, Inc. Acting through its Impax Pharmaceuticals Division. Pharmacokinetics of IPX203 [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 24.03.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001057774">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001057774</a> .	E1, E3
49	ACTRN12606000046505	153) Individual Drs. Andrew H. EVANS and Shen Yang LI. The Role of COMT (Catechol-O-Methyltransferase) Inhibition in Treating Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 22.02.2013 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000046505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000046505</a> .	E3
50	JPRN-UMIN000003601	154) Kansai Medical University. Comparative study of ropinirole and entacapone for the treatment of wearing-off in advanced Parkinson's disease patients [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.06.2014 [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003601</a> .	E3
<b>PharmNet.Bund<sup>b</sup></b>			
1	EUDRA-CT 2006-000577-29, S187.3.001	155) Abbott Products, Inc. United States. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy, Safety and Tolerability Study Levodopa - Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects Receiving Optimized Treatments with Parkinson Medicinal Products who Continue to Experience Persistent Motor Fluctuations [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> ; <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032205-2-1-2814CE-20130909134447.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032205-2-1-2814CE-20130909134447.pdf</a> .	E2
2	EUDRA-CT 2010-021860-13, BIA-91067-301	156) BIAL - Portela & Ca, S.A. Portugal. EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> . 157) BIAL - Portela & Ca, S.A. Portugal. EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-">http://www.pharmnet-</a>	E6

		<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	
3	EUDRA-CT 2009-017416-33, 001.001	<p>158) Clinical research lab for neurodegeneration, Dept. of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University. Standardized clinical trial on the application of Levodopa (LD) / Carbidopa (CD) to patients with Parkinson disease vs LD / CD and Entacapone (EN) vs LD / CD and Tolcapone (TO) concerning the parameters motor function, pharmacokinetics of LD, plasma level of homocystein and serum level of cortisol [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>159) Clinical research lab for neurodegeneration, Dept. of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University. Standardized clinical trial on the application of Levodopa (LD) / Carbidopa (CD) to patients with Parkinson disease vs LD / CD and Entacapone (EN) vs LD / CD and Tolcapone (TO) concerning the parameters motor function, pharmacokinetics of LD, plasma level of homocystein and serum level of cortisol [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E3, E5
4	EUDRA-CT 2009-017238-39, IPX066-B09-06	<p>160) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax), United States. A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) Followed by an Open-Label Safety Study of IPX066 in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>161) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax), United States. A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) Followed by an Open-Label Safety Study of IPX066 in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p> <p>162) Impax Laboratories, Inc., acting through its Impax Pharmaceuticals Division (Impax), United States. A Study to Compare IPX066 and Carbidopa/Levodopa/Entacapone (CLE) Followed by an Open-Label Safety Study of IPX066 in Advanced Parkinson's Disease [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E3
5	EUDRA-CT 2007-003134-42, CELC200AUS15	<p>163) Novartis Pharma Services AG, Switzerland. A 12-Week, Multi-center, Randomized, Prospective, Open-Label, Blinded Rater, Crossover Study of the Effects of Immediate-Release Carbidopa/Levodopa Versus Stalevo® on Markers of Event-Related Potentials (ERPs) in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and End-of-Dose Wearing Off [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	E3

		164) Novartis Pharma Services AG, Switzerland. A 12-Week, Multi-center, Randomized, Prospective, Open-Label, Blinded Rater, Crossover Study of the Effects of Immediate-Release Carbidopa/Levodopa Versus Stalevo® on Markers of Event-Related Potentials (ERPs) in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and End-of-Dose Wearing Off [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	
6	EUDRA-CT 2010-022200-46, 2939135	165) Orion Corporation, Finland. Efficacy and safety of ODM-101 compared to a standard combination (Stalevo®); a randomised, double-blind, crossover, proof of concept study in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> . 166) Orion Corporation, Finland. Efficacy and safety of ODM-101 compared to a standard combination (Stalevo®); a randomised, double-blind, crossover, proof of concept study in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> . 167) Orion Corporation, Finland. Efficacy and safety of ODM-101 compared to a standard combination (Stalevo®); a randomised, double-blind, crossover, proof of concept study in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E3
7	EUDRA-CT 2006-001755-36, 2939117	168) Orion Corporation Orion Pharma, Finland. Efficacy and safety of Stalevo in subjects with early wearing-off identified using a screening tool WOQ-9; An open, non-randomised, multinational, multi-centre 6-week direct switch study in levodopa-treated Parkinson's disease patients [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> . 169) Orion Corporation Orion Pharma, Finland. Efficacy and safety of Stalevo in subjects with early wearing-off identified using a screening tool WOQ-9; An open, non-randomised, multinational, multi-centre 6-week direct switch study in levodopa-treated Parkinson's disease patients [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E3, E5
8	EUDRA-CT 2006-005438-19, SP882	170) SCHWARZ PHARMA, Deutschland GmbH. An explorative, multicenter, open-label pilot trial with Neupro® (Rotigotine transdermal patch) once daily treatment administered perioperatively in Patients with idiopathic Parkinson's disease [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am	E2, E3, E5

		17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> ; <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032781-2-1-D1023C-20130320145314.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032781-2-1-D1023C-20130320145314.pdf</a> .	
9	EUDRA-CT 2012-002608-42, PD0004	171) UCB Biosciences GmbH Germany. A Multicenter, Multinational, Double-blind, Placebo-controlled, 2-arm Study to Evaluate the Efficacy of Rotigotine on Parkinson's Disease-Associated Pain [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E2
10	EUDRA-CT 2008-004447-11, ISRCTN41929673, VR040/2/008	172) Vectura Limited, United Kingdom. A Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy and Safety of Apomorphine Inhalation Powder in Patients With "On-Off" or "Wearing-Off" Effects Associated With Parkinson's Disease [Online]. In: PharmNet.Bund.de. [Zugriff am 17.02.2015]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E2
<p><sup>a</sup> Zusätzlich zu der Studien-ID aus dem Studienregister sind auch noch weitere Studienbezeichnungen genannt.</p> <p><sup>b</sup> Da das ICTRP Search Portal und das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordern, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.</p>			

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-500 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 4-500 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-500 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 016

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosen Safinamid (50 und 100 mg pro Tag) verglichen mit Placebo, als Zusatztherapie bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 (Placebo : 50 mg Safinamid : 100 mg Safinamid)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es erfolgten 5 allgemeine Protokolländerungen und 6 landesspezifische Änderungen (Indien) des ursprünglichen Studienprotokolls vom 9. Januar 2006.</p> <p>Die 6 landesspezifischen Änderungen für Indien betrafen jeweils nur die Patienteneinverständniserklärung, die dem Studienprotokoll als Appendix anhing, und nicht den Inhalt des Kerndokuments.</p> <p>Die Protokolländerungen traten in jedem Prüfzentrum jeweils nach Genehmigung durch die Ethikkommission in Kraft.</p> <p><b><u>Protokolländerung 1 vom 20. Juli 2006</u></b></p> <p>Die Änderung trat in Kraft bevor der erste Patient in die Studie randomisiert wurde. Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Dosisgruppen wurden von 50 bis 100 mg pro Tag und 15 bis 200 mg pro Tag auf konstante Dosen von 50 mg pro Tag und 100 mg pro Tag geändert. Der Titel des Protokolls wurde entsprechend angepasst, um die Dosisanpassung widerzuspiegeln.</li> <li>– Die untere Altersgrenze wurde auf 30 angehoben.</li> <li>– Schwangerschafts- und Hepatitis Testanforderungen an Baseline wurden geklärt.</li> <li>– Das Einschlusskriterium wurde modifiziert, um Patienten mit Hoehn und Yahr Stadium 1-4 in der „off“-Phase einzuschließen.</li> <li>– Tagebuchaufzeichnung für „on“-Zeit mit Dyskinesien wurde abgeändert, um Zeit mit geringfügigen versus beeinträchtigende Dyskinesien separat zu protokollieren; für die primäre Wirksamkeitsanalyse schloss „on“-Zeit die „on“-Zeit ohne Dyskinesien und mit geringfügigen Dyskinesien ein.</li> <li>– Eine stabile Dosis von Dopaminagonisten, Anticholinergika oder beidem war während der Studie erlaubt. Der Titel des Protokolls wurde angepasst, um die Erlaubnis dieser Begleittherapien zu spezifizieren.</li> <li>– Der sekundäre Endpunkt <i>Anstieg der</i></li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>durchschnittlichen „on“-Zeit wurde geändert in Abnahme der durchschnittlichen „off“-Zeit.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Daten aus den Patiententagebüchern nach Anwendung von Notfallmedikation wurden nicht in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen.</li> <li>– Die Methoden zur Berücksichtigung fehlender Werte in der ITT Analyse wurden modifiziert.</li> <li>– Eine verblindete Auswertung des Ausmaßes der Streuung (SD) für den primären Endpunkt, nachdem 220 Patienten mindestens 18 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten, wurde ergänzt. Es sollte geprüft werden, ob die Studie genügend Power hat, um die Nullhypothese zu widerlegen.</li> <li>– Vorläufige Ergebnisse der Studie 015 wurden hinzugefügt.</li> <li>– Die ungefähre Anzahl von Studienzentren wurde auf 45 erhöht und Italien wurde als teilnehmendes Land hinzugenommen.</li> <li>– Verfahren zur Entblindung im Falle eines Notfalls wurden ergänzt.</li> <li>– Die Anzahl der Zeitpunkte, an denen Blutproben für pharmakokinetische Analysen entnommen werden, wurde reduziert.</li> <li>– Die Videoaufnahme der Beurteilung des Patienten zu Baseline wurde für einen späteren Zugriff während der Studie ermöglicht.</li> <li>– Bei der Urinanalyse getestete Analyte wurden geändert.</li> <li>– Anforderungen an die Bewerter, welche die Wirksamkeitsuntersuchungen durchführen, wurden geändert.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 2 vom 15. Mai 2007</u></b></p> <p>Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Anzahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollen, wurde um 10% von 600 auf ein Minimum von 660 erhöht.</li> <li>– Patienten, die mit einer stabilen Dosis Amantadin behandelt wurden, durften in die Studie eingeschlossen werden.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 3 vom 16. Juli 2007</u></b></p> <p>Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten, die seit mindestens 3 Jahren an Parkinson erkrankt waren, durften in die Studie eingeschlossen werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten, die eine niedrige Dosis eines oralen Neuroleptikums für die Behandlung von psychotischen Symptomen im Zusammenhang mit ihrer Parkinson-Erkrankung oder Antiparkinsonmedikation erhielten, durften in die Studie eingeschlossen werden.</li> </ul> </li> <li>– Die Dauer der Langzeit-Erweiterungsstudie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Studie 018) wurde von 52 auf 78 Wochen verlängert.</p> <p><b><u>Protokolländerung 4 vom 29. Juli 2008</u></b></p> <p>Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eine Zwischenanalyse der Augensicherheitsdaten der Patienten, die ihre Teilnahme bis zum 10. März 2008 abgeschlossen hatten, wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 5 vom 19. Dezember 2008</u></b></p> <p>Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pharmakoökonomische Auswertungen wurden entfernt.</li> <li>– Ein Fehler in der geschätzten Fallzahl wurde korrigiert.</li> <li>– Die statistische Analyse des primären Endpunktes (Anstieg der durchschnittlichen täglichen „on“-Zeit während 18-stündiger Tagebuch-Aufzeichnung) wurde von der LOCF-Methode in eine Analyse auf Basis eines gemischten linearen Modells geändert.</li> <li>– Die sekundären Endpunkte wurden in Bezug auf Prioritäten neu geordnet.</li> <li>– Das statistische Modell für die Analyse der Pharmakokinetik-Daten für Safinamid und seine Metaboliten wurde angepasst.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <p>Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste ein Patient alle nachfolgend genannten Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlicher oder weiblicher Patient, zwischen 30 und 80 Jahren (einschließlich). Ein weiblicher Patient musste entweder seit 12 Monaten postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder sich einer Hysterektomie unterzogen haben. War ein Patient älter als 80 Jahre, erfüllte aber alle Einschlusskriterien, konnte er mit Genehmigung des Newron Medical Expert eingeschlossen werden.</li> <li>2. Diagnostizierte, idiopathische Parkinsonkrankheit seit mehr als 5 Jahren; die Diagnose musste auf der Krankengeschichte und neurologischen Untersuchungen basieren. Ein Patient mit Parkinson-Erkrankung seit mindestens 3 Jahren, der alle anderen Einschlusskriterien erfüllte, konnte mit Genehmigung des CRO (Clinical Research Organization) Medical Monitors eingeschlossen werden.</li> <li>3. Während der „off“-Zeit musste die Einstufung der Parkinson-Erkrankung nach Hoehn und Yahr im Stadium 1 bis 4 sein.</li> <li>4. Bisheriges Ansprechen auf Levodopa und eine Behandlung mit einer stabilen Dosis Levodopa (4-10 Einheiten täglich eines beliebigen Levodopa Präparats, mit kontrollierter Freisetzung, sofortiger Freisetzung oder einer Kombination, plus Benserazid/Carbidopa mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers). Gleichzeitige Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums oder beidem zum Zeitpunkt des Screenings war erlaubt.</li> <li>5. Patient sollte motorische Fluktuationen mit &gt;1,5 Stunden „off“-Zeit während eines Tages gehabt haben.</li> <li>6. Der Patient sollte in der Lage sein, mit Hilfe eines Betreuers ein Tagebuch akkurat und vollständig zu führen (18 Stunden), um „on“-Zeit, „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien, „off“-Zeit und Schlafzeiten zu erfassen.</li> <li>7. Der Patient sollte in der Lage sein, eine geprüfte Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen.</li> </ol> <p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <p>Das Vorliegen eines der folgenden Punkte schloss den Patienten vom Einschluss in die Studie aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient mit Hinweis auf eine andere Form des Parkinson, nicht idiopathisch.</li> <li>2. Weiblicher Patient im gebärfähigen Alter, schwanger oder stillend.</li> <li>3. Patient im späten Stadium der Parkinson Erkrankung, mit schweren, beeinträchtigenden Peak-Dose-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dyskinesien oder biphasischen Dyskinesien, unvorhersehbaren oder großen Fluktuationen der Intensität der Symptome oder beidem.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Aktuelle Diagnose eines Medikamentenmissbrauchs (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition [DSM-IV]) oder Anamnese eines Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Monaten.</li> <li>5. Aktuelle, klinisch signifikante gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine, pulmologische oder kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich akutem Magengeschwür, nicht gut eingestellter Hypertonie, Asthma, COPD und Diabetes mellitus Typ 1. Hatte ein Patient jedoch in seiner Anamnese ein Magengeschwür ohne akute Gastritis in den letzten 6 Monaten und aktuell keine Magenschmerzen konnte er eingeschlossen werden.</li> <li>6. Atrioventrikularblock zweiten oder dritten Grades oder Sinusknoten-Syndrom, nicht kontrolliertes Vorhofflimmern, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb 3 Monate vor der Screening-Visite oder eine signifikante EKG-Auffälligkeit, einschließlich korrigierter QT-Zeit <math>\geq 450</math> msec (bei Männern) oder <math>\geq 470</math> msec (bei Frauen), basierend auf der Bazett- Formel.</li> <li>7. Frühere Teilnahme an einer klinischen Studie mit Sildenafil</li> <li>8. Begleiterkrankung, die möglicherweise mit der Studienmedikation interferieren könnte (z.B. durch Änderung von Absorption, Metabolismus oder Elimination der Studienmedikation)</li> <li>9. Anamnese einer Psychose (z.B. Schizophrenie oder psychotische Depression), entweder früher oder aktuell, oder ein Score von <math>\geq 3</math> bei Item 2 (Denkstörung) oder 3 (Depression) in Teil 1 des UPDRS</li> <li>10. Anzeichen von Demenz oder kognitiver Dysfunktion, angezeigt durch eine MMSE Punktzahl <math>&lt; 22</math>, oder einer Punktzahl <math>\geq 3</math> bei Item 1 (intellektuelle Einschränkung) von Teil 1 des UPDRS</li> <li>11. Depression, angezeigt durch einen GRID-HAMD (17-Item-Skala)-Score <math>&gt; 17</math></li> <li>12. Anamnese mit allergischen Reaktionen auf Antikonvulsiva, Levodopa oder anderen Antiparkinsonwirkstoffen</li> <li>13. Mentales oder körperliches Leiden, das die Durchführung der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen ausschließen würde (z.B. neurotisches Verhalten, lähmende degenerative Arthritis oder Amputation der Gliedmaßen)</li> <li>14. Hypersensitivität oder Kontraindikation gegen MAO-B-Hemmer</li> <li>15. Aktuelle Anamnese eines schweren Schwindels oder Ohnmacht beim Stehen durch orthostatische Hypotonie</li> <li>16. Tumorerkrankung, entweder aktuell aktiv oder seit weniger als einem Jahr in Remission</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Stereotaktische Operation zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung</p> <p>18. Der Patient nahm innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn (Screening) an einer klinischen Studie teil oder erhielt eine Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten, welcher Zeitraum auch immer länger war, vor dem Screening. Die Einnahme eines anderen Prüfpräparates während der Studie war verboten.</p> <p>19. Der Patient erhielt zur Behandlung seiner Depression einen MAO-Hemmer (z.B. Selegilin), ein trizyklisches Antidepressivum oder einen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) (z.B. Venlafaxin, Duloxetin) zum Zeitpunkt der Screening-Visite. Die Verwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) war verboten,</p> <p>20. Der Patient erhielt für seine Parkinson Symptome einen MAO-Hemmer. Patienten, die Amantadin, COMT- Hemmer, Dopamin-Agonisten oder Anticholinergika erhielten, konnten jedoch in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie zum Screening-Zeitpunkt auf einer stabilen Dosis waren.</p> <p>21. Der Patient erhielt innerhalb 4 Wochen vor der Screening-Visite eine Behandlung mit einem Arzneimittel, welches dafür bekannt ist, arzneimittelmetabolisierende Enzyme zu hemmen oder zu erzeugen (z.B. Barbiturate, Phenothiazin, etc.).</p> <p>22. Der Patient erhielt vier Wochen vor der Screening-Visite eine Behandlung mit Opiaten (z.B. Tramadol und Meperidin-Abkömmlinge).</p> <p>23. Der Patient erhielt eine Behandlung mit einem Depot-Neuroleptikum innerhalb eines Injektionszyklus oder orale Neuroleptika innerhalb 4 Wochen vor dem Screening. Patienten, die eine niedrige Dosis eines oralen Neuroleptikums bekamen, um psychotische Symptome (z.B. Halluzinationen) im Zusammenhang mit ihrer Parkinson-Erkrankung oder ihren Antiparkinsonmedikamenten zu behandeln, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie sonst alle Einschlusskriterien erfüllten und der CRO Medical Monitor zustimmte. Der Prüfarzt musste zustimmen, die Dosis des oralen Neuroleptikums während der Studie nicht zu erhöhen, es sei denn, dies war wegen signifikanter Verschlechterung der Symptome erforderlich.</p> <p>24. Der Patient erhielt eine Behandlung mit einem potenziell hepatotoxischen Medikament, z.B. Tamoxifen, innerhalb 4 Wochen, oder Strahlentherapie oder ein potenziell zytotoxisches Medikament, z.B. Chemotherapie, innerhalb eines Jahres vor dem Screening.</p> <p>25. Der Patient hat eine Vorgeschichte oder eine aktuelle Diagnose von HIV, einen positiven Test auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis B-Kernantikörper (aber negative Hepatitis B-Oberflächenantikörper) oder Hepatitis C-Antikörper.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26. Der Patient hat eine vom Untersucher für klinisch relevant befundene Auffälligkeit, entweder auf Grundlage von medizinischer Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung, EKGs oder eines diagnostischen Labortests.</p> <p>27. Im Urteil des Prüfers würde der Patient während der Studie wahrscheinlich nicht dem Protokoll folgen oder wäre nicht kooperativ.</p> <p>28. Die ophthalmologische Vorgeschichte des Patienten schloss eine der folgenden Krankheiten ein: Albinismus, familiäre Vorgeschichte mit erblicher Netzhauterkrankung, progressive oder schwere Verminderung der Sehschärfe (z.B. 20/70), Retinitis Pigmentosa, retinale Pigmentierung jeglicher Ursache, jegliche aktive Retinopathie oder okuläre Entzündung (Uveitis) oder progressive, schwere diabetische Retinopathie.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, multinationale Studie, durchgeführt in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indien (35 Zentren)</li> <li>– Italien (7 Zentren)</li> <li>– Rumänien (10 Zentren)</li> </ul> <p>mit einem Rekrutierungsziel von 18 Patienten je Zentrum.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Safinamid 50 mg/Tag:</u></b>  <u>Verabreichte Behandlung:</u> Safinamid  <u>Art der Verabreichung:</u> oral  <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (eine 50 mg Tablette und eine Placebo-Tablette) für 24 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p><b><u>Safinamid 100 mg/Tag:</u></b>  <u>Verabreichte Behandlung:</u> Safinamid  <u>Art der Verabreichung:</u> oral  <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (zwei 50 mg Tabletten) für 24 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (eine 50 mg Tablette und eine Placebo-Tablette) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p><b><u>Placebo:</u></b>  <u>Verabreichte Behandlung:</u> Placebo  <u>Art der Verabreichung:</u> oral  <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) für 24 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p>Patienten, die die Startdosis von 100 mg/Tag nicht tolerierten, konnten auf 50 mg/Tag zurückgehen. Um die Verblindung zu erhalten, hatten alle drei Gruppen die Möglichkeit der Dosisreduktion, jedoch waren die reduzierten Dosen der 50 mg/Tag-Safinamid- und der Placebo-Gruppe identisch mit der Startdosis. Die 50 mg/Tag-Dosis sollte mindestens 5 Tage eingenommen werden, bevor eine Dosiserhöhung zurück auf 100 mg/Tag versucht werden konnte.</p> <p>Die Studienmedikation wurde vom Prüfarzt oder unter seiner direkten Aufsicht abgegeben. Die Patienten setzten ihre Einnahme von Levodopa und anderen Parkinson-Medikamenten, wie vor der Studie verschrieben, fort.</p> <p>Um die Verblindung zu erhalten, traten alle Patienten, die</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
		an Woche 24 die Behandlung abgeschlossen hatten, in die Ausschleich-Phase ein.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b><u>Wirksamkeit</u></b></p> <p><b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anstieg der mittleren täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien) basierend auf 18-stündigen Patiententagebucheinträgen (von 6:00 bis 24:00 Uhr), gemessen vom Ausgangswert bis zum Studienende an Woche 24</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Abnahme der gesamten täglichen „off“-Zeit vom Zeitpunkt des Aufwachen bis zum Einschlafen, basierend auf Patiententagebucheinträgen</li> <li>– Veränderung der <i>Unified Parkinsons´s Disease Rating Scale</i> (UPDRS), Teil 3 (motorische Untersuchung) während der „on“-Phase</li> <li>– Veränderung der Skala <i>Clinical Global Impression–Change</i> (CGI-C)</li> <li>– Veränderung der Kognition mittels <i>Cognitive Test Battery</i> (Cogtest)</li> <li>– Abnahme der durchschnittlichen „off“-Zeit, nach der ersten Levodopa-Dosis am Morgen, vom Zeitpunkt des Aufwachens bis zum Einschlafen</li> <li>– Verbesserung in der <i>Dyskinesia Rating Scale</i> (DRS) während der „on“-Phase</li> <li>– Veränderung der <i>Unified Parkinsons´s Disease Rating Scale</i> (UPDRS), Teil 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens) während der „on“-Phase</li> <li>– Veränderung der <i>Clinical Global Impression–Severity of illness</i> (CGI-S)</li> <li>– Durchschnittliche Verringerung der Levodopa-Dosis</li> </ul> <p><b><u>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung des Stadiums nach Hoehn und Yahr</li> <li>– Veränderung der <i>Grid-Hamilton rating scale for depression–17-item scale</i> (GRID-HAMD-17)</li> <li>– Veränderung des <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE)</li> <li>– Veränderung des <i>Parkinson´s Disease Questionnaire</i> (PDQ-39)</li> </ul> <p><b><u>Zusätzliche Ad-hoc Analysen</u></b> der „Responder“ wurden durchgeführt, um den Anteil der Patienten zu vergleichen, die eine klinisch signifikante Verbesserung hatten. Diese war definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verbesserung (≥30 min) der „on“-Zeit und „on“- und „off“-Zeit</li> <li>– Verbesserung (≥30 min) der „on“-Zeit und „on“- und „off“-Zeit, ohne Zunahme beeinträchtigenden Dyskinesien</li> <li>– ≥30% Verbesserung bei den motorischen Symptomen (UPDRS, Teil 3)</li> </ul> <p>Andere <b><u>zusätzliche Ad-hoc Endpunkte</u></b> waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamte tägliche „on“-Zeit mit geringfügigen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dyskinesien, „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien und Schlafzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Levodopa Dosis – durchschnittliche Reduktion; Anzahl der Patienten die Notfallmedikation benötigen</li> <li>– GRID-HAMD-17 – individuelle Item-Punktezahl und Responder</li> <li>– UPDRS Teil 1 Gesamtpunkte</li> <li>– UPDRS Teil 2, 3, und 4 – ausgewählte Item Punktezahlen</li> </ul> <p><b><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Klinische Laborparameter (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse), Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (12-Kanal EKG), körperliche, neurologische, dermatologische und ophthalmologische Untersuchungen</li> <li>– ESS (Epworth Schläfrigkeitsskala)-Wert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Änderung trat in Kraft bevor der erste Patient in die Studie randomisiert wurde (Protokolländerung 1 vom 20. Juli 2006):</p> <p>Der sekundäre Endpunkt <i>Anstieg der durchschnittlichen „on“-Zeit</i> wurde geändert in <i>Abnahme der durchschnittlichen „off“-Zeit</i>.</p> <p>Pharmakoökonomische Auswertungen wurden entfernt (Protokolländerung 5 vom 19. Dezember 2008).</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden in Bezug auf Prioritäten neu geordnet (Protokolländerung 5 vom 19. Dezember 2008).</p> <p>Siehe auch 3b für alle weiteren Protokolländerungen.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Schätzung der geplanten Stichprobengröße wurde auf Grundlage des primären Wirksamkeitsendpunkts <i>Anstieg der mittleren täglichen „on“-Zeit zur Woche 24 („on“-Zeit ohne Dyskinesie plus „on“-Zeit mit geringfügiger Dyskinesie) über eine 18-Stunden-Tagebuch-Aufzeichnungsdauer</i> gemacht. Dabei wurde von einem 2-seitigen Typ-1-Fehler von 0,05 ausgegangen. Es wurde erwartet, dass die Ausfallrate etwa 14% beträgt. Daher sollten 660 Patienten in einem Zuteilungsverhältnis von 1: 1: 1 randomisiert werden (Safinamid 50 mg/Tag, Safinamid 100 mg/Tag oder Placebo), um sicherzustellen, dass 568 Patienten die 24-wöchige Behandlungsdauer beenden. Eine Stichprobengröße von 568 Patienten erreicht eine Power von 87%, um eine Differenz von 0,78 Stunden der mittleren täglichen „on“-Zeit während der 18-Stunden-Tagebuch-Aufzeichnungsdauer zu zeigen unter der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 2,32. Die Schätzungen des Behandlungsunterschieds und der Standardabweichung in dieser Berechnung der Stichprobengröße basierten dabei auf den Ergebnissen der PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of "Off")-Studie. Da die erwartete Screening-Ausfallrate bei etwa 10% lag, mussten mindestens 734 Patienten in die Screeningphase aufgenommen werden.</p> <p>Während der Studie wurde eine verblindete Bewertung des Ausmaßes der Streuung für die primäre Wirksamkeitsvariable durchgeführt, sobald ein Drittel der Patienten (220 Patienten) Visite 7 (Woche 18) abgeschlossen hatte. Das Ausmaß der Streuung wurde für die Visiten 4, 5, 6 und 7 und für die Veränderung vom Ausgangswert bis Visite 7 berechnet. Unter Verwendung der höchsten Standardabweichung von 2,44 (an Visite 4) wurde festgestellt, dass 561 Patienten die Studie abschließen müssen, um eine Power von 87% zu gewährleisten. Somit wäre eine Anzahl von 568 Patienten ausreichend.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie geplant. Es war jedoch eine verblindete Bewertung des Ausmaßes der Streuung für den primären Wirksamkeitsendpunkt geplant.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine ungeplante Zwischenanalyse der Sicherheit auf Basis der ophthalmologischen Daten wurde gemäß Protokolländerung 4 durchgeführt. Diese unverblindete Zwischenanalyse der ersten 350 randomisierten Patienten schloss 301 Patienten ein, die die ersten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten.</p> <p>Es waren keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungscode war Computer-generiert. Die Randomisierung wurde auf Länderebene durchgeführt. Jedes Zentrum erhielt eine Liste mit Patientennummern für die eingeschriebenen Patienten. Den Patienten in jedem Zentrum wurde der Reihe nach eine Nummer dieser Randomisierungsliste zugeordnet. Begonnen wurde dabei mit der niedrigsten verfügbaren Nummer des jeweiligen Zentrums. Die Patientenummer war mit der zugewiesenen Behandlungsgruppe auf der Randomisierungsliste verknüpft.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Block-Randomisierung (Blockgröße von 6 und Zuteilungsverhältnis von 1:1:1) erstellt mit der Software SAS.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wurde ein interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System/IVRS) verwendet um die Studienmedikation entsprechend der Randomisierung den Patienten zuzuordnen. Der Randomisierungscode blieb über den gesamten Studienzeitraum für den Sponsor, den Prüfarzt, das Studienpersonal, den Patienten und den Medikamentenzwischenhändler verblindet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wurde zu Baseline die Entscheidung getroffen, einen Patienten in die Studie einzuschließen, kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um die Randomisierung des Patienten zu veranlassen. Die entsprechende Medikation, identifizierbar durch eine Behandlungs-Kit-Nummer, wurde an den Patienten abgegeben. Dosisanpassungen und Medikamentenzuordnung an nachfolgenden Visiten wurden ebenfalls via IVRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie: a) Die Patienten waren verblindet b) Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet c) Die Prüfarzte sowie die Patienten oder Betreuer waren bei der Erhebung der Zielgrößen verblindet Erreicht wurde die Verblindung durch Randomisierung und das identische Aussehen der Interventionen (Verum und Placebo). Die Daten der 6-monatigen Studie 016 wurden separat analysiert sobald die Studie abgeschlossen war. Die Verblindung wurde jedoch während der zusätzlichen 1,5 Jahre Behandlung in der Studie 018 erhalten.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, sahen die Safinamid- und Placebo-Tabletten identisch aus.
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></b></p> <p><u>Primäre Analyse:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde unter Verwendung der SAS-Prozedur MIXED analysiert, mit Behandlung, Zentrum, Visite, und Behandlung*Visite-Interaktion als feste Effekte sowie Baseline als Kovariate, und unter Verwendung der Anweisung ESTIMATE um den Behandlungsunterschied (Mean) zusammen mit dem dazugehörigen 2-seitigen 95% Konfidenzintervall und 2-seitigen p-Wert an Visite 8 zu berechnen. Die unstrukturierte Varianz/Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Korrelation innerhalb jedes Patienten zwischen 5 wiederholten Messungen (über die Post-Baseline-Visiten) zu modellieren. Die verwendete hierarchische Testprozedur kontrolliert dabei das experiment-weite Signifikanzniveau, so dass keine weitere Adjustierung des Signifikanzniveaus pro statistischem Test wegen Multiplizität notwendig war. Dabei wurde die 100 mg/Tag-Gruppe versus Placebo zuerst getestet; wenn ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde, wurden dann die 50 mg/Tag-Gruppe versus Placebo getestet.</p> <p><u>Sekundäre Analysen:</u></p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen wurden in der Reihenfolge ihrer Priorität unter Verwendung der hierarchischen Testprozedur analysiert. Die Analyse einer nachfolgenden Variablen durfte nur durchgeführt werden, wenn die Analyse der vorhergehenden Variablen eine statistisch signifikante Differenz zwischen der 100 mg/Tag-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte. Wie oben beschrieben, wurde der Ansatz der sequentiellen Vergleiche für die 2 Dosisgruppen von Safinamid für jede Variable verwendet.</p> <p>Für den Rückgang der gesamten täglichen „off“-Zeit, UPDRS Teil 2 und 3, die Verringerung der mittleren „off“-Zeit nach der ersten Levodopa-Morgendosis und CGI-Severity war die Hauptanalyse eine Kovarianz-Analyse der Differenz vom Ausgangswert, mit den Baseline-Werten als Kovariaten und den Behandlungsgruppen und Zentren als feste Faktoren. Für die Dyskinesia Rating Scale (DRS) und die prozentualen Veränderung der Levodopa-Dosis wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Für die CGI-Änderung von Baseline wurde der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert für Zentrum, verwendet, um den Anteil der Patienten zu vergleichen, die Verbesserungen (Punktzahl von 1, 2, oder 3) im Vergleich zu keiner Veränderung oder Verschlechterung (Punktzahl von 4, 5, 6 oder 7) zeigen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden ad-hoc Subgruppen-Analysen nach Parkinson-Medikation an Baseline und nach Land durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche ad-hoc-Analysen der Veränderung vom Ausgangswert verschiedener Zeiten der Tagebuchaufzeichnungen („on“-Zeit, „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „on“-Zeit plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „off“-Zeit, „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien sowie Schlafzeit) nach</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgenden Parkinson-Medikationen an Baseline wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Levodopa</li> <li>– Levodopa und Comtan (Entacapon)</li> <li>– Levodopa und Comtan oder Stalevo (Carbidopa + Levodopa + Entacapon)</li> <li>– Levodopa, Comtan oder Stalevo, und Dopaminagonisten</li> <li>– Levodopa, Comtan oder Stalevo, Dopaminagonisten und Anticholinergika</li> <li>– Amantadin</li> <li>– Ohne Amantadin</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) <b>n=669 (Randomisiert)</b>            Placebo: n=222            Safinamid 50 mg: n=223            Safinamid 100 mg: n=224</p> <p>b) <b>n=669 (Behandelt/Safety-Population)</b>            Placebo: n=222            Safinamid 50 mg: n=223            Safinamid 100 mg: n=224</p> <p>c) <b>n=669 (ITT-Population)</b>            Placebo: n=222            Safinamid 50 mg: n=223            Safinamid 100 mg: n=224</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenflussdiagramm (Abbildung 4-291)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum (Erster Patient mit Screening): 13. Januar 2007</p> <p>Abschlussdatum (Datum der letzten Beobachtung des letzten Patienten): 28. Oktober 2008</p> <p>Die Studie umfasste vier Studienperioden:</p> <p>Screening und Run-in: 10 Tage            Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen            Behandlung: 24 Wochen            Ausschleich-Phase (optional): 1 Woche (für Patienten, die nicht in die Erweiterungsstudie 018 eintraten)            Sicherheits-Nachbeobachtung: 4 Wochen</p> <p>Im Anschluss an die Behandlungsphase konnte der Patient in die Erweiterungs-Studie (Studie 018) mit einer Dauer von 78 Wochen eintreten.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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





\*1 Patient in der Placebo-Gruppe war auf dem Fragebogen der unerwünschten Ereignisse aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses als Studienabbruch gekennzeichnet. Der tatsächliche Grund des Studienabbruchs war jedoch Nichteinhaltung.

Abbildung 4-291: Patientenflussdiagramm Studie 016

Tabelle 4-501 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 018

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war der Nachweis der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von zwei oralen Dosen Safinamid (50 und 100 mg pro Tag) verglichen mit Placebo, als Zusatztherapie bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase III-Verlängerungsstudie  Alle randomisierten Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase in der Studie 016 beendeten, konnten an dieser Studie 018 teilnehmen. Beim Eintritt setzten die Patienten die gleiche Behandlung und Dosis fort, die sie in der Studie 016 erhalten hatten.  Zuteilungsverhältnis in Studie 016: 1:1:1 (Placebo : 50 mg Safinamid : 100 mg Safinamid)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es erfolgten 4 Protokolländerungen des ursprünglichen Studienprotokolls vom 9. Januar 2006. Die Änderungen traten in jedem Prüfzentrum jeweils nach Genehmigung durch die Ethikkommission in Kraft.  <b><u>Protokolländerung 1 vom 20. Juli 2006</u></b>  Diese Änderung trat in Kraft bevor der erste Patient in die Studie randomisiert wurde.  Das primäre Ziel dieser Änderung für Studie 018 war, die Dosisgruppen von Safinamid von den Dosisbereichen 50 bis 100 mg/Tag und 150 bis 200 mg/Tag auf konstante Dosen von 50 mg/Tag und 100 mg/Tag zu ändern. Das Protokoll für Studie 016, in der die Patienten vor dem Einschluss in diese Studie teilgenommen haben mussten, wurde in entsprechender Weise geändert.  Die Begründung für diese Änderung basierte auf vorläufigen Ergebnissen der Studie NW-1015/015/III/2003 (Studie 015), eine 6-monatige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche die Wirkung von Safinamid in Dosen von 50 bis 100 mg/Tag und 150 bis 200 mg/Tag als Zusatztherapie bei Parkinson-Patienten, die unter einer stabilen Dosis eines einzelnen Dopaminagonisten standen, untersuchte. In dieser Studie ergab sich für Safinamid-Dosen von 50 bis 100 mg/Tag als Zugabe zu einem Dopaminagonisten, gegenüber der alleinigen Gabe eines Dopaminagonisten, ein Vorteil bei der Behandlung von motorischen Symptomen (basierend auf dem UPDRS Teil 3); während höhere Dosen (150 bis 200 mg/Tag) keinen Zusatznutzen zeigten, sondern mit einem Anstieg früher Studienabbrüche jeglicher Ursache

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse einhergingen.</p> <p>Diese Änderungen der Safinamid-Dosisgruppen erforderten die Änderung des Titels der Studie, sowie der Abschnitte des Protokolls, die sich mit der Lieferung und Verpackung der Studienmedikation, der Strategie der Dosistitration (einschließlich der "Drop-Down" Dosen) und den Dosen für die optionale Ausschleichphase befassten.</p> <p>Weitere Anpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tagebuchaufzeichnungen zur „on“-Zeit mit Dyskinesien wurde geändert, um Zeit mit geringfügigen versus beeinträchtigenden Dyskinesien getrennt zu erfassen; für den primären Wirksamkeitsendpunkt beinhaltete „on“-Zeit die „on“-Zeit ohne Dyskinesien und die „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien.</li> <li>– Eine stabile Dosis eines Dopaminagonisten, Anticholinergikums oder beidem war während der Studie erlaubt. Der Titel des Protokolls wurde angepasst, um die Erlaubnis dieser Begleittherapie zu spezifizieren.</li> <li>– Die mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der „on“-Zeit wurde sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, sodass ein primärer Wirksamkeitsendpunkt blieb; die sekundären Wirksamkeitszielkriterien wurden neu geordnet mit Kognition an erster Stelle</li> <li>– Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Anstieg der durchschnittlichen „on“-Zeit wurde geändert in Abnahme der gesamten täglichen „off“-Zeit.</li> <li>– Vorläufige Ergebnisse der Studie 015 wurden hinzugefügt.</li> <li>– Die ungefähre Anzahl von Studienzentren wurde auf 45 erhöht und Italien wurde als teilnehmendes Land hinzugenommen.</li> <li>– Verfahren zur Entblindung im Falle eines Notfalls wurden ergänzt. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei der Urinanalyse getestete Analyte wurden geändert.</li> <li>– Anforderungen an die Bewerter, welche die Wirksamkeitsauswertungen durchführen, wurden geändert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 2 vom 26. Juli 2007</u></b></p> <p>Das primäre Ziel dieser Änderung war es, die gesamte Dauer der verblindeten Behandlung von 52 Wochen auf 78 Wochen (18 Monate) zu verlängern.</p> <p>Die Begründung für diese Änderung basierte auf einem Antrag der regulatorischen Behörden, um Informationen über die Langzeitbehandlung mit Safinamid über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren zu sammeln. Der Auswertungszeitplan wurde geändert, um zwei zusätzliche Auswertungen an den Wochen 64 und 78 (abschließende Auswertung) einzuschließen. Diese Änderung beinhaltete</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ebenfalls die folgenden Anpassungen im Protokoll der Studie 018, die mit den Änderungen 2 und 3 des Protokolls der Studie 016 einhergingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Anzahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollten, wurde auf 550 erhöht, basierend auf einer 10%igen Erhöhung (von 600 auf mindestens 660 Patienten) in der Studie 016.</li> <li>– Patienten, die mit einer stabilen Dosis Amantadin behandelt wurden, durften in die Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich konnten Patienten, die eine niedrige Dosis eines oralen Neuroleptikums zur Behandlung von psychotischen Symptomen aufgrund ihrer Parkinson-Erkrankung oder Antiparkinsonmedikation erhielten, eingeschlossen werden.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 3 vom 29. Juli 2008</u></b></p> <p>Die Protokolländerung enthielt die folgenden Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die toxikologischen Informationen wurden aktualisiert, um die Ergebnisse aus den neuesten Studien, welche die Netzhautdegeneration bei Nagetieren untersuchten, zu berücksichtigen.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 4 vom 07. Juli 2010</u></b></p> <p>Die Änderung enthielt folgende Anpassungen an das Originalprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pharmakoökonomische Auswertungen wurden entfernt.</li> <li>– Die Liste der Wirksamkeitsendpunkte und statistische Abschnitte des Protokolls wurden aktualisiert, um den statistischen Analyseplans widerzuspiegeln (endgültige Fassung vom 06. Juli 2010), einschließlich der Verwendung eines gemischten linearen Modells bei der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts und einem hierarchischen Ansatz für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Studienpopulation umfasste die Patienten, die an der Studie 016 teilgenommen hatten.</p> <p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <p>Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste ein Patient alle nachfolgend genannten Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient schloss 24 Wochen Behandlung in der Studie 016 ab oder, falls er vorzeitig abbrach, kehrte er für alle geplanten Wirksamkeitsauswertungen an Woche 12 und 24 zurück und war so Teil der Retrieved Dropout (RDO) Population.</li> <li>2. Der Patient hielt die Vorgaben zur Einnahme der Studienmedikation in Studie 016 ein.</li> <li>3. Der Patient war bereit an der Studie teilzunehmen und unterzeichnete eine genehmigte Einverständniserklärung.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <p>Das Vorliegen eines der folgenden Punkte schloss den Patienten vom Einschluss in die Studie aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient erlebte klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse, die den Patienten bei Teilnahme an dieser Studie gefährden würden.</li> <li>2. Der Patient zeigte während der Teilnahme an Studie 016 klinisch signifikante Verschlechterung.</li> <li>3. Der Patienten brach Studie 016 aus irgendeinem Grund vorzeitig ab und kehrte für die geplanten Bewertungen zur Wirksamkeit an den Wochen 12 und 24 nicht zurück.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, multinationale Studie, durchgeführt an 52 Studienzentren in 3 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indien (35 Zentren)</li> <li>– Rumänien (10 Zentren)</li> <li>– Italien (7 Zentren)</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Safinamid 50 mg/Tag:</u></b></p> <p><u>Verabreichte Behandlung:</u> Safinamid <u>Art der Verabreichung:</u> oral <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (eine 50 mg Tablette und eine Placebo-Tablette) für 78 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p><b><u>Safinamid 100 mg/Tag:</u></b></p> <p><u>Verabreichte Behandlung:</u> Safinamid <u>Art der Verabreichung:</u> oral <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (zwei 50 mg Tabletten) für 78 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (eine 50 mg Tablette und eine Placebo-Tablette) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p><b><u>Placebo:</u></b></p> <p><u>Verabreichte Behandlung:</u> Placebo <u>Art der Verabreichung:</u> oral <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) für 78 Wochen während der Behandlungsphase;</li> <li>– einmal täglich 2 Tabletten (2 Placebo-Tabletten) während der optionalen, einwöchigen Ausschleich-Phase</li> </ul> <p>Die Studienmedikation wurde von dem Prüfarzt oder unter seiner direkten Aufsicht verteilt.</p> <p>Beim Eintritt in die Studie 018 nahmen die Patienten weiterhin die gleiche Dosis Levodopa und aller anderen Parkinson-Medikamente, wie vor der Studie verschrieben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Falls sich die motorischen Symptome der Patienten verschlechterten oder sie Nebenwirkungen erlitten, konnte die Levodopa-Dosis erhöht bzw. verringert werden. Die Erhöhung der Dosis von L-Dopa oder die Zugabe eines weiteren Parkinson-Medikaments wurde als Intervention betrachtet. Levodopa und andere Parkinson-Medikamente, welche ein Patient bei Eintritt in die Studie erhielt, wurden nicht als Teil der Studienmedikation zur Verfügung gestellt.</p> <p>Um die Verblindung beizubehalten, traten alle Patienten, die an Woche 78 die Behandlung abgeschlossen hatten, in die Ausschleich-Phase ein.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b><u>Wirksamkeit</u></b></p> <p><b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– die mittlere Veränderung der <i>Dyskinesia Rating Scale (DRS)</i> während der „on“-Zeit vom Ausgangswert (Studie 016) bis Studienende (letzter Besuch in Studie 018), berechnet als die Summe der Schweregrade über alle Items zu einem bestimmten Zeitpunkt.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der „on“-Zeit („on“-Zeit plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien) gegenüber dem Ausgangswert der Studie 016</li> <li>– Tagebuch-Responderrate nach 12 Monaten (primär) und 18 und 24 Monaten (sekundär) in der ITT- und mITT-Population und in der Subgruppe der Patienten, die die 2-jährige Behandlungsphase abschlossen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung der „on“-Zeit plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, ohne Anstieg beeinträchtigender Dyskinesien gegenüber dem Ausgangswert in Studie 016</li> <li>○ keine Verschlechterung (<math>\leq 30</math> Minuten) der „on“-Zeit plus „on“-Zeit mit leichten Dyskinesien, ohne Anstieg beeinträchtigender Dyskinesien gegenüber dem Ausgangswert in Studie 016</li> </ul> </li> <li>– Gesamtpunktzahl der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil 4 (primär) und falls signifikant, Items 32 bis 35 und 32 bis 34 für sich und als Subgruppen (sekundär), Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016</li> <li>– Zeit bis zur Entwicklung beeinträchtigender Dyskinesien (<math>&gt;30</math> Minuten Anstieg beeinträchtigender Dyskinesien im Vergleich zum Ausgangswert in Studie 016)</li> <li>– Zeit bis zur Entwicklung jeglicher (geringfügiger und/oder beeinträchtigender) Dyskinesien (<math>&gt;30</math> Minuten Anstieg beeinträchtigender Dyskinesien im Vergleich zum Ausgangswert in Studie 016)</li> <li>– Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der „on“-Zeit (UPDRS Teil 2) im Vergleich zum Ausgangswert in Studie 016</li> <li>– Aufrechterhaltung des Effekts bei UPDRS Teil 2</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Responder (Responder definiert als <math>\geq 20\%</math> Verbesserung vom Ausgangswert bis Studienende der Studie 016 bei Aktivitäten des täglichen Lebens)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– prozentuale Veränderung der Levodopa Dosis – Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende</li> <li>– prozentuale Veränderung der Dosis jeglicher Parkinson-Medikamente (ausgenommen Levodopa) – Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende</li> <li>– Veränderung der motorischen Symptome (UPDRS Teil 3) vom Ausgangswert in Studie 016</li> <li>– CGI-C – Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016: Mittlere Punktzahl im Verlauf der Studie</li> <li>– CGI-S – Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende</li> <li>– Veränderung der einzelnen Tagebuch Kategorien wie in Studie 016 definiert (“on”, “off”, “on” mit geringfügigen Dyskinesien, “on” mit beeinträchtigenden Dyskinesien, schlafend) gegenüber dem Ausgangswert in Studie 016. Deskriptive Statistik war für einzelne Tagebuch Kategorien vorgesehen.</li> <li>– UPDRS Teil 1</li> </ul> <p><u>Tertiäre Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hoehn und Yahr Stadieneinteilung – mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende</li> <li>– GRID-HAMD-17-Gesamtpunktzahl und Punktzahl einzelner Items – mittlere Veränderung vom Screening bis zum Studienende</li> <li>– MMSE – mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende</li> <li>– PDQ-39 (Gesamtpunktzahl, Punktzahlen von Subskalen und Punktzahlen einzelner Items) – mittlere Veränderung vom Screening bis zum Studienende</li> <li>– Veränderung der Kognition (Cogtest battery) – mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Studie 016 bis zum Studienende (und bis zu jeder durchgeführten Auswertung)</li> </ul> <p><b><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></b></p> <p>Die Sicherheit wurde mithilfe folgender Variablen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Labortests (Hämatologie, Biochemie, und Urinanalyse)</li> <li>– 12-Kanal Standard-EKG</li> <li>– Vitalzeichen</li> <li>– Körperliche, neurologische, ophtalmologische und dermatologische Untersuchungen</li> <li>– ESS (Epworth Schläfrigkeits Skala)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Änderungen trat in Kraft bevor der erste Patient in die Studie randomisiert wurde (Protokolländerung 1 vom 20. Juli 2006):

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tagebuchaufzeichnungen zur „on“-Zeit mit Dyskinesien wurde geändert, um Zeit mit leichten versus beeinträchtigenden Dyskinesien getrennt zu erfassen; für den primären Wirksamkeitsendpunkt beinhaltete „on“-Zeit die „on“-Zeit ohne Dyskinesien und die „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien.</li> <li>– Die mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens während der „on“-Zeit wurde von einem primären zu einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt abgestuft, sodass ein primärer Wirksamkeitsendpunkt erhalten blieb; die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden neu geordnet, mit Kognition an erster Stelle</li> <li>– Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt <i>Anstieg der durchschnittlichen „on“-Zeit</i> wurde geändert in <i>Abnahme der gesamten täglichen „off“-Zeit</i>.</li> <li>– Pharmakoökonomische Auswertungen wurden entfernt.</li> </ul> <p>Siehe auch 3b für alle weiteren Protokolländerungen.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studienpopulation der Studie 018 umfaßte alle Patienten der Studie 016, die gemäß der Ein- und Ausschlußkriterien in die Studie 018 aufgenommen werden konnten. Ausgehend von einer Ausfallrate von etwa 14% in Studie 016 wurde geschätzt, dass ca. 550 Patienten für die Teilnahme an der Studie 018 in Frage kämen.</p> <p>Von den 669 Patienten, die in die Studie 016 randomisiert wurden (222 zu Placebo, 223 zu Safinamid 50 mg/Tag und 224 zu Safinamid 100 mg/Tag) und die ITT-Population darstellten, wurden 544 (175 in der Placebo-Gruppe, 189 in der Safinamid 50 mg-Gruppe und 180 in der Safinamid 100 mg-Gruppe) in die Studie 018 eingeschlossen und stellten die Safety-Population dar.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden in dieser Studie keine Zwischenanalysen durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patientennummer und Behandlungszuordnung blieben für jeden Patienten während des ersten 6-Monats-Zeitraums (Studie 016) und während der 1,5 Jahre in der Verlängerungsstudie (Studie 018) gleich.</p> <p>Es wurde keine weitere Zuteilung zu den Behandlungsgruppen vorgenommen.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es handelt sich um eine Erweiterungsstudie der Studie 016. Die Randomisierung in der Studie 016 erfolgte durch permutierte Block-Randomisierung (Blockgröße von 6 und Zuteilungsverhältnis von 1:1:1), erstellt mit SAS.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	In der Studie 016 wurde ein interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System/IVRS) verwendet, um die Studienmedikation entsprechend der Randomisierung den Patienten



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zuzuordnen. Jeder Patient behielt die gleiche Nummer, welcher er in Studie 016 zugeordnet wurde. Die Patientennummer wurde mit der zugeordneten Behandlungsgruppe auf der Randomisierungscodeliste verknüpft. Der Randomisierungscode blieb während der Studie verblindet und weder der Sponsor, der Prüfarzt (oder jede andere Person im Studienzentrum), der Patient, noch diejenige Person, die die Medikamente an die Patienten ausgab, wussten, welche Behandlung der Patient erhielt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wie in Studie 016 kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um die Behandlungszuordnung für den Patienten zu erhalten. Die entsprechende Medikation, identifizierbar durch eine Kit-Nummer, wurde dem Patienten ausgegeben. Dosisanpassungen und Medikamentenzuordnung bei nachfolgenden Visiten wurde ebenfalls mithilfe des IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie: d) Die Patienten waren verblindet. e) Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet. f) Die Prüfarzte sowie die Patienten oder Betreuer waren bei der Erhebung der Zielgrößen verblindet. Erreicht wurde die Verblindung durch das identische Aussehen der Interventionen (Verum und Placebo). Um die Verblindung beizubehalten, nahmen alle Patienten, die an Woche 78 die Behandlung beendeten, an der Ausschleich-Phase teil, einschließlich derer, die gegenwärtig die niedrigste Dosis (50 mg/Tag) oder Placebo erhielten. Patienten, die 100 mg/Tag erhielten, bekamen während der Ausschleich-Phase eine Dosis von 50 mg/Tag, während die Patienten in der 50 mg/Tag- und Placebo-Gruppe für 7 Tage Placebo erhielten, bevor die Studienmedikation abgesetzt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, sahen die Safinamid- und Placebo Tabletten identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Wirksamkeitsanalyse:</b> Die Analyse der Wirksamkeit basierte auf folgenden Datensätzen: <u>Intent-to-Treat (ITT)-Population:</u> Die ITT Population schloss alle in Studie 016 randomisierten Patienten ein, ungeachtet ob sie eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation oder die gemäß Protokoll korrekte Behandlung erhielten. Die ITT-Population war die primäre Population für die Wirksamkeitsanalyse. <u>Modified Intent-to-Treat (mITT)-Population:</u> Die mITT schloss alle Patienten ein, die an der Studie 018 teilnahmen und für die Daten vom Ausgangswert bzw. der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorbehandlung in Studie 016 sowie Daten von mindestens einer Visite unter Behandlung in Studie 018 vorlagen. Die mITT-Population wurde für die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte verwendet.</p> <p><u>Primäre Analyse:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die mittlere Veränderung des Dyskinesia Rating Scale-Schweregrads vom Ausgangswert zum Studienende wurde mittels eines gemischten linearen Modells mit Wiederholungsmessungen auf Basis des REML Ansatzes (MMRM) analysiert, mit Behandlung, Zentrum, Visite und der Interaktion von Behandlung und Visite als feste Effekte, dem Ausgangswert (aus Studie 016) als Kovariate und unter Verwendung der ESTIMATE Anweisung, um die Mittelwert-Differenz der Behandlungen zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95% Konfidenzintervall und 2-seitigen p-Wert zur letzten Visite zu berechnen. Im Modell wurde für die Freiheitsgrade des Nenners die Option KENWARDROGER verwendet. Die unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um die Korrelation innerhalb eines jeden Patienten zwischen den wiederholten post-Baseline-Erhebungen zu modellieren. Eingeschränkte Maximum Likelihood-Schätzungen der obigen gemischten Modellparameter wurden durch die Verwendung des iterativen Newton-Raphson-Algorithmus berechnet, welcher in der SAS Prozedur MIXED implementiert ist.</p> <p>Zwei Analysen mittels gemischter linearer Modelle wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) On-Treatment-Analyse: Bei diesem Ansatz wurden die Patientendaten zum Zeitpunkt der Anwendung der Notfallmedikation oder Vorhandensein von zurückgeholten Abbrüchen (retrieved dropouts) zensiert.</li> <li>2) On- und Off-Treatment-Analyse: Bei diesem Ansatz wurden alle verfügbaren Daten ungeachtet der Einnahme von Notfallmedikation und eingeschlossenen Daten von zurückgeholten Abbrüchen (retrieved dropouts) analysiert.</li> </ol> <p>Notfallmedikation war definiert als eine Erhöhung der täglichen Gesamtdosis der Parkinsontherapie (i.e. Levodopa, Dopaminagonist oder jegliche andere Antiparkinsonmedikation) um mindestens 20% oder die Zugabe eines neuen Parkinson-Medikaments zum Behandlungsplan des Patienten.</p> <p>Das gemischte lineare Modell On-Treatment wurde als primäre Analyse betrachtet, während das On- und Off-Treatment gemischte lineare Modell als Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde. Das gemischte lineare Modell beinhaltete die Daten, die zu allen verfügbaren Zeitpunkten sowohl in Studien 016 als auch in Studie 018 erfasst wurden.</p> <p>Eine unterstützende Analyse wurde zusätzlich zur primären Analyse der On-Treatment als auch der On- und Off-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Treatment unter Verwendung der ITT- und mITT-Populationen durchgeführt. Fehlende Wirksamkeits-Zeitpunkte wurden dabei mittels LOCF-Methode imputiert und ein Kovarianzanalyse-Modell mit dem Ausgangswert als Kovariate sowie Behandlung und Zentrum als Haupteffekte verwendet.</p> <p>Die am meisten behindernden Dyskinesien wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst (relative und absolute Häufigkeit).</p> <p><u>Sekundäre Analyse:</u></p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels hierarchischer Testprozedur getestet. Dabei wurde sequentiell analysiert sofern ein signifikanter Unterschied zwischen der 100 mg/Tag-Safinamid-Gruppe und der Placebo-Gruppe im vorherigen statistischen Test festgestellt wurde. Wenn ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der 100 mg/Tag-Safinamid-Gruppe auf dem Signifikanzniveau von 5% festgestellt wurde, wurde die Analyse weitergeführt, um die Placebo-Gruppe mit der 50 mg/Tag-Safinamid-Gruppe zu vergleichen. Der hierarchische Ansatz kontrolliert dabei das experiment-weite Signifikanzniveau, so dass keine weitere Adjustierung des Signifikanzniveaus pro statistischem Test wegen Multiplizität notwendig war.</p> <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT- und mITT-Populationen durchgeführt, unter Verwendung des On-Treatment-Ansatzes und mittels LOCF-Imputation fehlender Daten.</p> <p>Eine zusammenfassende Statistik für alle Visiten in den beiden Studien 016 und 018 wurde für ein Gesamtbild der Patienten über die Zeit dargestellt, jedoch wurden alle inferenzstatistischen Tests nur für die Veränderung vom Ausgangswert der Studie 016 bis zum Endpunkt der Studie 018 durchgeführt.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil 2), Änderung der Tagebuch-Zeiten, Änderung des UPDRS Teil 3 und 4 und CGI-S vom Ausgangswert bis zum Studienende wurden mittels einer Kovarianzanalyse auf Basis der ITT- und mITT-Populationen analysiert. Fehlende Wirksamkeitszeitpunkte wurden mit der LOCF-Methode imputiert, unter Verwendung des Ausgangswertes der Studie 016 als Kovariate und Behandlung und Zentrum als Haupteffekte.</p> <p>Änderungen der Tagebuch-Zeiten wurden anhand von Patiententagebuchaufzeichnungen von der Zeit des Erwachens bis zum Einschlafen gemessen (06:00 bis 24:00 Uhr). Tagebuch-Informationen wurden an den 5 Tagen vor der geplanten Visite gesammelt, und die letzten 2 Tage der Aufzeichnungen wurden für die Datenanalyse genutzt.</p> <p>Die Ansprechraten für die Tagebuchdaten wurden mit einem Cochran Mantel Haenszel (CMH)-Test mit Zentrum als Stratifizierungsfaktor zu jedem Zeitpunkt (12, 18 und 24 Monate) analysiert. Diese Analyse wurde auf Basis der gesamten ITT- und mITT-Populationen und auch der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Untergruppe von Patienten, die die 2-Jahres-Behandlungsperiode beendeten, durchgeführt.</p> <p>Die Zeit bis zur Entwicklung behindernder Dyskinesien (&gt;1 Stunde Anstieg gegenüber Baseline) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Testungen mit Log-Rank-Tests wurden durchgeführt, um Placebo mit aktiver Behandlung zu vergleichen.</p> <p>Die Aufrechterhaltung der Wirkung bei UPDRS 2-Responder und CGI-C Score wurde mit dem CMH-Test (CMH3 für den Test auf einen generellen Zusammenhang) der SAS-Prozedur FREQ mit Zentrum als Stratifizierungsfaktor analysiert.</p> <p>Der CGI-C Score wurde zusammengefasst als der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung zeigen (Score von 1, 2 oder 3) versus keine Veränderung oder Verschlechterung (Score von 4, 5, 6 oder 7).</p> <p>Ein Wilcoxon-Rangsummentest wurde verwendet, um die statistische Signifikanz der prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Levodopa-Dosis in der Safinamid 100 mg/Tag- und Safinamid 50 mg/Tag-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe und die prozentuale Veränderung der Parkinson-Medikamente (zusammen und nach Preferred Term) festzustellen. Die Zahl der Patienten mit jeglicher Reduktion der Levodopa-Dosis in jeder aktiven Behandlungsgruppe wurde mit Placebo unter Verwendung des CMH Test mit Zentrum als Stratifizierungsfaktor verglichen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>a) Randomisiert in Studie 016: n=669</b> Placebo: n=222 Safinamid 50 mg: n=223 Safinamid 100 mg: n=224</p> <p><b>Eingeschlossen in Studie 018: n=544</b> Placebo: n=175 Safinamid 50 mg: n=189 Safinamid 100 mg: n=180</p> <p><b>b) Mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie 018 erhalten und mindestens eine Sicherheitsauswertung nach erhaltener Dosis / Safety-Population: n=544</b> Placebo: n=175</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Safinamid 50 mg: n=189 Safinamid 100 mg: n=180  <b>c) Wirksamkeit / ITT-Population: n=669</b> Placebo: n=222 Safinamid 50 mg: n=223 Safinamid 100 mg: n=224
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenflussdiagramm (Abbildung 4-292)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierungsdatum: – 13. Januar 2007 (Datum des ersten Screenings für Patienten der Studie 016, die in der Studie 018 teilnahmen) – 24. August 2007 (Datum des ersten Screenings für Studie 018)  Abschlussdatum: 29. April 2010 (Datum der letzten Beobachtung des letzten Patienten)  Behandlung: 24 Wochen (Studie 016) + 78 Wochen (Studie 018), insgesamt 102 Wochen  Ausschleich-Phase (optional): 1 Woche  Patienten, welche die Studie 018 abschlossen, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Verlängerungsstudie (Studie 28850) teilzunehmen. Für Patienten, die in diese Verlängerungsstudie eingeschlossen wurden, war die letzte Studienvsiste der Studie 018 die Visite an Woche 78 und es musste keine Ausschleich-Phase durchgeführt werden.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

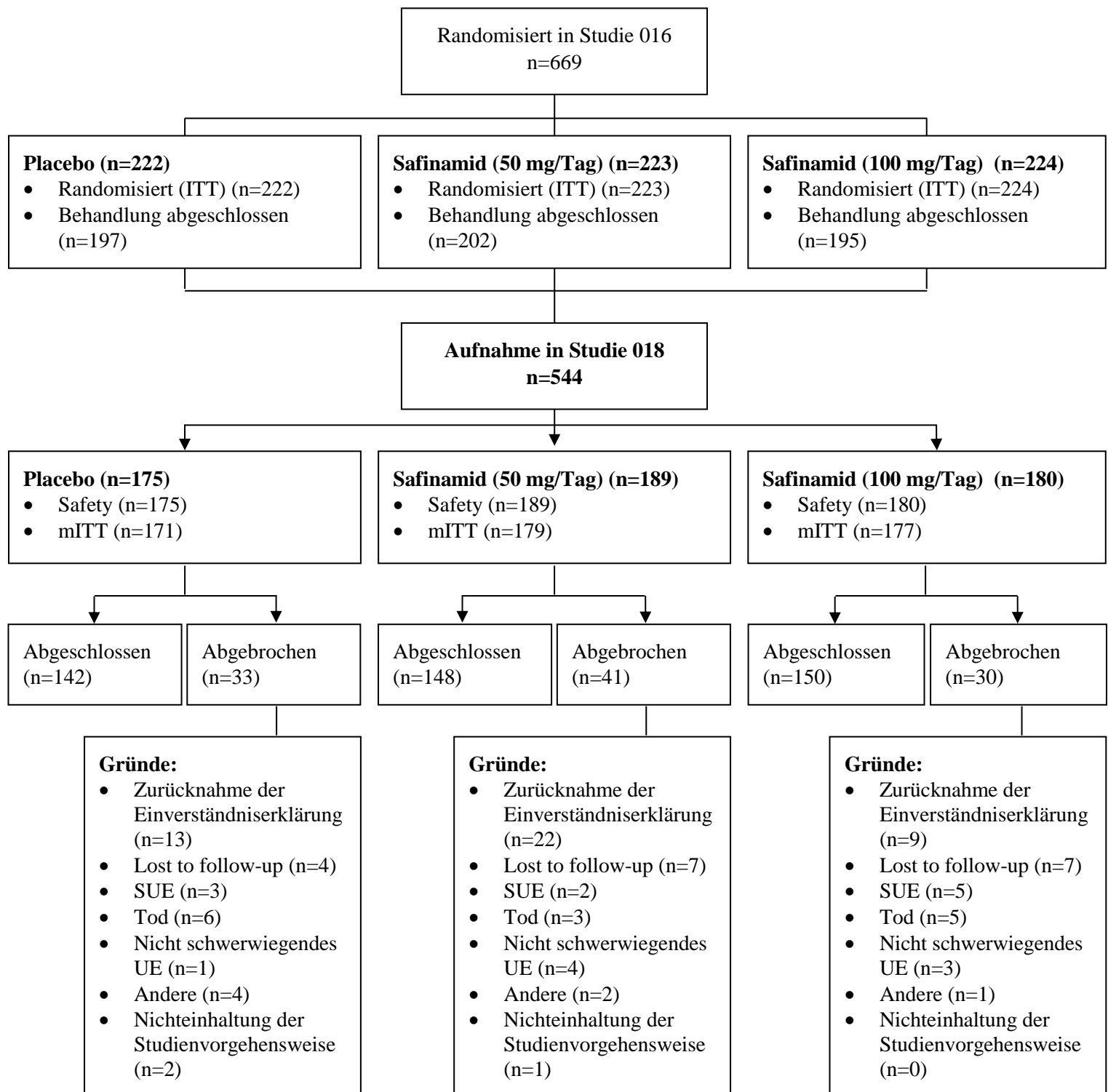


Abbildung 4-292: Patientenflussdiagramm Studie 018

Tabelle 4-502 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SETTLE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit eines Dosisbereichs von 50-100 mg oral verabreichtem Safinamid verglichen mit Placebo, als Zusatztherapie bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosis Levodopa stehen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase III-Studie. Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 (Safinamid 50 - 100 mg : Placebo)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Nach Finalisierung des Studienprotokolls am 28. Juni 2007 erfolgten 5 Änderungen. Die Änderungen traten in jedem Prüfzentrum jeweils nach Genehmigung durch die Ethikkommission in Kraft.</p> <p><b><u>Protokolländerung 1 vom 09. August 2007</u></b></p> <p>Diese Änderung diente der Korrektur der Angaben des Studiensponsors. Sie beinhaltete keine relevante Änderung der Methodik.</p> <p><b><u>Protokolländerung 2 vom 21. Oktober 2008</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ambulante Blutdruckmessung wurde (länderspezifisch) hinzugefügt</li> <li>– Ophthalmologisches Monitoring wurde modifiziert</li> <li>– Zentrale Durchsicht der okularen Sicherheitsdaten wurde hinzugefügt</li> <li>– Anleitung für das Training zum Führen von Patiententagebüchern wurde ergänzt</li> <li>– Zentrale Prüfung der Tagebücher wurde ergänzt</li> </ul> <p>Außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aktualisierungen zu präklinischen Toxikologiestudien und Humanstudien wurden bei den Informationen zum Krankheitsstadium aufgenommen</li> <li>– Die Zusammenfassung des Abschnitts zu Risiko und Nutzen wurde modifiziert</li> <li>– Gründe für die aktuelle Studie, einige Ein- und Ausschlusskriterien, statistische Analysen, Methode der Verhütung, untersagte Medikation und Abschnitte der Sicherheits-Berichterstattung wurden geklärt</li> <li>– Administrative Änderungen und Korrekturen</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 03 vom 22. Juni 2009</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten wurde gestattet, direkt im Anschluss an diese Studie in eine offene Erweiterungsstudie (Studie 28850) statt der ursprünglich geplanten doppelblinden Erweiterungsstudie (Studie 27937) einzutreten. Letztere wurde abgesagt.</li> <li>– Standardisierte Beurteilung von Impulskontrollstörungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eingeschlossen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Patients' Global Impression of Change</i>-Skala wurde eingeschlossen</li> <li>– Analyse von Biomarkern und pharmakogenetischen Proben wurde ermöglicht</li> </ul> <p>Außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sponsor-Angaben wurden aktualisiert</li> <li>– Änderung des Medical Monitors</li> <li>– Implementierung verschiedener administrativer Änderungen.</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 4 vom 14. September 2009</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Änderung des ophthalmologischen Monitoring-Plans</li> <li>– Zeitfenster für Screening definiert</li> </ul> <p>Außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adresse des gesetzlichen Vertreters des Sponsors (EU) wurde korrigiert</li> </ul> <p><b><u>Protokolländerung 5 vom 01. März 2010</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit einer Parkinsondauer von &gt;3 Jahren sowie Patienten, welche 3 Dosierungen Levodopa pro Tag erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <p>Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten alle nachfolgend genannten Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose der idiopathischen Parkinson-Krankheit mit einer Dauer von mehr als 3 Jahren und Höhn und Jahr Stadium I-IV während einer „off“-Phase. Die Diagnose beruhte auf einer Anamnese sowie einer neurologischen Untersuchung.</li> <li>2. Alter zwischen 30 und 80 Jahren (einschließlich) zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>3. Weibliche Patienten mussten entweder mindestens zwei Jahre postmenopausal sein, chirurgisch sterilisiert sein, sich einer Hysterektomie unterzogen haben oder, falls gebärfähig, willens sein, eine Schwangerschaft mit Hilfe angemessener Verhütungsmittel mindestens 4 Wochen vor, während und 4 Wochen nach Erhalt der Studienmedikation zu vermeiden. Zum Zweck dieser Studie wurden alle Frauen nach der Pubertät als gebärfähig definiert, es sei denn sie waren mindestens zwei Jahre postmenopausal, chirurgisch steril oder sexuell inaktiv.</li> <li>4. Patient sprach auf eine Behandlung mit Levodopa an, wurde mit einer konstanten Dosis behandelt [3 bis 10 Dosen pro Tag eines beliebigen Levodopa Präparats (mit kontrollierter Freisetzung, sofortiger Freisetzung oder einer Kombination aus beidem) plus Benserazid/Carbidopa; mit oder ohne Zugabe eines COMT Inhibitors] und hat möglicherweise eine Begleitbehandlung mit einer konstanten Dosierung eines</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dopaminagonisten, einem Anticholinergikum und/oder Amantadin für mindestens 4 Wochen vor dem Screening erhalten.</p> <p>5. Motorische Schwankungen mit &gt;1,5 Stunden „off“-Zeit während des Tages (morgendliche Akinesie ausgeschlossen)</p> <p>6. Der Patient war in der Lage, ein genaues und vollständiges Tagebuch (18 Stunden) mit Hilfe eines Betreuers zu führen, um „on“-Zeit, „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien, „on“-Zeit mit behindernden Dyskinesien, „off“-Zeit und Schlafzeit aufzuzeichnen.</p> <p>7. Der Patient war willens und in der Lage, an der Studie teilzunehmen und ein schriftliches Einverständnis zu geben.</p> <p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jeglicher Hinweis auf eine andere Form des Parkinson, nicht idiopathisch</li> <li>2. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>3. Spätes Stadium der Parkinson Erkrankung, mit schweren, behindernden Höchstdosis- oder biphasischen Dyskinesien und/oder unvorhersehbaren oder großen Fluktuationen der Intensität der Symptome.</li> <li>4. Aktuelle Diagnose eines Drogenmissbrauchs oder Anamnese eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs in den vergangenen 3 Monaten.</li> <li>5. Aktuelle, klinisch signifikante gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine, pulmologische oder kardiovaskuläre Erkrankung einschließlich akutes Magengeschwür, nicht gut eingestellter Bluthochdruck, Asthma, COPD und Diabetes mellitus Typ 1. Patienten mit einer Anamnese mit Magengeschwür, ohne kürzliche akute Gastritis und aktuellen Magenschmerzen waren für die Aufnahme in die Studie geeignet.</li> <li>6. Atrioventrikularblock zweiten oder dritten Grades oder Sinusknoten-Syndrom, nicht kontrolliertes Vorhofflimmern, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt bis 3 Monate vor Screening oder eine signifikante EKG-Auffälligkeit, einschließlich korrigierter QT-Zeit <math>\geq 450</math> msec (bei Männern) oder <math>\geq 470</math> msec (bei Frauen), mit QT-Zeit basierend auf der Bazett-Formel.</li> <li>7. Frühere Behandlung mit Safinamid.</li> <li>8. Begleiterkrankung, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation interferieren könnte (z.B. durch Änderung von Absorption, Metabolismus oder Elimination der Studienmedikation).</li> <li>9. Vorherige oder aktuelle Psychosen (z.B. Schizophrenie oder psychotische Depression) oder eine Punktzahl <math>\geq 3</math> bei Item 2 (Denkstörungen) oder Item 3 (Depression) des UPDRS Teil I zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>10. Hinweis auf Demenz oder kognitive Dysfunktion,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angezeigt durch einen MMSE-Wert &lt;22, oder einer Punktzahl <math>\geq 3</math> bei Item 1 (Intellektuelle Einschränkung) des UPDRS Teil I zum Zeitpunkt des Screenings indiziert.</p> <p>11. Depression, angezeigt durch einen GRID-HAMD (17-Item-Skala)-Score &gt;17 zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>12. Anamnese einer allergischen Reaktion auf Antikonvulsiva, Levodopa oder anderen Parkinson-Medikamenten.</p> <p>13. Mentales oder körperliches Leiden (z.B. neurotisches Verhalten, lähmende degenerative Arthritis oder Amputation von Gliedmaßen), das eine Teilnahme an den Wirksamkeits- oder Sicherheits- Erhebungen ausschließt.</p> <p>14. Hypersensitivität oder Kontraindikationen hinsichtlich MAO-B Inhibitoren.</p> <p>15. Aktuelle Anamnese von schwerem Schwindel oder Ohnmacht beim Stehen, durch orthostatische Hypotonie.</p> <p>16. Neoplastische Erkrankung, welche entweder gegenwärtig aktiv ist oder aber seit weniger als einem Jahr in Remission ist.</p> <p>17. Stereotaktische Operation zur Behandlung der Parkinsonerkrankung.</p> <p>18. Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb 30 Tagen vor Eintritt in die Studie (Screening Visite) oder eine Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, welcher Zeitraum auch immer länger war, vor dem Screening.</p> <p>19. Behandlung mit einem Arzneimittel, das dafür bekannt ist, arzneimittelmetabolisierende Enzyme zu hemmen oder zu erzeugen (z.B. Barbiturate, Phenothiazine, etc.) während 4 Wochen vor dem Screening.</p> <p>20. Behandlung mit Opioiden (z.B. Tramadol, Meperidinderivate), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z.B. Venlafaxin, Duloxetine), drei- oder vier-zyklischen Antidepressiva oder MAO-Inhibitoren (z.B. Selegilin) während 8 Wochen vor dem Screening. Dextromethorphan war zur Behandlung von Husten gestattet.</p> <p>21. Behandlung mit einem Depot-Neuroleptikum innerhalb eines Injektionszyklus oder oralen Neuroleptika innerhalb 4 Wochen vor dem Screening.</p> <p>22. Behandlung mit einem potenziell hepatotoxischen Medikament, z.B. Tamoxifen, innerhalb 4 Wochen, oder Strahlentherapie oder einem potenziell zytotoxischen Medikament, z.B. Chemotherapie, innerhalb eines Jahres vor dem Screening.</p> <p>23. HIV Diagnose oder positiver Test auf Hepatitis C-Antikörper oder Hepatitis B-Oberflächenantigen.</p> <p>24. Jegliche vom Untersucher für klinisch relevant befundene Auffälligkeit, entweder bezogen auf die medizinische Vorgeschichte, körperliche Untersuchung,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EKG oder einen diagnostischen Labortest.</p> <p>25. Anzeichen und Symptome, die auf eine übertragbare spongiforme Enzephalopathie deuten, oder Familienmitglieder die unter dieser Erkrankung leiden/litten.</p> <p>26. Ophthalmologische Anamnese, einschließlich eine der folgenden Erkrankungen: Albinismus, familiäre Anamnese angeborener Retinaerkrankungen, progressive und/oder schwere Minderung der Sehschärfe (20/70), Retinitis Pigmentosa, Netzhautpigmentierung aufgrund jeglicher Ursache, jegliche aktive Retinopathie oder Entzündung der mittleren Augenhaut (Uveitis), oder diabetische Retinopathie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt in 126 Zentren (Screening), wovon 119 Zentren Patienten einschlossen. Die 126 aktiven Zentren, die bei mindestens einem Patienten ein Screening durchführten, waren in 21 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indien (9 Zentren)</li> <li>– Malaysia (2 Zentren)</li> <li>– Südkorea (4 Zentren)</li> <li>– Taiwan (3 Zentren)</li> <li>– Thailand (5 Zentren)</li> <li>– Estland (3 Zentren)</li> <li>– Slowakei (7 Zentren)</li> <li>– Kanada (5 Zentren)</li> <li>– USA (28 Zentren)</li> <li>– Australien (2 Zentren)</li> <li>– Österreich (2 Zentren)</li> <li>– Belgien (6 Zentren)</li> <li>– Frankreich (6 Zentren)</li> <li>– Deutschland (14 Zentren)</li> <li>– Ungarn (8 Zentren)</li> <li>– Israel (6 Zentren)</li> <li>– Niederlande (1 Zentrum)</li> <li>– Neuseeland (3 Zentren)</li> <li>– Spanien (6 Zentren)</li> <li>– Schweiz (2 Zentren)</li> <li>– Vereinigtes Königreich (4 Zentren)</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Safinamid:</u></b>  <u>Art der Verabreichung:</u> oral  <u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– abhängig von der Dosisstufe 1 kleine Safinamid-Tablette [50 mg, 7 mm] oder 1 große Safinamid-Tablette [100 mg 9 mm] einmal täglich morgens zusammen mit dem Frühstück</li> </ul> <p><u>Ausschleich-Phase:</u> 1 kleine Tablette Safinamid oder 1 kleine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo-Tablette täglich.</p> <p><b>Placebo:</b></p> <p><u>Art der Verabreichung:</u> oral</p> <p><u>Dosis und Dosierungsschema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 kleine Placebo-Tablette [7 mm] oder 1 große Placebo-Tablette [9 mm] einmal täglich morgens zusammen mit dem Frühstück</li> </ul> <p><u>Ausschleich-Phase:</u> 1 kleine Placebo-Tablette täglich.</p> <p><b>Dosisstufen:</b></p> <p><u>Dosisstufe 0:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 Safinamid 50 mg-Tablette (klein – 7 mm) täglich</li> <li>– Ausschleichphase: 1 Placebo-Tablette (klein – 7 mm) täglich</li> </ul> <p><u>Dosisstufe 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 Safinamid 100 mg-Tablette (groß – 9 mm) täglich</li> <li>– Ausschleichphase: 1 Safinamid 50 mg-Tablette (klein – 7 mm) täglich</li> </ul> <p>Die Patienten nahmen die Studienmedikation zusätzlich zu der morgendlichen Dosis Levodopa und anderen Parkinsonmedikamenten (falls zutreffend) ein.</p> <p><b>Titration:</b></p> <p>Die Patienten begannen mit Dosisstufe 0 (50 mg/Tag oder Placebo) an Tag 0 und verblieben bei dieser Dosierung für zwei Wochen bis zur Erhöhung an Tag 14 auf die Dosisstufe 1 (100 mg/Tag oder Placebo), falls gut verträglich.</p> <p>An Tag 7 (Woche 1) kontaktierte der Prüfarzt den Patienten und/oder dessen Betreuer, um die Verträglichkeit der Anfangsdosis (Dosisstufe 0) festzustellen. Wenn ein Patient die Dosis nicht vertrug zog der Prüfarzt in Betracht, die Dosisstufe 0 für eine weitere Woche beizubehalten (im Falle geringfügiger Unverträglichkeiten) oder den Patienten einige Dosen überspringen zu lassen (bis zu 3 aufeinanderfolgende Dosen) und mit Dosisstufe 0 neu zu beginnen.</p> <p>Dieser Ablauf der Dosisanpassung erfolgte immer dann wenn der Patient Dosisstufe 0 nicht vertrug.</p> <p>An Visite 4 (Woche 2), wenn die Anfangsdosis gut vertragen wurde, wurde die Dosierung auf die Zieldosis erhöht (Dosisstufe 1). An Tag 21 (Woche 3), kontaktierte der Prüfarzt den Patienten und/oder den Betreuer per Telefon um die Verträglichkeit der Dosisstufe 1 festzustellen. Bei Nichtverträglichkeit der Dosisstufe 1 zog der Prüfarzt in Betracht die Dosisstufe 1 beizubehalten (im Falle geringfügiger Unverträglichkeiten), den Patienten einige Dosen überspringen zu lassen (bis zu 3 aufeinanderfolgende Dosen) und mit Dosisstufe 1 neu zu beginnen, oder, wenn eine signifikante Unverträglichkeit festgestellt wurde, die Dosierung des Patienten auf Dosisstufe 0 zu reduzieren.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dieser Ablauf der Dosisanpassung erfolgte immer dann wenn der Patient Dosisstufe 1 nicht vertrug. Wenn der Patient eine Dosisanpassung an Dosisstufe 0 benötigte, musste er zum Studienzentrum kommen um neue Studienmedikation zu erhalten.</p> <p>Der Prüfarzt versuchte nach Möglichkeit, die Studienmedikation auf Dosisstufe 1 zu erhöhen. Wenn jedoch durch die Erhöhung auf Dosisstufe 1 erneut eine Unverträglichkeit auftrat, zog der Prüfarzt zuerst eine Unterbrechung der Dosierung von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Einnahmen während einer Unverträglichkeit in Betracht. Sollte bei Neustart der Studienmedikation die Unverträglichkeit erneut auftreten, so konnte der Patient eine Dosisreduktion haben und die Studie auf Dosisstufe 0 beenden.</p> <p>Sollte ein Patient Dosisstufe 0 nicht vertragen, so zog der Prüfarzt (nach höchstens zwei Versuchen Dosisstufe 0 zu erreichen) das Einstellen der Studienmedikation in Betracht. Bei Patienten die aufgrund von Unverträglichkeiten mehr als 7 aufeinanderfolgende Tage keine Studienmedikation erhielten, musste die Dosierung mit Dosisstufe 0 neu begonnen werden. Titration auf Dosisstufe 1 sollte versucht worden sein, wenn die Dosisstufe 0 gut vertragen wurde.</p> <p>Bei Patienten, die an mehr als 7 aufeinanderfolgenden Tagen aus anderen Gründen als Unverträglichkeit keine Studienmedikation erhielten wurde die Dosierung mit der Anfangsdosis (Dosisstufe 0) neu begonnen und die erneute Titrierung auf Dosisstufe 1 wurde nach Protokollschema durchgeführt.</p> <p><b>Ausschleichung:</b></p> <p>Patienten, die dauerhaft die Behandlung abbrachen (entweder vorzeitig oder nach Abschluss der Behandlungsphase) traten vor Beendigung der Behandlung in eine sieben-tägige Ausschleichphase ein, es sei denn sie waren für die offene Erweiterungsstudie teilnahmeberechtigt. Die Patienten erhielten weiterhin eine Tablette einmal täglich. Im Falle von schweren Nebenwirkungen konnte die Studienmedikation sofort unterbrochen werden, wenn es der Prüfarzt für angemessen hielt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b><u>Wirksamkeit</u></b></p> <p><b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Änderung der täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien und „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien) vom Ausgangswert zur Woche 24.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Haupt-Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <p>Änderung vom Ausgangswert zur Woche 24 der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– „off“-Zeit, erfasst anhand des Tagebuchs</li> <li>– Motorische Symptome mittels der <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS) Teil III während „on“-Zeit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aktivitäten des täglichen Lebens, anhand der <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II</i> während der „on“-Phase</li> <li>– Anteil der Patienten mit einer Punktzahl von 1, 2 oder 3 (für Verbesserung) auf der <i>Clinical Global Impression-Change (CGI-C)-Scale</i></li> <li>– Lebensqualität anhand des <i>Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39)</i></li> </ul> <p><u>Sekundäre explorative Wirksamkeitsendpunkte</u>  Änderung vom Ausgangswert zur Woche 24 der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung des klinischen Zustands anhand des <i>Clinical Global Impression-Change (CGI-C)</i></li> <li>– Schweregrad anhand des <i>Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)</i></li> <li>– „off“-Zeit nach der ersten morgendlichen Levodopa-Dosis</li> <li>– Dyskinesien anhand der <i>Dyskinesia Rating Scale</i> während der „on“-Phase</li> <li>– Prozentuale Veränderung der Levodopa-Dosis</li> <li>– Klinischer Status, anhand des <i>Patient's Global Impression of Change (PGIC)</i></li> <li>– UPDRS Teil IV, Items 32-34 während der „on“-Zeit-Veränderung</li> <li>– UPDRS Teil IV, Items 32-35 während der „on“-Zeit-Veränderung</li> <li>– Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst anhand des <i>EuroQol 5D (EQ-5D)</i></li> <li>– Kognition mittels <i>Cognitive Test Battery (Cogtest®)</i></li> </ul> <p><u>Tertiäre und andere Endpunkte</u>  Änderung vom Ausgangswert zur Woche 24 der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Parkinson-Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr</li> <li>– Depressionen anhand der <i>GRID Hamilton Rating Scale for Depression – 17 item (GRID-HAMD-17 Item)</i></li> <li>– Kognitiver Status anhand des <i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i></li> </ul> <p>Außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deskriptive Erhebung des Ressourcenverbrauchs</li> </ul> <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (die unter der Behandlung auftreten=treatment-emergent)</li> <li>– Klinisch signifikante Änderungen von Laborparametern zur Sicherheit, EKG Morphologie, Vitalzeichen mit Schwerpunkt Blutdruck, körperliche, neurologische, ophthalmologische und dermatologische Untersuchungen, Impuls-Kontrollstörungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		– Grad der Tagesschläfrigkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien. Siehe 3b für alle Protokolländerungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geplant, dass mindestens 540 Patienten das Screening durchlaufen müssen, um mindestens 484 randomisierte Patienten (242 pro Behandlungsarm) zu erhalten. Unter der Annahme einer 14%igen Abbruchrate wurde erwartet, dass insgesamt 416 Patienten (208 pro Behandlungsgruppe) die Studie abschließen. Diese Stichprobengröße ergab eine mindestens 90%ige Power zur Detektion eines klinisch bedeutsamen Unterschiedes von 0,75 Stunden zwischen der Safinamid- und Placebo-Gruppe im primären Zielkriterium der täglichen „on“-Zeit gemessen auf Basis von Tagebucheinträgen. Diese Berechnungen wurden auf Basis eines 2-seitigen, 2-Stichproben-t-Tests unter folgenden Annahmen getroffen: gemeinsame Standardabweichung der Veränderung der täglichen "on"-Zeit vom Ausgangswert zur Woche 24 von 2,35 Stunden, Typ I Fehlerrate von 5% (zwei-seitig) sowie 14%ige Ausfallrate. Die Schätzungen des Behandlungsunterschiedes und der Standardabweichung, welche für die Berechnung dieser Fallzahlen verwendet wurden, berücksichtigten frühere Ergebnisse aus der PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of "Off")-Studie.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit für diese Studie geplant. Zur Bestätigung, dass die Variabilität für den primären Endpunkt die geschätzte Varianz nicht überschreitet wurde eine verblindete Auswertung des Ausmaßes der Varianz unter Verwendung des Expectation-Maximization-Algorithmus für verblindete Zwischenanalysen durchgeführt. Diese Auswertung wurde durchgeführt, nachdem eine ausreichende Anzahl Patienten die 24-wöchige Behandlung abgeschlossen hatte, um eine Varianzberechnung durchführen zu können. Die Varianz wurde nur für den primären Wirksamkeitsparameter berechnet. Diese erneute Schätzung der Variabilität wurde zur Neuberechnung der Fallzahl verwendet. Der Stichprobenumfang dieser Studie konnte sich im Vergleich zur ursprünglichen Berechnung vergrößern aber nicht verkleinern, um die Power der Studie aufrechtzuerhalten. Diese Analyse hatte keinen Einfluss auf den Typ-I-Fehler, der bei 5% für die finale Analyse blieb. Die Ergebnisse der Analyse zeigten, dass die Variabilität geringfügig größer als in der ursprünglichen Annahme war. Unter der geplanten Fallzahl war die Power der Studie von 90% auf 87% leicht reduziert. Der Sponsor betrachtete die Power von 87% für diese Studie als akzeptabel.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS) wurde verwendet, um das Randomisierungsschema zu erstellen und die Medikation den Patienten entsprechend zuzuordnen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Land/Region (Asien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika und Nordamerika) stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Sildenafil 50-100 mg/Tag oder Placebo randomisiert. Es wurde ein interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System/IVRS) verwendet um die Studienmedikation entsprechend der Randomisierung den Patienten zuzuordnen. Der Randomisierungscode blieb über den gesamten Studienzeitraum für den Sponsor, den Prüfarzt, das Studienpersonal und den Patienten verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wurde zu Baseline die Entscheidung getroffen, einen Patienten in die Studie einzuschließen, so kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um die zugewiesene Behandlung für den Patienten zu erhalten. Die entsprechende Medikation, identifizierbar durch eine Behandlungs-Kit-Nummer, wurde an den Patienten abgegeben. Dosisanpassungen und Medikamentenzuordnung an nachfolgenden Visiten, einschließlich der Ausschleichphase, wurden ebenfalls via IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie: g) Die Patienten waren verblindet h) Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet i) Die Prüfarzte sowie die Patienten oder Betreuer waren bei der Erhebung der Zielgrößen verblindet Erreicht wurde die Verblindung durch Randomisierung und das identische Aussehen der Interventionen (Verum und Placebo). Bei der Randomisierung und jeder weiteren Behandlungszuweisung wurde jedem Patienten entsprechend seiner Randomisierungsnummer eine verblindete Behandlungs-Kit-Nummer durch das IVRS zugewiesen. Behandlungs-Kits der gleichen Art (Dosisstufe 1, Dosisstufe 0, Ausschleichphase) waren für jede Dosis identisch. Um die Verblindung zu erhalten, stand die Option, auf Dosisstufe 0 und in die Ausschleichphase zu gehen, allen Behandlungsgruppen zur Verfügung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung wurde durch identische Behandlungssets erreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Wirksamkeitsanalyse:</b> <u>Primäre Analyse:</u> Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung vom



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert zur Woche 24 der täglichen „on“-Zeit („on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien), gemessen anhand der Tagebuchaufzeichnungen der Patienten.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts (tägliche „on“-Zeit) wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, mit Behandlung, Region und Ausgangswert der täglichen „on“-Zeit als Kovariate. Ein komplettes ANCOVA-Modell mit dem Interaktionsterm Behandlung*Region wurde durchgeführt, um auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Region zu testen. Die Regionen waren im statistischen Analyseplan definiert als Asien-Pazifik, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika, Nordamerika.</p> <p>Es wurden die Behandlung*Region-Interaktion und Behandlung*Ausgangswert-Interaktion evaluiert. Wenn die Interaktion statistisch signifikant war (<math>p &lt; 0,10</math>), wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse mittels eines nichtparametrischen Kovarianzanalyse-Modells durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich zum oberen Kovarianzanalyse-Modell wurde als unterstützende Analyse die Veränderung der täglichen „on“-Zeit vom Ausgangswert zu allen post-Baseline-Visiten mittels eines gemischten Modells mit Wiederholmessungen (Mixed-Effect Model Repeated Measures, MMRM) durchgeführt, um die Effekte der Behandlung, Zeit und Behandlung*Zeit-Interaktion zu evaluieren. Die MMRM-Analyse basierte auf der ITT-Population ohne Imputation fehlender Werte.</p> <p>Die tägliche „on“-Zeit wurde deskriptiv zusammengefasst und nach Behandlungsgruppe und Visite zusammen mit den oben genannten inferenzstatistischen Analysen dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Analysen:</u></p> <p>Die sekundären Hauptzielkriterien wurden mittels einer hierarchischen Testprozedur auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen getestet. Jeder dieser sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde sequenziell analysiert solange ein signifikanter Unterschied zwischen der Sildenafil- und der Placebogruppe gefunden wurde. Zusätzlich zu den inferenzstatistischen Analysen wurde jeder sekundäre Wirksamkeitsendpunkt deskriptiv nach Behandlungsgruppe und Visite ausgewertet.</p> <p>Die hierarchische Reihenfolge der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde im statistischen Analyseplan vor der Entblindung der Behandlungsgruppen festgelegt.</p> <p>Für die kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde das gleiche Kovarianzanalyse-Modell wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt verwendet, mit dem Ausgangswert des Endpunkts als einzige zu analysierende Kovariate. Wenn die parametrischen Modellannahmen nicht erfüllt waren, wurde den Daten zum Ausgangswert und zur Woche 24 Ränge zugewiesen und eine nichtparametrische Kovarianzanalyse der Ränge mit dem gleichen Modell wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einem Score von 1, 2 oder 3 auf der CGI-C-Skala wurde mittels eines logistischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Regressionsmodells analysiert unter Verwendung der Cofaktoren Behandlung und Region.</p> <p>Explorative sekundäre Endpunkte wurden nur in der ITT-Population unter Verwendung der gleichen Methode wie für die sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte analysiert.</p> <p>Die Analysen zum EQ-5D und zu den Cogtest-Endpunkten wurden in einem separaten Analyseplan beschrieben und separat durchgeführt.</p> <p>Die tertiären Wirksamkeitsparameter wurden in der gleichen Weise wie die sekundären Endpunkte zusammengefasst und analysiert (deskriptive Zusammenfassung und Kovarianzanalyse).</p> <p>Die Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit wurden mit der Software SAS 8.2 oder höher (SAS Institute Inc., USA) durchgeführt.</p> <p>Für metrische Endpunkte wurden die Anzahl der Patienten, der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum, der Median und das Maximum dargestellt. Für kategorielle Daten wurden die Anzahl der Patienten und die relativen Häufigkeiten (%) dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Untersuchung von Subgruppen wurde in dieser Studie nicht vorgenommen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) <b>n=549 (Randomisiert)</b> Placebo: n=275 Safinamid: n=274</p> <p>b) <b>n=549 (Behandelt/Safety-Population)</b> Placebo: n= 275 Safinamid: n=274</p> <p>c) <b>n=549 (ITT-Population)</b> Placebo: n=275 Safinamid: n=274</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenflussdiagramm (Abbildung 4-293)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Initiierungsdatum: 05. März 2009 Abschlussdatum: 23. Februar 2012</p> <p>Die Studie umfasste vier Studienperioden: Screening: 10 Tage Levodopa Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Ausschleich-Phase: 1 Woche (für Patienten, die nicht in die offene Erweiterungsstudie 28850 eintraten) Sicherheits-Nachbeobachtung: 4 Wochen</p> <p>Die gesamte Teilnahmezeit pro Patient betrug 34,5 Wochen.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

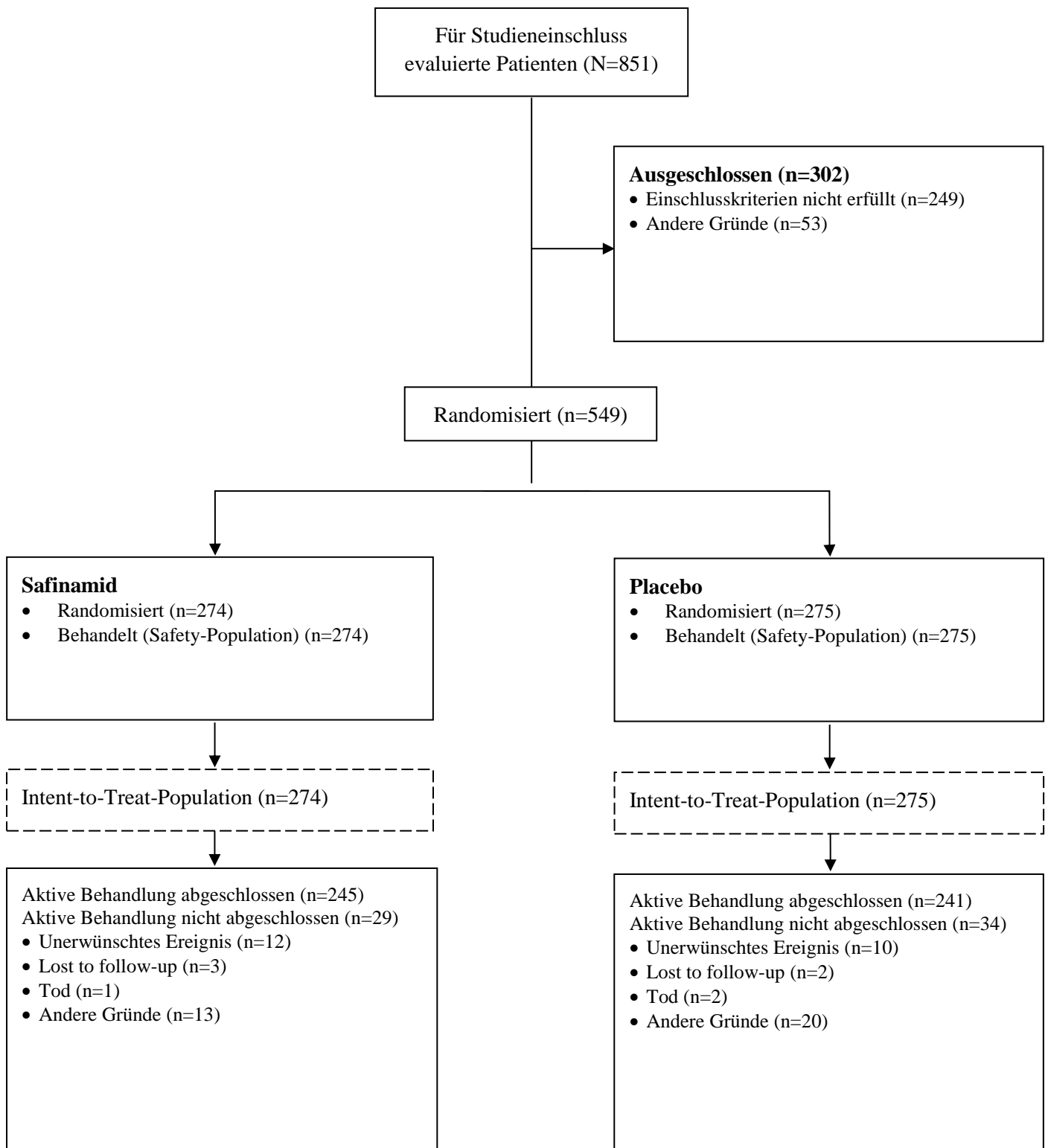


Abbildung 4-293: Patientenflussdiagramm Studie SETTLE

Tabelle 4-503 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CSG [30]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmers Entacapon, der Patienten mit Parkinson –Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu Levodopa gegeben wird.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase III-Studie, multizentrisch durchgeführt an 30 Zentren in Deutschland und Österreich. Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Entacapon 200 mg : Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Methodische Änderungen nach Versuchsbeginn wurden nicht berichtet
4	Probanden / Patienten	301 geeignete Probanden wurden eingeschlossen und im Verhältnis von 2:1 randomisiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit idiopathischer PK, die auf Levodopa ansprechen und eine Verbesserung und / oder Glättung der Levodopa-Effekte benötigen</li> <li>• Alter zwischen 30 und 80 Jahren</li> <li>• Anwendung von 2-10 Tagesdosen von Standard- und / oder CR Levodopa;</li> <li>• Stabile Levodopa Behandlung für mindestens 1 Monat vor Aufnahme in die Studie</li> <li>• Sowohl Levodopa / Carbidopa- als auch Levodopa / Benserazid-Präparate waren erlaubt. Patienten, die zusätzlich zur Behandlung mit Levodopa mit Amantadin oder Memantin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopamin-Agonisten behandelt wurden, waren ebenfalls geeignet.</li> <li>• Patienten mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen wurden wie folgt bestimmt: Evaluierung ihrer Krankengeschichte und ihrer Tagebücher zu Beginn der Studie und definiert als solche mit beträchtlicher „off“-Zeit (mindestens 4,5 Std. über drei Tagebuchtage hinweg und mindestens 0,5 Std. täglich).</li> <li>• Patienten ohne oder mit leichten Fluktuationen hatten weniger als 4,5 Std. „off“-Zeit über drei Tagebuchtage hinweg.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit: Neuroleptika, neuroleptischen Antiemetika, Medikamenten mit Catechol-Struktur, Monoaminoxidase (MAO) -A-Inhibitoren oder nicht-selektiven MAO-Hemmern</li> <li>• Patienten mit anderen wesentlichen neurologischen</li> </ul>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheiten, psychiatrischen oder medizinischen Störungen
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Zentren in Deutschland und Österreich
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vor der Randomisierung mussten die Dosierungen der angewendeten Medikamente (Levodopa und auch der anderen Anti-Parkinson-Medikamente) mindestens 4 Wochen lang unverändert gewesen sein.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (Entacapon 200 mg : Placebo) zu einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entacapon 200 mg oder ein entsprechendes Placebo wurde gleichzeitig mit jeder Tagesdosis von Standard- und / oder Levodopa CR gegeben (2 bis 10 Dosen täglich, abhängig von der jeweiligen Dosierungsfrequenz für Levodopa).</li> <li>• Die Levodopa-Dosis konnte im Falle klinischer Notwendigkeit (z.B. bei dopaminergen, unerwünschten Ereignissen, wie etwa zunehmenden Dyskinesien) individuell angepasst werden, und zwar primär durch Veränderung der Levodopa-Dosis oder sekundär durch Modifikation des Dosierungsintervalls. Allerdings sollte die Levodopa-Dosis zwischen den Wochen 16 und 24 so konstant wie klinisch möglich gehalten werden.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Komplett definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die Studie umfasste sechs Studienvisiten (Zeitpunkte: bei Studienstart, und in den Wochen 2-, 4-, 8-, 16- und 24) und einen post-Studienbesuch 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt für Patienten mit Fluktuationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Anteil der täglichen "on"-Zeit im Wachzustand.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die absoluten 'on'- und 'off'-Zeiten in Stunden ausgewertet.</li> <li>• Für Probanden mit und ohne Fluktuationen wurden UPDRS-Skala, täglich festgesetzte Levodopa-Dosis, Dosierungsfrequenz getrennt für die gesamte Studienpopulation bewertet.</li> <li>• Zusätzlich wurden für Patienten mit Fluktuationen die Einträge in den zu Hause geführten Tagebüchern hinsichtlich der täglichen Levodopa-Dosis und der Einnahmehäufigkeit ausgewertet.</li> <li>• Sicherheitsmessungen umfassten die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse, abnormale Laboruntersuchungen und EKG-Ergebnisse und die orthostatische Hypotonie (Differenzwert, Delta des in Rückenlage und des stehend gemessenen systolischen Blutdrucks &gt; 30 mmHg).</li> <li>• Punkt 32 bis 35 der UPDRS Skala wurden auch verwendet, um das Auftreten und die Schwere von Dyskinesien zu bewerten.</li> <li>• Die Unterschiede der Labortests und Vitalfunktionen zwischen den Behandlungsgruppen und Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 24 wurden ausgewertet, Potenziale evaluiert.</li> <li>• Eventuelle Zusammenhänge zwischen den Dosierungen der Studienmedikation und anderer Antiparkinson Medikamente und der Häufigkeit der Medikation und der Unerwünschten Ereignisse (UE) wurde ebenfalls bewertet.</li> </ul>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der gesamte Unified-Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) – Bogen wurde während „on“-Zeiten bei jedem Studienbesuch aufgezeichnet (1-2 Stunden nach der Einnahme von Levodopa).</li> <li>• Bei jedem Besuch wurden die festgelegten täglichen Levodopa-Dosen, die Anzahl der täglichen Dosen und mögliche Veränderungen der anderen Anti-Parkinson-Medikamente aufgezeichnet.</li> <li>• Die Probanden führten ein Tagebuch für 3 Tage vor jedem Studienaufenthalt (außer vor dem Besuch bei Absetzung der Medikationen) und schrieben waren in 30-minütigen-Intervallen über jeden 24-Stunden-Zeitraum auf, ob sie "on" oder "off" oder "schlafend" waren.</li> <li>• „on“-Zeit war als die Zeit definiert, während der der Patient mobil war oder sich relativ leicht und selbständig bewegen konnte.</li> <li>• „off“-Zeit wurde als die Zeit definiert, in der der Patient immobil war oder bewegungsunfähig oder sich nicht relativ leicht und selbständig bewegen konnte.</li> <li>• Die Patienten wurden während der Screening-Besuche im Ausfüllen der Tagebücher geschult.</li> <li>• Patienten mit Fluktuationen hielten zusätzlich ihre tägliche Levodopadosis im Tagebuch fest.</li> <li>• Compliance wurde durch Zählen der nicht verwendeten Tabletten in den Wochen 6, 16 und 24 überwacht.</li> <li>• Sicherheitsbewertungen umfassten während aller Besuche eine UE-Anfrage, Blutdruck und Herzfrequenz-Messungen (sowohl liegend als auch stehend), Elektrokardiographie (EKG), Blutproben für Laborwerte (Blutbild, Serologie) und der Urinwerte.</li> </ul> <p>Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sollten entsprechend der klinischen Beurteilung des Untersuchers festgehalten werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen der Zielkriterien / Endpunkte nach Studienbeginn wurden nicht berichtet
<b>7</b>	Fallzahl	301 (Entacapon: 197, Placebo: 104)
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zunächst waren 400 Patienten im Rahmen einer Risiko / Nutzen-Bewertung über eine langfristige Nutzung von Entacapon für die Studie geplant und es wurde keine formale Stichprobengrößenberechnung durchgeführt. Trotz der mehrfachen Ausweitung der Rekrutierungsphase wurde die beabsichtigte Stichprobengröße nicht erreicht, vor allem die Zahl der Patienten ohne Fluktuationen war niedrig. Vor Behandlungsbeginn und Zuordnungscode wurde die Patientenzahl neu bewertet und 301 Patienten wurden als angemessen zur Auswertung der langfristigen Sicherheit erachtet und für die Beurteilung der Wirksamkeit bei Patienten mit Fluktuationen. Um einen Unterschied von 1 Std. in der mittleren täglichen "on"- Zeit zu zeigen, waren etwa 280 (187 + 93) Patienten erforderlich (Standardabweichung von 2,8 Std., zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% und einer Leistung von 80%). Das ist in etwa die Zahl der Patienten mit Fluktuationen, die rekrutiert wurden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Zufallszuweisung für die Interventions- und Kontrollgruppen im Verhältnis 2: 1
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer generiertes Zufallsverfahren für jedes Zentrum
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht berichtet
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht berichtet
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den	Nur der mit der Planerstellung befasste Mitarbeiter des Sponsors, kannte die jeweilig Behandlungszuweisung der einzelnen Studienteilnehmer.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	Doppelte Verblindung
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Umschläge der Randomisierung wurden vierfach gedruckt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für den Prüfarzt,</li> <li>• für den Monitor,</li> <li>• für den „clinical research manager“ des Sponsors,</li> <li>• für das Safety Monitoring Komitee.</li> </ul> <p>Während der Dauer der Studienmedikation war es zu keinen Moment notwendig, die Zuordnung offen zu legen.</p> <p>Während eines post-Studienbesuches war es jedoch für einen der Prüfarzte erforderlich einen Umschlag zu öffnen, weil der Patient Durchfall hatte und sein Hausarzt die Medikation wissen wollte.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Den Probanden wurden zu jeder geplanten Levodopa / Levodopa CR Entacapon oder Placebo oral in Form von Tabletten in der Stärke von 200 mg gegeben (2 bis 10 Dosen täglich, abhängig von der individuellen Häufigkeit der Gabe von Levodopa).
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Statistischen Analysen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen wurden anhand des ITT-Prinzips durchgeführt (intent-to-treat).</li> <li>• Analysen für Sicherheitsmaßnahmen umfassten all die randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation genommen hatten.</li> <li>• Die Wirksamkeitsanalyse umfasste alle Patienten, die randomisiert worden waren, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und anschließend mindestens einmal untersucht worden waren.</li> <li>• Sowohl die Methoden „beobachteter Fall“ (OC) und " last observation carried forward " (LOCF), als auch ITT-Analysen wurden durchgeführt.</li> </ul> <p><b><u>Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte</u></b> [Anteil der "on"-Zeit und „off“-Zeit, UPDRS-Score (ganz sowie Teile I, II, und III), tägliche Levodopa-Dosis und Einnahmehäufigkeit und Laborwerte] wurden in Woche 24 mit der Kovarianzanalyse (ANCOVA) untersucht.</p> <p>Das Modell enthielt Bedingungen für die Behandlung, Zentren, und Interaktion der Behandlung je Zentrum und die Bestandsmessung (Baseline) als Kovariate.</p> <p>Zentren und die Interaktion der Behandlung je Zentrum wurden als Zufallsfaktoren verwendet.</p> <p>Verschiedene Gruppen von Patienten (Gesamtpopulation, Patienten mit Fluktuationen, Patienten mit Fluktuationen mit Levodopa-Dosen von 5-10 und Patienten ohne Fluktuationen) wurden getrennt analysiert.</p> <p>Die Unterschiede der Behandlungen in Woche 24, die P-Werte und 95% Konfidenzintervall (CI) wurden mit MIXED Prozedur von SAS berechnet.</p> <p>Um den Absetzungseffekt (withdrawal) zu berechnen, wurde die</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit wiederholten Messungen verwendet. Die Zeitpunkte im Modell waren die Woche 24, post-Studienbesuch und die Baseline-Messung wurde als Kovariate eingesetzt.</p> <p>Unterschiede in der Häufigkeit der UEs wurden durch Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Test getestet.</p> <p>Für Baseline-Vergleiche wurden die Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney U-Test verwendet.</p> <p>Für andere Variablen wurden deskriptive Analysen angewandt.</p> <p>Ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% wurde als statistisch signifikant angesehen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Wirkung der Behandlung von Entacapon bei der Anwendung zusätzlich zu CR Levodopa zu analysieren, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diejenigen, die mehr als 1x täglich CR Levodopa nahmen (entweder in einer Kombination von CR und Levodopa Standard oder nur CR Levodopa) und</li> <li>• diejenigen, die nur Levodopa Standardpräparate verwenden.</li> <li>• Patienten, die nur ein CR-Tablette und hauptsächlich am Abend nahmen, wurden nicht in die Analyse einbezogen.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die „group and group-by-treatment“ Interaktionsfaktoren dem ursprünglichen Kovarianzanalyse Modell (ANCOVA) hinzugefügt, um die Interaktion statistisch zu analysieren.</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe</p> <p>Abbildung 4-294: Patientenflussdiagramm Studie CSG [30]</p>
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Zuweisung: Entacapon 197, Placebo 104</p> <p>b) Geplante Behandlung erhielten: Entacapon 197, Placebo 104</p> <p>c) Analyse des primären Zielkriterium: Entacapon 197, Placebo 104</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>15 Probanden der Placebogruppe und 48 Probanden der Entacapongruppe entfielen vor Abschluss der Studie.</p> <p><u>Abbrüche Placebogruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 Probanden aufgrund von UEs,</li> <li>• 5 weitere aus anderen Gründen.</li> </ul> <p><u>Abbrüche Entacapongruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 41 Probanden aufgrund UEs</li> <li>• 7 aus anderen Gründen.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den	Die Studiendauer betrug ungefähr 7 Monate (28-30 Wochen) und

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	umfasste: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Screening-Visite (2-4 Wochen vor Studienbeginn, (Baseline)),</li> <li>• fünf Studienvisiten (Besuch zu Studienbeginn (Baseline) gefolgt von Besuchen in Wochen 2, 6, 16 und 24) und</li> </ul> einen post-Studienbesuch (ca. 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation).
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb der geplanten Zeitspanne beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

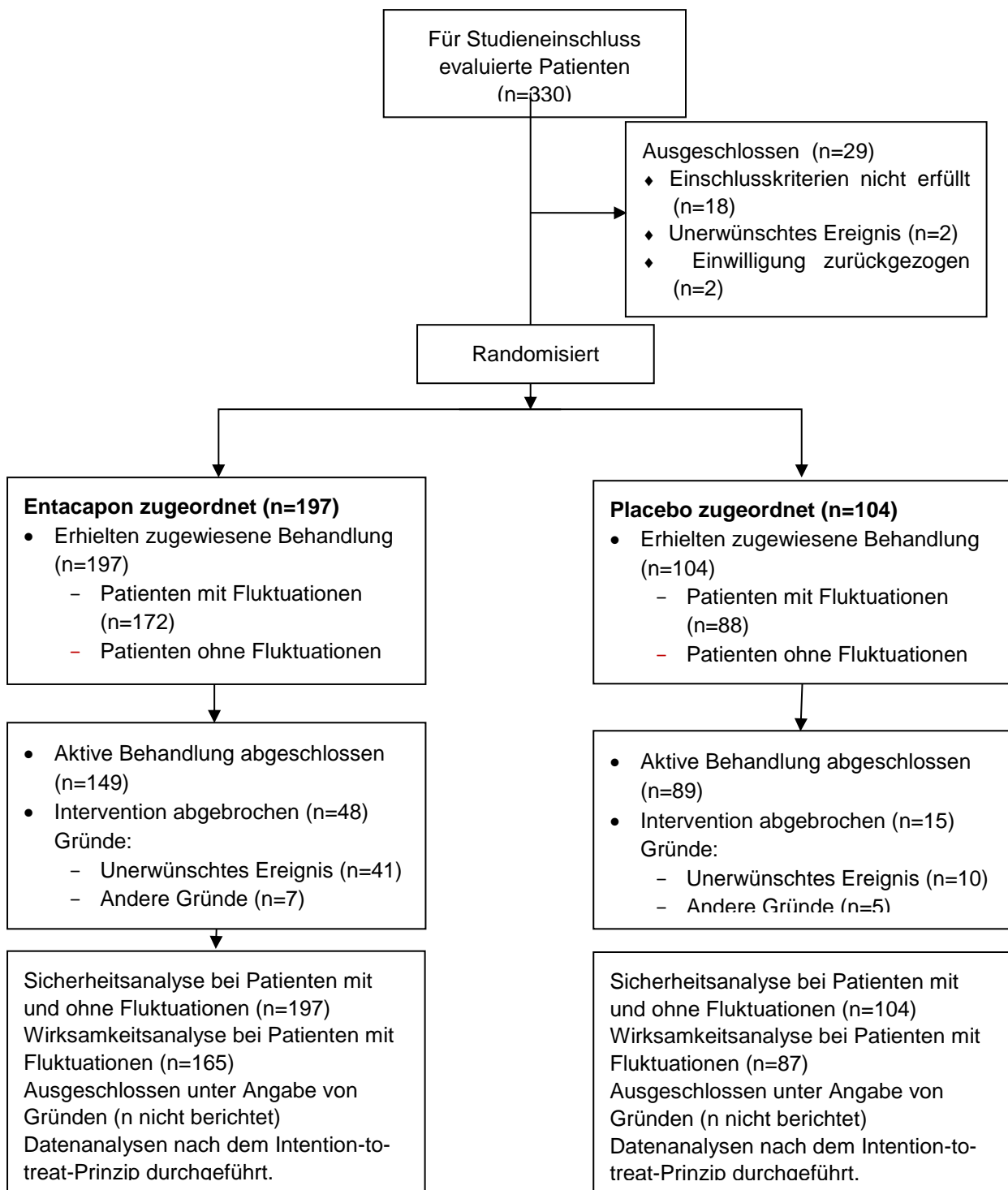


Abbildung 4-294: Patientenflussdiagramm Studie CSG [30]

Tabelle 4-504 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSG [32]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Hypothese der Studie: Durch die Verlangsamung der nachlassenden Wirkung von Levodopa würden Patienten mit Parkinson-Krankheit, die vom „wearing-off“ (nachlassende Wirkung) Phänomen betroffen sind, von Entacapon profitieren.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	Multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie mit 18 Zentren mit einem Zuordnungsverhältnis von 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Methodischen Änderungen nach Versuchsbeginn wurden nicht berichtet
4	Probanden / Patienten	205 eligible subjects enrolled and randomized in the ratio of 1:1 between April and December 1994
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Einschlusskriterien waren wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit idiopathischer PK im (modifizierten) Hoehn &amp; Yahr Stadium 1,5-4 während einer "off"-Zeit</li> <li>• auf Behandlung mit Levodopa reagierend</li> <li>• motorische Fluktuationen parallel zu ihrer Levodopa Dosierung</li> <li>• konstantes Regime von 4 bis 10 Tagesdosen von Carbidopa / Levodopa</li> <li>• Die Patienten durften weiterhin Amantadin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopamin-Agonisten bei einer konstanten Dosierung zusätzlich zu ihrer Levodopa Dosierung einnehmen.</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• atypische oder sekundären Parkinson</li> <li>• ausgeprägte Demenz</li> <li>• andere bedeutende neurologische Erkrankung, schwere psychische Störungen wie schwere Depression</li> <li>• klinisch schlechte oder instabile systemische Erkrankungen</li> <li>• keine Einnahme von kontrolliert freisetzender Carbidopa / Levodopa Formulierungen</li> <li>• Die Probanden wurden ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 6 Monaten mit Neuroleptika behandelt wurden oder</li> <li>• innerhalb von 1 Monat mit Amethyldopa oder Reserpin.</li> <li>• Die gleichzeitige Behandlung mit Apomorphin oder catecholstrukturierten Arzneimitteln wie Adrenalin, Dopamin, Dobutamin und Isoprenalin, war ausgeschlossen, weil diese Medikamente durch O-Methylierung metabolisiert werden.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchführung erfolgte durch die Parkinson Studiengruppe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Einwilligung zur Studie sollte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine konstante Dosierung von Carbidopa / Levodopa für einen Zeitraum von 4 Wochen vor der Visite bei Baseline eingehalten werden.</li> <li>• Zu Beginn der Studie erfolgte die Randomisierung entweder zur Placebo- oder zur Entacapongruppe.</li> <li>• Innerhalb der Entacapongruppe wurden die Probanden durch Randomisierung zur 24 oder 26 wöchentlichen Einnahme der Medikamente ausgewählt, gefolgt von jeweils einer entweder 4- oder 2-wöchentlichen Einnahmedauer eines Placebos.</li> <li>• Das Design einer gestaffelten, verblindeten Absetzung der Gabe von Entacapon erlaubte eine objektivere Beurteilung der Auswirkungen bei Behandlungsunterbrechungen experimenteller Art.</li> <li>• Die Probanden erhielten 200-mg-Tabletten Entacapon oral oder passende Placebo-Tabletten zu jeder Dosis ihrer Carbidopa / Levodopa, maximal 10mal täglich.</li> <li>• Die medikamentöse Behandlung unter Studienbedingungen begann am Morgen nach der Randomisierung und die Einnahme von Entacapon erfolgte am ersten Tag.</li> <li>• Während der ersten 8 Wochen der Studie wurde die tägliche Carbidopa / Levodopa-Einnahme vom Prüfarzt nach oben oder unten angepasst, Dosierung oder Zeitpunkt variiert zur Erreichung eines optimalen klinischen Ergebnis.</li> <li>• Nach der 8-wöchigen Dosisanpassung sollte die Carbidopa / Levodopa-Dosis bis Woche 24 konstant sein, außer der klinische Zustand erforderte eine Änderung.</li> <li>• Während der 4-wöchigen gestaffelten Absetzung (withdrawal) der Studienmedikation sollte nach Möglichkeit eine stabile Levodopa-Dosis beibehalten werden.</li> <li>• Zusätzliche Gaben von Carbidopa / Levodopa erfolgten nur bei außergewöhnlichen Bedarf.</li> <li>• Die Verwendung solcher Extradosen (booster doses) wurde systematisch durch den Patienten festgehalten.</li> <li>• Andere Anti-Parkinson-Medikamente wurden während der Studie konstant gehalten.</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Komplett definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die klinischen Untersuchungen wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• während der Visiten zu Studienbeginn und nach den Wochen 2, 4, 8, 16, 24, 26 und 28 nach der Randomisierung bei Studienbeginn (Baseline) durchgeführt.</li> </ul> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der primäre Endpunkt war der prozentuale Endpunkt "on"-Zeit im Wachzustand, festgelegt durch Tagebucheintragen für die Dauer von 3 Tagen unmittelbar vor einem geplanten Besuch.</li> <li>• Daten aus Tagebüchern, die weniger als 20 Stunden für einen bestimmten Tag festhielten, wurden nicht in die Berechnung der aus dem Tagebuch abgeleiteten Ergebnisvariablen verwendet.</li> <li>• Tagebuchdaten wurden als komplett fehlend anlässlich eines Besuchs betrachtet, wenn alle drei täglichen</li> <li>• Tagebucheintragen weniger als 20 Stunden umfassten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primäre statistische Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umfasste Daten aus den Wochen 0, 8, 16 und 24,</li> <li>• nicht jedoch die Daten aus den Wochen 2 und 4, da Anpassungen der Levodopa-Dosen in dieser Zeit gestattet waren.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• auch den Tagebüchern entnommen,</li> <li>• umfassten die Prozentangabe "on"-Zeit des morgendlichen Wachzustands (vormittags), nachmittags (12 bis 18 Uhr) und abends (nach 18 Uhr),</li> <li>• Prozentangabe Dauer des Schlafes,</li> <li>• gesamte tägliche Levodopa-Dosis,</li> <li>• die Anzahl der täglichen Levodopa-Dosen und</li> <li>• die Anzahl der Levodopa-Dosis ohne Wirkung.</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte</u> waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der UPDRS total score (Unified-Parkinson Disease Rating Scale),</li> <li>• die psychischen und motorischen Subskalen sowie die des</li> <li>• ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens) und</li> <li>• die Gesamtbewertungen.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen der Zielkriterien / Endpunkte nach Studienbeginn wurden nicht berichtet
<b>7</b>	Fallzahl	205 (Entacapon: 103, Placebo:102)
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nichts berichtet
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nichts berichtet
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Zufallszuweisung für die Interventions- und Kontrollgruppen im Verhältnis 1: 1
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nichts berichtet
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computer generiertes Zufallsverfahren, was eine Stratifizierung (je Zentrum) und Blockieren (block size=4) beinhaltet, um das Gleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen in jedem Zentrum sicherzustellen.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Nichts berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nichts berichtet
<b>11</b>	Verblindung	Doppelte Verblindung
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Den Probanden, Prüfarzten und Koordinierungsmitarbeitern waren zu keinem Zeitpunkt die Behandlungszuweisungen bekannt. Die Methodik der Verblindung wurde nicht beschrieben.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Den Probanden wurden 200 mg Entacapon oder Placebo Tabletten oral zu jeder Gabe von Carbidopa / Levodopa verabreicht, maximal 10mal täglich.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre statistische Analyse:</u> <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>repeated-measures analysis of variance model (Messungs-Varianzanalyse-Modell, wiederholend) zur Untersuchung der Behandlungseffekte im Laufe der Zeit</li> <li>Faktoren in diesem Modell umfassten die Behandlungsgruppe,</li> <li>Probanden (Random-Effekt),</li> <li>Prüfarzt,</li> <li>Prozent "on"-Zeit zu Beginn der Studie, und für die Wochen 8, 16 und 24.</li> <li>Ein F-Test wurde für die Bedeutung des Gesamtbehandlungseffekts durchgeführt und ein</li> <li>Konfidenzintervall von 95% für den Gesamtbehandlungseffekt wurde mit diesem Modell berechnet.</li> <li>Außerdem wurden Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Zeit, Prüfarzt und Baseline-Anteil an "on"-Zeit mit F-Tests untersucht.</li> </ul> <p>Alle Analysen, die den Faktor Zeit beinhalteten nutzten die Huynh-Feldt Korrektur für Abweichungen von der Annahme einer Kugelform.</p> <p><u>Analysen der kontinuierlichen sekundären Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>benutzten die gleichen Methoden wie die für die primäre Analyse (wie oben beschrieben).</li> </ul> <p>Zum Zwecke der statistischen Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wurde die gesamte Tagesdosis von Levodopa umgewandelt, (log-transformed).</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen des kategorischen sekundären Endpunktes wie „dose failure“ (Dosis schlug nicht an) und</li> <li>• der Gesamtbeurteilung waren hauptsächlich beschreibend.</li> <li>• <math>\chi^2</math> Tests wurden verwendet, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei jeder Visite getrennt zu untersuchen, im Anschluss an Bonferroni-Korrektur für mehrfache Vergleiche.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In den Fällen, in denen die Wechselwirkung zwischen verschiedenen Faktoren als signifikant angesehen wurde, wurden 95% - Konfidenzintervalle (CIS) für die Behandlungseffekte für Untergruppen berechnet (beispielsweise für jeden Zeitpunkt) nach Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche.
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-295: Patientenflussdiagramm Studie PSG [32]
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Zuweisung: Entacapon 103, Placebo 102 b) Geplante Behandlung erhielten: Entacapon 103, Placebo 102 c) Analyse des primären Zielkriterium: Entacapon 103, Placebo 102
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vor <u>Abschluss der Studie</u> entfielen 10 Probanden der Placebogruppe und 13 Probanden der Entacapongruppe In der <u>Placebogruppe</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Probanden mit schlechteren PK Symptomen</li> <li>• 2 Probanden mit erhöhten Dyskinesien</li> <li>• je 1 Probanden wegen Verwirrung, Kopfschmerzen und Depressionen.</li> <li>• 3 Probanden zogen ihre Zustimmung für die weitere Beteiligung aus anderen als Nebenwirkungen zurück (fielen aus der Studie raus).</li> </ul> In der <u>Entacapon-Gruppe</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Probanden mit schlechteren PK Symptome</li> <li>• 2 Probanden mit erhöhten Dyskinesien</li> <li>• je 1 Probanden wegen Psychosen, orthostatischer Hypotonie und Kurzatmigkeit.</li> <li>• 6 Probanden zogen ihre Zustimmung für die weitere Beteiligung aus anderen als Nebenwirkungen zurück.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den	Die geeigneten Probanden wurden in der Zeit von April bis Dezember

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1994 in die Studie eingeschrieben Die Probanden wurden zu Beginn der Studie besucht und nach den Wochen 2, 4, 8, 16, 24, 26 und 28 nach der Randomisierung bei Baseline. Für die primäre statistische Analyse wurden nur die Daten der Wochen 0, 8, 16 und 24 verwendet.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb der geplanten Zeitspanne beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

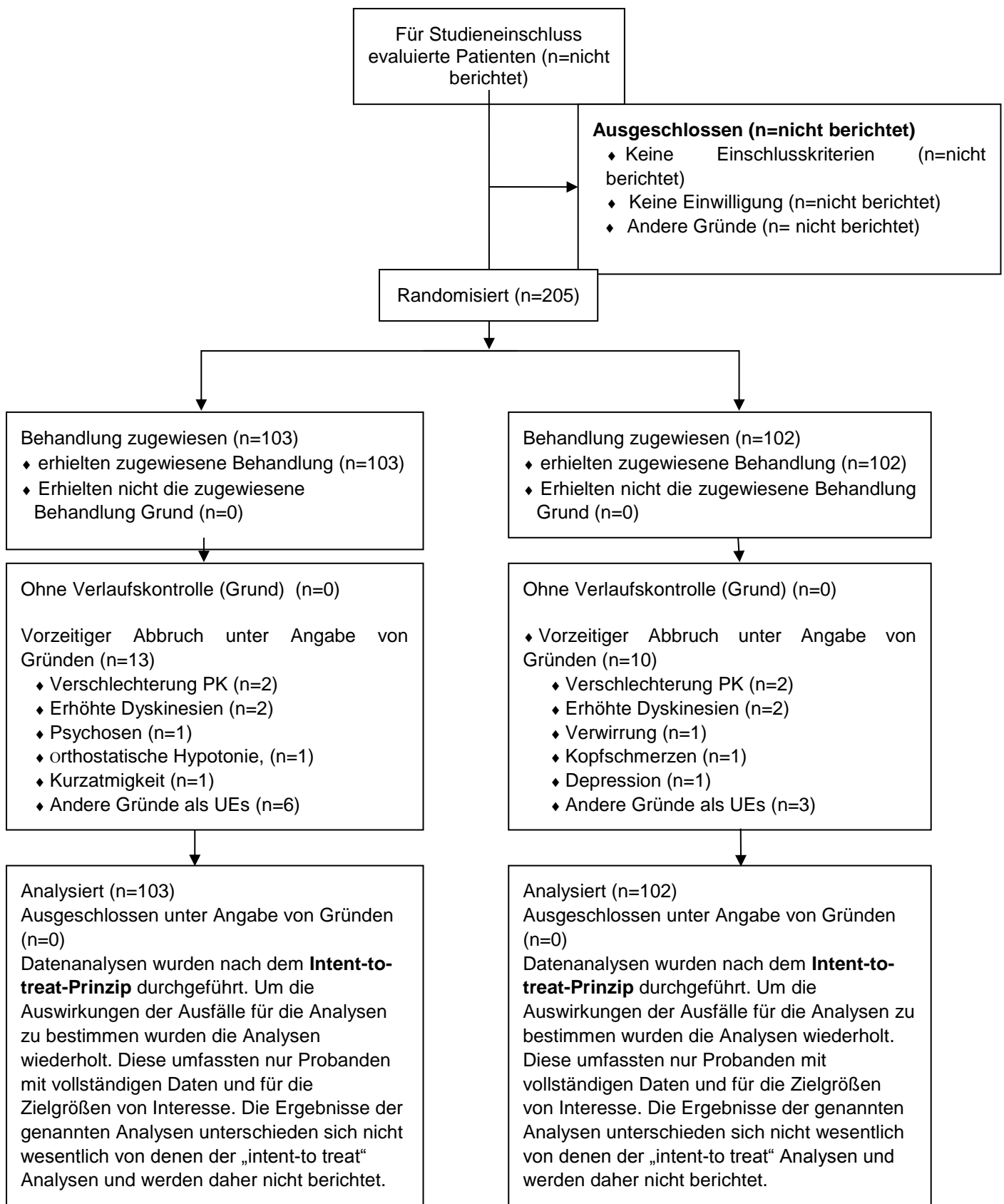


Abbildung 4-295: Patientenflussdiagramm Studie PSG [32]

Tabelle 4-505 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NSG [33]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirkung und Sicherheit von Entacapon als Zusatztherapie zur Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Krankheit mit motorischen Fluktuationen (Wearing-Off-Phänomen) zu untersuchen.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie, multizentrisch durchgeführt an 16 neurologischen Abteilungen in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden. Zuteilungsverhältnis Entacapon: Placebo war 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Methodische Änderungen nach Versuchsbeginn wurden nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	171 geeignete Probanden wurden in die Studie aufgenommen und im Verhältnis 1:1 randomisiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Folgende Einschlusskriterien wurden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit idiopathischer PK mit motorischen Fluktuationen („wearing-off/end-of-dose Akinese“), Beurteilung beruhend auf der Krankengeschichte und klinischer Untersuchung</li> <li>• Patienten mit Hoehn und Yahr Stadium 1,5-4 entsprechend der modifizierten Skala (definiert in „on“-Phase) und durchschnittlicher „on“-Zeit von weniger als 4 Stunden nach jeder einzelnen Gabe von Levodopa</li> <li>• Patienten mit 4-10 täglichen Dosen eines beliebigen Standard Levodopa Präparates (Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid), aber keine Levodopa-Präparate mit kontrollierter Freisetzung von Levodopa</li> <li>• Patienten mit zusätzlicher Einnahme von Amantadin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopaminagonisten zu Levodopa waren erlaubt.</li> </ul> <p>Berichtete Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von Präparaten mit kontrollierter Freisetzung von Levodopa</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	16 neurologischen Abteilungen in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Untersuchung der Patienten für die Studie wurde deren Parkinsonmedikation (Levodopa und weitere Medikamente) individuell auf ein Niveau optimiert, das mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung konstant gehalten werden musste.</p> <p>Nach der Randomisierung wurde Entacapon 200 mg oder identische Placebo-Tabletten in Kombination mit jeder geplanten Levodopa/DDC-Hemmer-Dosis (4-10 Dosen täglich) gegeben.</p> <p>Die Levodopa Dosis wurde während der Studie entsprechend klinischer Notwendigkeit angepasst, in erster Linie durch eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis und in zweiter Linie durch eine Änderung des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosierungsintervalls.</p> <p>Soweit wie möglich sollte die Dosierung jedoch an wenigstens 3 Zeitpunkten unverändert gehalten werden (in den Wochen 8, 18 und 24).</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Komplett definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>  abgeleitet aus den Patiententagebüchern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mittlere tägliche "on"-Zeit und</li> <li>• die Dauer der "on"-Zeit nach der ersten morgendlichen Levodopa-Dosis.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die tägliche "off" Zeit,</li> <li>• die Selbsteinschätzung der Patienten des durchschnittlichen Nutzens einer einzelnen täglichen Levodopa-Dosis,</li> <li>• die verschiedenen Teile des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), evaluiert von den Prüfern vormittags während der besten „on“-Zeit der Patienten (circa 1,5 bis 1,8 Stunden nach der Einnahme der letzten Levodopa Dosis)</li> <li>• tägliche Fluktuationen (Beeinträchtigungsbewertung)</li> <li>• Bewertung des Gesamtergebnisses (global score) sowohl durch den Patienten als auch durch den Prüfer auf einer 9-Punkte-Skala</li> </ul> <p>Die Studie umfasste sechs Studienvisiten (Zeitpunkte: Wochen 0-, 2-, 4-, 8-, 16- und 24) und eine Post-Studienvisite 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation.</p> <p><u>Erhebungsmethoden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten führten zu Hause ein Tagebuch: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 Tage lang vor jedem Studienbesuch, welches vom Prüfer während des Besuches überprüft wurde.</li> <li>– Während der ersten 2 Tage wurde die Dauer der Wirkung der morgendlichen ersten Levodopa Dosis erfasst.</li> <li>– Während der letzten 3 Tage vor dem Studienbesuch erfassten die Patienten während eines 18-Stunden-Zeitraums (von 06:00 bis 24:00 Uhr) in halbstündigen Abständen, ob sie "on", "off" oder zu der Zeit "im Bett" waren. Dabei wurde die "on"-Zeit definiert als der Zeitraum, in der der Patient relativ frei von Parkinson Symptomen war (also z.B. mobil war oder fähig, sich relativ leicht und selbständig zu bewegen). Die "off"-Zeit war definiert als Zeitraum, währenddessen der Patient erhöhte Parkinson Symptome zeigte (z.B. immobil war oder unfähig, sich leicht zu bewegen).</li> </ul> </li> <li>• Der gesamte Unified-Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-Bogen wurde zu Beginn und am Ende der Studie (Woche 24) erfasst.</li> <li>• Die allgemeine Evaluation wurden zu Beginn und am Ende der Studie (Woche 24) bewertet.</li> <li>•</li> <li>• Bei jedem Studienbesuch wurden der motorische Teil (Teil III) des UPDRS und die täglichen Schwankungen in der Beeinträchtigung bewertet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, verbal die Wirkungsdauer einer einzelnen täglichen Dosis von Levodopa zu bewerten.</p> <p>Ebenfalls wurden bei jeder Visite die gesamte Tagesdosis von Levodopa, die Anzahl der Tagesdosen und Änderungen anderer Medikationen aufgezeichnet.</p> <p>Die Compliance wurde durch das Tablettenzählverfahren bei allen Patienten beurteilt.</p> <p>In 11 der 16 Zentren wurden die Plasma-3-OMD Konzentrationen bei den 58 mit Entacapon behandelten Patienten und bei den 59 mit Placebo behandelten Patienten gemessen.</p> <p>Die Wirksamkeitsparameter und Levodopadosierung wurden unverblindet 2 Wochen nach Absetzung der Medikamente gemessen.</p> <p>Die Tagebücher wurden im Anschluss an den letzten Studienbesuch innerhalb von 5 Tagen vervollständigt.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen der Zielkriterien / Endpunkte nach Studienbeginn wurden nicht berichtet.
<b>7</b>	Fallzahl	171 (Entacapon: 85, Placebo: 86)
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Zufallszuweisung für die Interventions- und Kontrollgruppen im Verhältnis 1: 1
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nichts berichtet
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nichts berichtet
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nichts berichtet
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	Doppelte Verblindung
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelte Verblindung
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Den Probanden wurden zu jedem geplanten Levodopa / DDC-Hemmer Entacapon oder Placebo oral in Form von Tabletten in der Stärke von 200 mg gegeben (4 bis 10 Dosen täglich).
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Statistische Methoden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle randomisierten Patienten wurden in die ITT-Analysen (Intent-to-treat) eingeschlossen.</li> <li>• Die wichtigsten Analysen waren die ITT-Analysen mittels LOCF-Verfahren (last observation carried forward).</li> <li>• In den Fällen, in denen Patienten die Studie vorzeitig vor der 4. Woche abbrachen, wurde die Baseline vorgezogen.</li> <li>• Die Wirksamkeitsevaluation basierte auf den Beobachtungen der letzten drei Studienbesuche, in der die Patienten Medikamente einnahmen (Woche 8, 16 und 24).</li> <li>• Hinsichtlich der kontinuierlichen Endpunkte wurde die Entacapon-Gruppe mit der Placebo-Gruppe verglichen unter Verwendung der Kovarianzanalyse (ANCOVA) und die Baseline als Kovariate.</li> <li>• Für die kategorischen Endpunkte wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, die Bonferroni Anpassung wurde für verschiedene Vergleiche angewandt.</li> <li>• Ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% wurde als statistisch signifikant angesehen.</li> <li>• Wirksamkeitseindpunkte auf Basis von Tagebüchern, durchschnittliche Dauer des Nutzens einer Gabe von Levodopa, tägliche Levodopa-Dosis und Dosierungshäufigkeit, und Teil III der UPDRS wurden als der Mittelwert der letzten drei Visiten (Woche 8, 16, und 24) analysiert.</li> <li>• Vergleiche von Entacapon und Placebo-Behandlungen in Bezug auf andere Teile des UPDRS Skala (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) wurden zu Studienbeginn und während der 24. Woche analysiert, ebenso Unterschiede in der Gesamtbewertung.</li> <li>• Der Absetzungseffekt (<i>withdrawal effect</i>) wurde durch Vergleich des Nachstudienbesuchs (Woche 26) mit dem letzten Studienbesuch (Woche 24) ausgewertet.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nichts berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-296: Patientenflussdiagramm Studie NSG [33]
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Zuweisung: Entacapon 85, Placebo 86 b) Geplante Behandlung erhielten: Entacapon 85, Placebo 86 c) Analyse des primären Zielkriterium: Entacapon 85, Placebo 86
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Abbrüche in der Entacapongruppe:</u> 8 Probanden innerhalb der Entacapongruppe entfielen vor Abschluß der Studie <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Probanden aufgrund von unerwünschten Ereignissen:</li> <li>• 3 wegen Durchfall,</li> <li>• 1 aufgrund von Übelkeit und Schmerzen in den Beinen,</li> <li>• 1 wegen Trunkenheitsgefühl und</li> <li>• 1 wegen Perikarditis</li> <li>• 2 wegen anderer Gründe als UEs</li> </ul> <u>Abbrüche in der Placebogruppe:</u> 11 Probanden innerhalb der Placebogruppe entfielen vor Abschluß der Studie <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Probanden aufgrund von unerwünschten Ereignissen:</li> <li>• 1 wegen abdominaler Schmerzen</li> <li>• 1 wegen von Angstattacke und Erschöpfung</li> <li>• 1 wegen Hyperkinesen</li> <li>• 1 wegen Brustschmerzen</li> <li>• 1 wegen Unspezifischer Symptome</li> <li>• 6 wegen anderer Gründe als UEs</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Probanden wurden zu Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, 8, 16 und 24 nach Randomisierung beobachtet. Wirksamkeitsprüfung erfolgte auf Beobachtungen der letzten drei Studienvisiten während die Patienten Medikamente erhielten (Wochen 8, 16 und 24).
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb der geplanten Zeitspanne beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



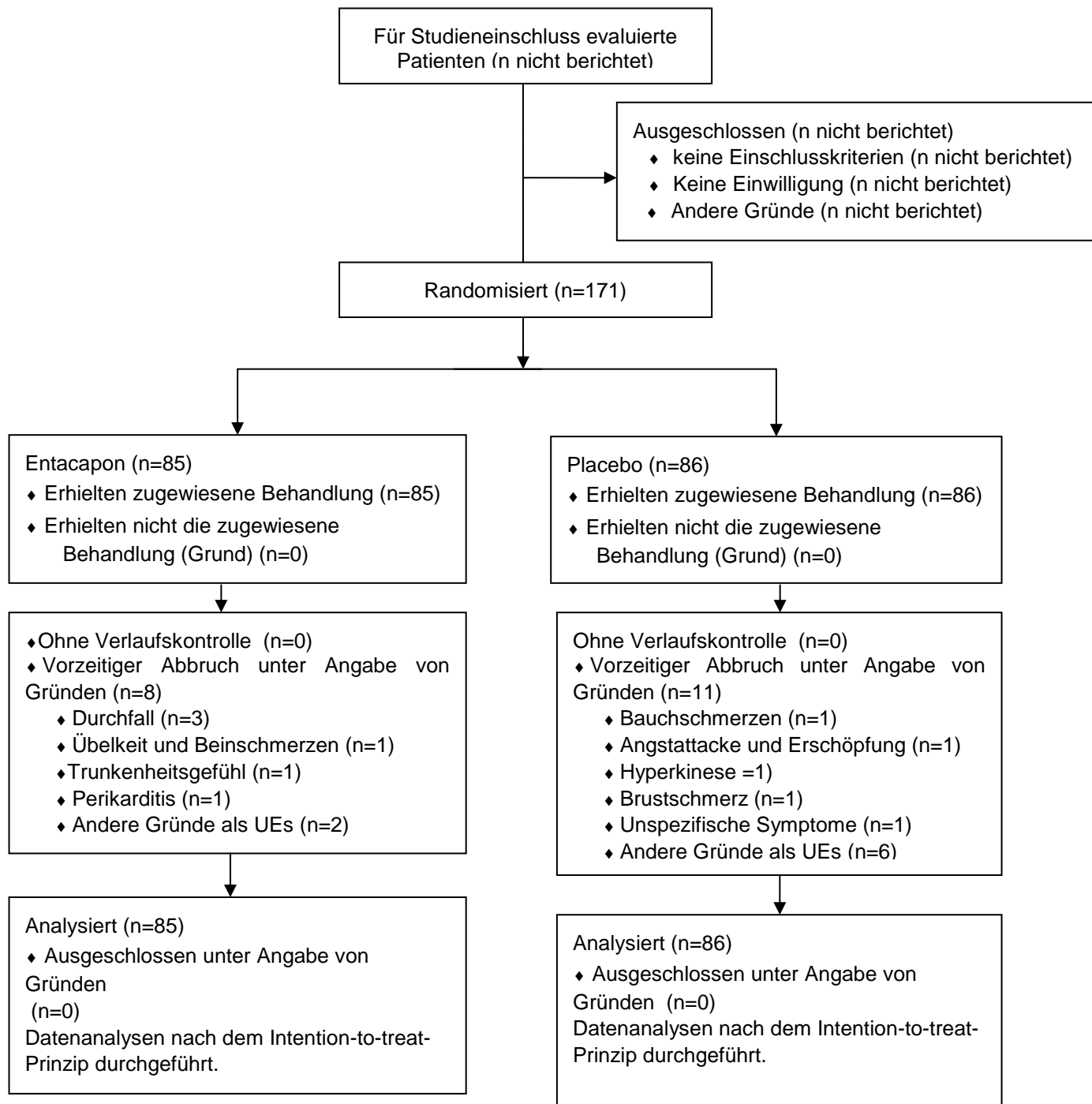


Abbildung 4-296: Patientenflussdiagramm Studie NSG [33]

Tabelle 4-506 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UK-IESG [31]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Um die Wirkung von Entacapon zu testen, eines spezifisch peripher wirkenden COMT-(Catechol-O-Methyltransferase)- Inhibitors. Entacapon wird den Patienten, die an der Parkinson-Krankheit (PK) erkrankt sind und sowohl mit und als auch ohne motorische Fluktuationen reagieren, in Kombination zur Behandlung mit L-Dopa verabreicht.
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie in 29 Kliniken für Neurologie und Bewegungsstörungen in Großbritannien und Irland mit einem Zuordnungsverhältnis von 2:1 (Allokationsratio).
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Methodischen Änderungen nach Versuchsbeginn wurden nicht berichtet
<b>4</b>	Probanden / Patienten	300 geeignete Probanden wurden eingeschrieben und im Verhältnis 2:1 randomisiert.
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Einschlusskriterien waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne Fluktuationen sowie</li> <li>• diejenigen mit fortgeschrittener Erkrankung und reagierend mit motorischen Fluktuationen auf Levodopa, festgehalten in den Tagebuchaufzeichnungen</li> <li>• Alle Patienten wurden mit Levodopa behandelt, entweder als eine alleinige Standardformulierung, als alleinige CR Levodopa oder mit einer Kombination aus den vorgenannten Präparaten.</li> <li>• Andere Antiparkinsonmittel wie Dopamin-Agonisten und Selegilin waren zugelassen.</li> <li>• Die Einstellung der Antiparkinsonmittel musste für mindestens vier Wochen vor der Randomisierung konstant sein.</li> <li>• Vor Studienbeginn wurde die Behandlung für jeden Patienten mit einer konstanten Dosis eingestellt, um das klinische Ansprechen zu optimieren. Dies erfolgte mittels der klinischen Praxis seitens der Ärzte, so dass die Patienten von einer Kombination aus Entacapon und ihrer derzeitigen Levodopa Medikation aufgrund der unterschiedlichen Parkinson Symptome profitieren könnten.</li> </ul> <p>Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Symptomen wie atypische Parkinson, Demenz, andere signifikante neurologische Krankheiten, psychische Störungen oder schwere systemische Erkrankungen.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter und</li> <li>• Patienten mit klinisch relevanten Laborwerten außerhalb des Normalbereichs oder EKG-Befunden ohne Bezug zu einem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chronisch stabilen Krankheitsverlauf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-selektive MAO-Hemmer oder Arzneimittel mit einer antipaminergen Aktion</li> <li>• Apomorphin konnte nicht genommen werden</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Daten kamen aus 29 Kliniken für Neurologie und Bewegungsstörungen in Großbritannien und Irland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten wurden für jedes Zentrum einzeln randomisiert.</li> <li>• Die Patienten wurden zunächst in zwei Gruppen (mit und ohne Fluktuationen) unterteilt und dann innerhalb dieser Gruppen zu den beiden parallelen Behandlungsgruppen separat randomisiert.</li> <li>• Vor Beginn der Studie wurden Patienten mit Fluktuationen als Reaktion auf Levodopa 24-Stunden -Tagebücher für zu Hause gegeben.</li> <li>• Diese Patienten mit Symptomen, die auf motorische Fluktuationen (end-of-dose Verschlechterung), inklusive morgendliche Akinesien, nächtliche Akinesien oder Wirkungsschwankungen (wearing-off) hinweisen wurden gebeten, die „on“- , „off“- oder „schlafend“-Zeiten festzuhalten und zwar in 30 Minuten Intervallen jeweils für drei Tage vor jedem Studienbesuch.</li> <li>• Die "on"-Zeit wurde als der Zeitraum definiert, in der sich der Patient frei von Parkinson Symptomen wähnte.</li> <li>• Die "off"-Zeit als der Zeitraum, während der der Patient Parkinson Symptome erfuhr, die unter Wirkung der Antiparkinsonmedikation sonst nicht vorhanden waren.</li> <li>• Patienten mit <math>\geq 0,5</math> Stunden „off“-Zeit/Tag und deren kumulative „off“-Zeit <math>\geq 4,5</math> Stunden über die drei Tagebuchtage zu Beginn der Studie hinweg betrogen, wurden als „fluctuators“ eingestuft.</li> <li>• Alle anderen Patienten wurden als „non-fluctuators“ eingestuft.</li> <li>• Die zu untersuchende Behandlung war 200 mg Entacapone in Form von Tabletten oder ein identisches Placebo, zusätzlich genommen zu jeder geplanten täglichen Levodopa-Dosis.</li> <li>• Die Einnahme variierte zwischen zwei und 10 Tabletten pro Tag. Gelegentliche Extragaben von Levodopa waren möglich, um unvorhersehbare „off“-Zeiten bei Patienten mit Fluktuationen zu lindern, aber die Studienmedikation wurde nicht zu diesen Extradosen verabreicht.</li> </ul> <p>Kriterien für das Ausscheiden aus der Studie umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs (unerwünschte Ereignisse) oder ein SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis), die einen Abbruch der Studienbehandlung erforderten;</li> <li>• Die Verwendung eines ausgeschlossenen Arzneimittels;</li> <li>• Widerruf der Einwilligung zu jedem Zeitpunkt;</li> <li>• Oder aufgrund einer Entscheidung des Prüfers.</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Komplett definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Studienvisiten erfolgten zu Beginn der Studie (Besuch 1) und nach 0,5 Monaten, 1,5 Monaten und 4 und 6 Monaten (Besuche 2 bis 5) nach dem Baseline-Besuch.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die post-Studiensvisite (Besuch 6) war zwei Wochen nach dem 5. Besuch.</p> <p><b><u>Patienten mit Fluktuationen</u></b></p> <p><b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Anteil der täglichen „on“-Zeit (%) im Wachzustand, den Tagebüchern entnommen und gezählt über drei aufeinanderfolgende Tage vor jedem Studienbesuch.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absolute 'on'- und 'off'-Zeiten sowie</li> <li>• die tägliche Levodopa-Dosis wie in den Tagebüchern aufgezeichnet.</li> <li>• Daten des <i>Unified Parkinsons' s Disease Rating Scale</i> (UPDRS) Sub Score der Teile I, II, III, die Gesamtpunktzahl der Teile I bis III und der geplanten täglichen Levodopa-Dosis wurden ebenfalls aufgezeichnet. Teil III wurde bei einem „on“-Zustand von durchschnittlich zwei Stunden nach der Einnahme von Levodopa ausgewertet.</li> <li>• Ein klinische generelle Punkteskala von 7 Punkten (+3, sehr gut bis -3, sehr schlecht), der den Zustand des Patienten in der Woche vor dem Studienbesuch beschrieb, wurde von den Prüfern vervollständigt, basierend auf Informationen der Patienten.</li> </ul> <p><b><u>Patienten ohne Fluktuationen</u></b></p> <p><b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die ADL Punkteskala (Teil II) des UPDRS.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil I und III des UPDRS Scores,</li> <li>• die Summe der Teile I bis III und</li> <li>• die festgelegten täglichen Levodopa-Dosen.</li> </ul> <p>Die Punkteskala für die Motorik (Teil III) wurde im Durchschnitt zweieinhalb Stunden nach der Einnahme von Levodopa ausgewertet.</p> <p>Die generelle Punkteskala, wie oben beschrieben wurde von den Prüfern vervollständigt.</p> <p>Die Sicherheit von Entacapon wurde durch Labortests, EKG, Vitalzeichen und durch die Aufzeichnungen von unerwünschten Ereignissen beurteilt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach der WHO-Klassifikation definiert.</p> <p>Die Beurteilung der Compliance des Patienten basierte auf der Zählung der Tabletten der Studienmedikation.</p> <p>Alle Endpunkte wurden bei jedem Besuch evaluiert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen der Zielkriterien / Endpunkte nach Studienbeginn wurden nicht berichtet.
7	Fallzahl	300 172 Patienten mit Fluktuationen (Entacapon: 115, Placebo: 57) 128 Patienten ohne Fluktuationen (Entacapon: 88, Placebo: 40)
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ursprünglich war geplant, dass 400 Patienten rekrutiert werden würden: ein Verhältnis von 50:50 der Patienten mit und ohne motorischen Fluktuationen.</li> <li>• Es wurde angenommen, dass 200 Patienten mit Fluktuationen eine ausreichende Stichprobe darstellten für die Auswertung der Änderungen der täglichen „on“-Zeit Anteile.</li> <li>• Diese Schätzung wurde auf folgende Annahme gestützt: um einen Unterschied von einer Stunde in der mittleren „on“-Zeit zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (Entacapon versus Placebo; mit einer Standardabweichung von 1,3 Stunden, eines zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 95%) waren mindestens 50 Patienten in jeder Behandlungsgruppe erforderlich.</li> <li>• Die Berechnungen basierten auf einem Zwei-Stichproben-t-Test ohne Anpassung mehrfacher Zeitpunkte.</li> <li>• Die 2:1 Randomisierung zwischen den Behandlungsgruppen (Entacapon vs. Placebo) wurde nicht als Verringerung der Power angesehen, da die Standardabweichung in den Behandlungsgruppen annähernd dieselbe war.</li> <li>• Außerdem war geplant, dass 200 Patienten ohne Fluktuationen angeworben werden würden.</li> <li>• Eine formale Fallzahlplanung war für diese Patienten nicht durchgeführt worden, da zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie keine Erfahrung in der Nutzung der ADL Punkteskala bei Patienten ohne Fluktuationen existierte.</li> <li>• Schließlich wurden 300 Patienten randomisiert, nachdem der ursprüngliche Rekrutierungszeitraum um mehrere Monate erweitert worden war.</li> <li>• Es wurde die Stichprobengröße von 172 für Patienten mit Fluktuationen und 128 für Patienten ohne Fluktuationen als ausreichend angesehen, um statistische Schlussfolgerungen ziehen zu können.</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nichts berichtet
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Zufallszuweisung für die Interventions- und Kontrollgruppen im Verhältnis 2:1
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden für jedes Zentrum einzeln randomisiert. Die Patienten wurden zunächst in zwei Gruppen (mit und ohne Fluktuationen) unterteilt und dann innerhalb dieser Gruppen zu den beiden parallelen Behandlungsgruppen separat randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computer generiertes Zufallsverfahren für jedes einzelne Zentrum

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nichts berichtet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte getrennt für jedes Rekrutierungszentrum, durchgeführt von der Abteilung für Biostatistik von Orion Pharma und unter Verwendung eines computergestützten Verfahrens.
11	Verblindung	Doppelte Verblindung
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nichts berichtet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Den Probanden wurden 200 mg Entacapon oder entsprechende Placebo Tabletten oral zu jeder Gabe von Levodopa verabreicht, maximal 10mal täglich.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsendpunkte wurden getrennt für Patienten mit und ohne Fluktuationen analysiert. Die Evaluation der primären Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>entsprechend des ITT- Prinzips (intent-to treat) durchgeführt mit beobachteten Fällen (ITT-OC).</li> <li>Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung unter Studienmedikation wurden in der Wirksamkeitsanalyse einbezogen.</li> </ul> Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Wirksamkeitsendpunkte (Tagebuch, UPDRS-Skalen und Levodopa-Dosis) wurden durch wiederholte Messungen der Kovarianzanalyse (ANCOVA) evaluiert, die Wirkung der Monate 4 und 6 wurde genutzt, um den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen zu bestimmen. Dieser Ansatz sollte die mögliche Verzerrung durch die Variabilität der Daten über die Zeit minimieren, da der Einfluss der einzelnen Zeitpunkte kleiner wurde.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Absetzungseffekt (<i>withdrawal effect</i>) für alle diese Endpunkte wurde durch den Vergleich der Ergebnisse aus dem post-Studienbesuch (Besuch 6) mit denen des letzten Studienbesuches (Besuch 5) bewertet.</li> <li>• Das ANCOVA-Modell steuerte die Interaktionen von Behandlung und Zeit und die Interaktionen der Zentren und der Behandlung je Zentrum (<i>center and center-by-treatment</i>).</li> <li>• Die Baseline-Messung wurde als Kovariate eingesetzt.</li> <li>• Patienten mit 0 Stunden der täglichen „on“-Zeit wurden aus der Analyse der Variablen „Tagebuch“ ausgeschlossen.</li> <li>• Ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% wurde als statistisch signifikant betrachtet.</li> <li>• Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation genommen hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nichts berichtet
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-297: Patientenflussdiagramm Studie UK-IESG [31]
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Patienten mit Fluktuationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Randomisierte Zuweisung: Entacapon 115, Placebo 57</li> <li>Geplante Behandlung erhielten: Entacapon 115, Placebo 57</li> <li>Analyse des primären Zielkriteriums: Entacapon 115, Placebo 57</li> </ol> <p>Patienten ohne Fluktuationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Randomisierte Zuweisung: Entacapon 88, Placebo 40</li> <li>Geplante Behandlung erhielten: Entacapon 88, Placebo 40</li> <li>Analyse des primären Zielkriteriums: Entacapon 88, Placebo 40</li> </ol>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>16 Probanden in der Placebogruppe und 49 Probanden in der Entacapongruppe (sowohl fluktuierend als auch nicht fluktuierend) brachen die weitere Beteiligung vor Abschluss der Studie ab.</p> <p><u>Abbrüche in der Placebogruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 Probanden aufgrund UEs</li> <li>• 2 Probanden aus anderen Gründen</li> </ul> <p><u>Abbrüche in der Entacapongruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 Probanden aufgrund UEs</li> <li>• 11 Probanden aus anderen Gründen</li> </ul>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den	Die Patienten wurden in zwei Gruppen stratifiziert –mit und ohne

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Fluktuationen. Die Studie begann mit einem zwei- bis vier-wöchentlichen Screening Zeitraum, gefolgt von einer sechsmonatigen, doppelblinden Studienbehandlung und einer zweiwöchigen Auswaschphase ( <i>washout</i> ) ohne Studienbehandlung. Studienvisiten waren zu Beginn der Studie (Baseline, Visite1) und erfolgten nach 0,5 Monaten, 1,5 Monaten, 4 und 6 Monaten (Visiten 2 bis 5) nach dem Baseline Besuch. Der post-Studienbesuch (Visite 6) erfolgte zwei Wochen nach der 5.Visite.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb der geplanten Zeitspanne beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



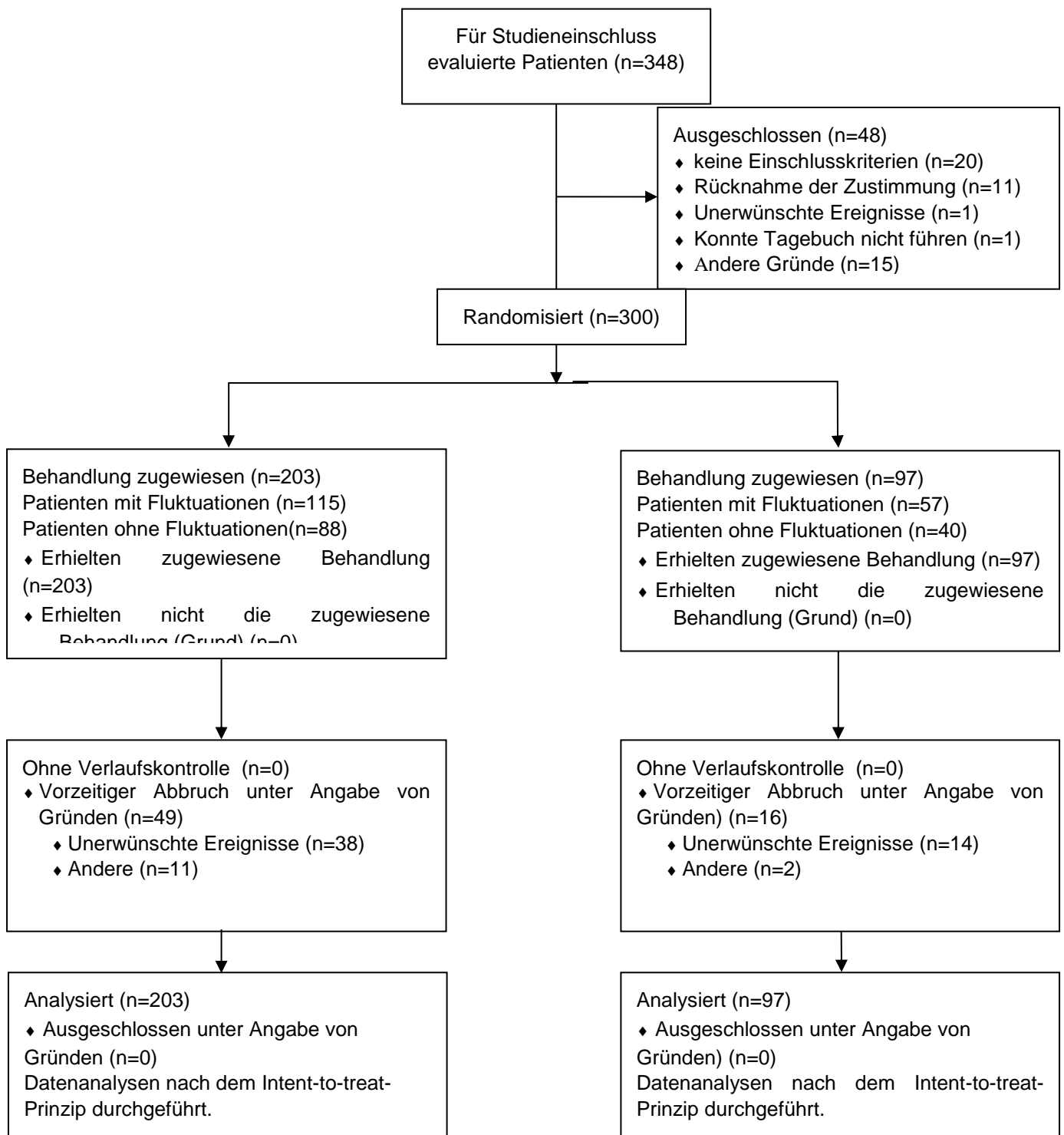


Abbildung 4-297: Patientenflussdiagramm Studie UK-IESG [31]

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-507 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 016

**Studie: 016**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie:</b> A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic.	Studienbericht Studie 016 [57]

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

---

Studie 016 war eine randomisierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Phase III-Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme randomisiert wurden.

---

1.

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

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

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

---



---

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

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

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

---



---

2.

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

---

---

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

---

---

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

---

Patienten und deren Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet.

---

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

---

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet.

---

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

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten und deren Betreuer als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Desweiteren stellt die Feststellung der Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig eingestuft, da mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum und bei der Endpunkterhebung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt außerdem ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüferarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 635 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 635 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 635 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei 5,08%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden 503 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%.

---

**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:

---

In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 503 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Eine Anfälligkeit für Verzerrung für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) scheint aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der

nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der

Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 615 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja                       unklar                       nein

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

---

Es wurden 347 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja                       unklar                       nein

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

---

---

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

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 347 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studien 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

**Endpunkt: Kognitiver Status (MMSE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 499 von randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**



ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 499 von randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

**Endpunkt: Lebensqualität (PDQ-39)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 621 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 621 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 621 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 621 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In der Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

### Endpunkt: Depressionen (GRID-HAMD-17)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten

Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 528 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen.  
Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 528 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 016 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl

der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In

Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch



Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

## Endpunkt: Diarrhoe

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Erbrechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Übelkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Obstipation**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Psychiatrische Erkrankungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Depression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Halluzinationen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schlaflosigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor

---

**Endpunkt: Benommenheit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwindel****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-

Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Verschlechterung der Parkinson-Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson-Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten

Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Stürze****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Rückenschmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Müdigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



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

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Dyspnoe**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Vertigo****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Grippeähnliche Erkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 016 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in Studie 016 identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-508 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 018

**Studie: 018**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie:</b> A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Month Extension Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May Be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic.	Studienbericht Studie 018 [58]

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

Angaben zum Kriterium:

---

Studie 018 war eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase III-Studie und die Verlängerungsstudie der Studie 016. Alle randomisierte Patienten, welche die doppelblinde Behandlungsphase in der Studie 016 beendeten, konnten an dieser Studie 018 teilnehmen. Beim Eintritt in diese Studie setzten die Patienten die gleiche Behandlung und Dosis fort, die sie in der Studie 016 bekommen hatten.  
 Zuteilungsverhältnis in Studie 016: 1:1:1 (Placebo : 50 mg Safinamid : 100 mg Safinamid)

---

1.

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

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

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

---



---

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

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

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

2.

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

---

---

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

---

---

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

---

Patienten und deren Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet.  

---

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

---

Sowohl Prüfärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet.  

---

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten und deren Betreuer als auch Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfer und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Desweiteren stellt die Feststellung der Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar.

---

**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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig eingestuft, da mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum und bei der Endpunkterhebung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt außerdem ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüferarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht.. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 644 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 644 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off-Zeit“ wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 644 von randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 564 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 564 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Eine Anfälligkeit für Verzerrung für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) scheint in Studie 018 aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in Studie 018 wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. 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:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score)

während der „on“-Zeit in Studie 018 wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz



der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) während der „on“-Zeit in Studie 018 wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: UPDRS Gesamtscore (Teil I bis IV)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (UPDRS Teil I-IV) während der „on“-Zeit in der Studie 018 wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Es wurden 604 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei >5%

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 604 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Kognitiver Status (MMSE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

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

---

Es wurden 560 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil der Studie 018 bei >5%.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

---

---

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

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 560 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil der Studie 018 bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

**Endpunkt: Lebensqualität (PDQ-39)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) in Studie 018 wird als niedrig bewertet

---

**Endpunkt: Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 640 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie 018 bei <5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) in Studie 018 wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Depressionen (GRID-HAMD-17)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden 603 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie 018 bei >5%.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden 603 von 669 randomisierten Patienten in die Analyse des Endpunkts eingeschlossen. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Studie 018 bei >5%. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. In Studie 018 scheint eine Anfälligkeit für Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips möglich.

---

### Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---



**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts

---

sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Diarrhoe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Erbrechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Übelkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Obstipation**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Psychiatrische Erkrankungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**



ja       unklar       nein

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

## Endpunkt: Depression

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten

Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Halluzinationen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schlaflosigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Benommenheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis

der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwindel****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Verschlechterung der Parkinson-Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



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

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson-Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Stürze****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Rückenschmerzen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Müdigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Schmerzen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten

Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyspnoe**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Vertigo****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Grippeähnliche Erkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie 018 waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis



der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Safety-Population der Studie 018 berücksichtigt alle Patienten der Studie 016, die in die Verlängerungsstudie 018 eintraten und mindestens eine Dosis der Studienmedikation sowie eine nachfolgende Sicherheitserhebung in der Studie 018 erhielten. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

## Tabelle 4-509 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SETTLE

Studie: SETTLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine.	Studienbericht SETTLE [59]

## 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:

---

 SETTLE war eine randomisierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase III-Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden.
 

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

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

---

---

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

---

---

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

---

Patienten und deren Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet

---

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

---

Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet

---

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

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Desweiteren stellt die Feststellung der Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

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

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

---

---

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

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig eingestuft, da mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum und bei der Endpunkterhebung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt außerdem ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfer und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „on“-Zeit (ohne / geringfügige Dyskinesien) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off-Zeit“ wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. In der SETTLE Studie erfolgte zusätzlich eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit nach morgendlicher L-Dopa Dosis**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off-Zeit nach morgendlicher L-Dopa-Dosis wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE-Studie, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Eine hohe Datenqualität wurde außerdem durch konsequente Schulung und Überprüfung der Tagebuchführung erreicht. Zusätzlich erfolgte eine Übereinstimmungsprüfung zwischen Prüfarzt- und Patientenbeurteilung sowie eine zentrale Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Tagebucheinträge. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfartz und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfartz und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit in der SETTLE Studie wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In der SETTLE Studie, waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen

für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit in der SETTLE Studie wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des

Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplikationen der Behandlung (UPDRS Teil IV Score) während der „on“-Zeit in der SETTLE Studie wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**Begründung für die Einstufung:

---

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während der „on“-Zeit in der Studie SETTLE wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Kognitiver Status (MMSE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       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:

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitiver Status (MMSE) in der SETTLE-Studie wird als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Lebensqualität (PDQ-39)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität (PDQ-39) in der SETTLE Studie wird als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen (Subskala Item 37 bis 39 des PDQ-39) in der SETTLE Studie wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Depressionen (GRID-HAMD-17)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       hochBegründung für die Einstufung:

---

In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Zudem wurde eine hohe Datenqualität erzielt durch Training der Endpunkterheber vor und während der Studie sowie durch Maßnahmen zur Erzielung einer Konsistenz der Bewertungen über die Dauer der Studie. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depressionen (GRID-HAMD-17) in der SETTLE-Studie wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Lebensqualität (EQ-5D)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In Studie SETTLE waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfartz und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfartz und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer

Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Diarrhoe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial



auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Erbrechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Übelkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Obstipation****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Psychiatrische Erkrankungen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Depression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Halluzinationen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Schlaflosigkeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Benommenheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwindel****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Verschlechterung der Parkinson Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit

---

der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Stürze****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und

Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Rückenschmerzen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

## Endpunkt: Müdigkeit

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyspnoe****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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Vertigo****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Grippeähnliche Erkrankung**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abnormale Urinanalyse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer waren über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingestuft. In der SETTLE Studie waren sowohl Prüfarzt und Studienpersonal als auch Patient und Betreuer über den gesamten Studienzeitraum bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation sowie einer nachfolgenden Sicherheitserhebung einschließt. Die Anzahl der Patienten in der Safety-Population war in der SETTLE Studie identisch mit der Anzahl der Patienten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-510 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CSG (Celomen)

**Studie: CSG (Celomen)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Volltextpublikation zur Studie:</b> Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta Neurol Scand. 2002 Apr;105(4):245-55.	Poewe 2002 [60]

**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:

---

CSG war eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase III-Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis: 2.1 auf die Studienarme Entacapon : Placebo randomisiert wurden.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte mithilfe eines Computer-generierten Randomisierungscode, separat für jedes Zentrum.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nur der vom Sponsor mit der Erstellung des Randomisierungsplans betraute Person, war die Zuordnung jedes Studienteilnehmers zu den Studienarmen bekannt.

Die Randomisierungsumschläge wurden in vierfacher Ausführung ausgedruckt, einer für den Prüfarzt, einer für den Monitor, einer für den Forschungsleiter des Sponsors und einer für die Kommission zur Überwachung der Sicherheitsdaten.

Der Randomisierungscode blieb während der gesamten Behandlungsperiode verblindet. Während eines Post-Studienbesuchs jedoch, sah sich ein Prüfarzt gezwungen, einen Umschlag zu öffnen, da der Hausarzt eines Patienten mit Diarrhoe auf der Offenlegung des Medikaments bestand.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Patienten waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

Die Gruppenzuteilung der Patienten blieb während der gesamten Behandlungsperiode verblindet. Während eines Post-Studienbesuchs jedoch, sah sich ein Prüfarzt gezwungen, einen Umschlag zu öffnen, da der Hausarzt eines Patienten mit Diarrhoe auf die Offenlegung des Medikaments bestand.

Die Patienten waren aufgefordert in der 24. Woche eine begründete Vermutung über ihre Behandlungszuweisung anzustellen. Anscheinend wurde von den Patienten die richtige Behandlung signifikant öfter erraten als durch reinen Zufall zu erwarten gewesen war. Allerdings ergab eine Untersuchung der Gründe für korrekte Vermutungen, dass die Wahrnehmung klinischer Verbesserungen meistens dafür ausschlaggebend war, und nicht so sehr Nebenwirkungen oder andere Effekte, wie etwa Verfärbung des Urins.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfarzte und Studienpersonal waren

---

---

gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.  
Die Gruppenzuteilung der Patienten blieb während der gesamten Behandlungsperiode verblindet. Während eines Post-Studienbesuchs jedoch, sah sich ein Prüfarzt gezwungen, einen Umschlag zu öffnen, da der Hausarzt eines Patienten mit Diarrhoe auf die Offenlegung des Medikaments bestand.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Auf der Basis der vorliegenden Daten erschien eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.  
Es wurde eine Fallzahladjustierung aufgrund langsamer Patientenrekrutierung vorgenommen. Ursprünglich war eine Rekrutierung von 400 Patienten für eine Risiko-Nutzen-Evaluierung des Langzeitgebrauchs von Entacapon geplant gewesen. Allerdings war keine formelle Fallzahlberechnung durchgeführt worden. Trotz mehrmaliger Verlängerung der Rekrutierungsperiode konnte jedoch die geplante Fallzahl nicht erreicht werden. Insbesondere die Anzahl der Patienten ohne motorische Fluktuationen war zu niedrig. Daher unterzog der Sponsor vor der Entblindung die geplante Fallzahl einer erneuten Prüfung. Dabei wurden 301 Patienten als ausreichend erachtet, um die Langzeitsicherheit, sowie die Wirksamkeit bei Patienten mit motorischen Fluktuationen zu evaluieren. Um eine Differenz von 1 Stunde mittlerer täglicher „on“-Zeit zu zeigen wurden circa 280 (187+93) als nötig erachtet. Dies entsprach annähernd der Zahl der Patienten mit motorischen Fluktuationen-

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Behandlungszeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Die der Zeitschriftenpublikation zu entnehmende Operationalisierung und Ergebnisse der Zielkriterien, liefern keinen Hinweis auf das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht erkennbar.

---



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der gesamten „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine

---

---

Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie

---

---

war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Deshalb wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet kann werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

**Endpunkt: Diarrhoe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

**Endpunkt: Erbrechen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

**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:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Übelkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Obstipation****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

## Endpunkt: Halluzinationen

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Schlaflosigkeit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Dyskinesie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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  nein



Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Rückenschmerzen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Rückenschmerzen wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Müdigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüffärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Endpunkt: Grippeähnliche Erkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Behandlungsperiode bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann gewertet werden, dass die bei der Analyse im indirekten Vergleich verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung standen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Grippeähnliche Erkrankung wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie war während des gesamten Behandlungszeitraums doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Als sonstiger zur Verzerrung führender Aspekt kann allerdings gewertet werden, dass die bei der Analyse verwendete ITT-Population sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen umfasste, da für die Patientenpopulation mit Fluktuationen keine separaten Daten in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zur Verfügung standen.

---

Tabelle 4-511 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSG (SEESAW)

**Studie: PSG (SEESAW)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Volltextpublikation zur Studie: Parkinson Study Group (PSG). Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Annals of neurology 1997;42(5):747-55.	Parkinson Study Group 1997 [61]

**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:

---

PSG war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte mithilfe eines Computer-generierten Randomisierungs-codes. Dabei erfolgte eine Stratifizierung pro Zentrum und Blockbildung (Blockgröße = 4), um innerhalb jedes Zentrums eine Balance zwischen den Behandlungsgruppen zu garantieren.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Information in der Publikation nicht berichtet

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird für die Studie PSG als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz. Information zur verdeckten Gruppenzuteilung war leider nicht verfügbar. Sowohl Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Die der Zeitschriftenpublikation zu entnehmende Operationalisierung und Ergebnisse der Zielkriterien, liefern keinen Hinweis auf das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüfer und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein



Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings

---

---

zusätzlich durchgeführt.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Erbrechen****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erbrechen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Übelkeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Obstipation****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---



**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Halluzinationen****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Benommenheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Benommenheit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwindel****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Verschlechterung der Parkinson Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Stürze****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyspnoe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyspnoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abnormale Urinanalyse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet.

---



**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer bezüglich der Behandlung verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-512 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NSG (NOMECOMT)

**Studie:** NSG (NOMECOMT)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Volltextpublikation zur Studie</b> Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. Neurology 1998;51(5):1309-14.	Rinne 1998 [62]

**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:

---

NSG war eine randomisierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Keine Details zur Randomisierungsmethode berichtet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Keine Details zur Gruppenzuteilung berichtet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene der Studie NSG wird auf Basis der zur Verfügung stehenden Information als möglicherweise hoch eingeschätzt, da wenig Detailinformationen zur Randomisierungsmethode und Verdeckung Gruppenzuteilung zur Verfügung stehen. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt mit identisch aussehenden Interventionen (Verum und Placebo). Die der Zeitschriftenpublikation zu entnehmende Operationalisierung und Ergebnisse der Zielkriterien, liefern keinen Hinweis auf das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht erkennbar.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Veränderung der gesamten „on“-Zeit**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. 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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als gegebenemfalls hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. 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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet.. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein



Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als möglicherweise hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Diarrhoe****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Übelkeit****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Halluzinationen****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schlaflosigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**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       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaflosigkeit wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein



Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Schwindel**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Vertigo**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vertigo wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abnormale Urinanalyse**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Behandlungsdauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird als möglicherweise hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits in Anbetracht mangelnder Information zur Randomisierung als eventuell hoch eingestuft. Die Studie war während der gesamten Behandlungsdauer doppelt verblindet. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-513 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UK-IESG (UK-Irish Entecapone Study)

**Studie: UK-IESG (UK-Irish Entecapone Study)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Volltextpublikation zur Studie:</b> Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entecapone Study Group. Entecapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2003;74(8):1071-9.	Brooks 2003 [63]

#### 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:

---

UK-IESG war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen- Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die drei Studienarme Emtacapon und Placebo randomisiert wurden.

---

1.

##### **für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Gruppen-Zuteilung erfolgte mithilfe eines Computer-generierten Randomisierungs-codes. Die Patienten wurden separat für jedes Zentrum randomisiert. Dabei erfolgte zunächst eine Stratifizierung in zwei Gruppen entsprechend dem Auftreten oder Nicht-Auftreten motorischer Fluktuationen und danach eine separate Randomisierung innerhalb dieser Gruppen in die zwei parallelen Behandlungsgruppen.

---

##### **für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral durch die Abteilung für Biostatistik von Orion Pharma durch ein eine computergestützte Methode durchgeführt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Beide Interventionen (Verum und Placebo) hatten ein identisches Aussehen.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Auf der Basis der vorliegenden Daten erschien eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.  
Es wurde eine Fallzahladjustierung aufgrund langsamer Patientenrekrutierung vorgenommen. Ursprünglich war eine Rekrutierung von 400 Patienten vorgesehen. Es wurde geschätzt, dass 200 Patienten mit motorischen Fluktuationen benötigt würden, um die Veränderung im Anteil der „on“-Zeit evaluieren zu können. Außerdem sollten 200 Patienten ohne motorische Fluktuationen rekrutiert werden. Hierfür wurde jedoch keine Fallzahlberechnung durchgeführt. Trotz Verlängerung der Rekrutierungsperiode um mehrere Monate konnte jedoch die geplante Fallzahl nicht erreicht werden.

---

---

Schließlich wurden 300 Patienten randomisiert, 172 Patienten mit Fluktuationen und 128 Patienten ohne Fluktuationen wurden als ausreichend erachtet um statistische Schlüsse ziehen zu können.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird für die UK-IESG als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine Studie mit adäquater Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Studie wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Die der Zeitschriftenpublikation zu entnehmende Operationalisierung und Ergebnisse der Zielkriterien, liefern keinen Hinweis auf das Vorliegen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht erkennbar..

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Veränderung der gesamten „on“-Zeit**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der gesamten „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung des Anteils der „on“-Zeit****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---



**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Anteils der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Veränderung der „off“-Zeit****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der „off“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score)****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS Teil I Score) wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorik (UPDRS Teil III Score) während der „on“-Zeit wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III)****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse im indirekten Vergleich erfolgte nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wurde allerdings zusätzlich durchgeführt.

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UPDRS Gesamtscore (Teil I bis III) wird als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Jedoch erfolgte die Analyse im indirekten Vergleich nicht auf Basis der ITT-Population, sondern auf Basis der Completer-Population. Allerdings wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse mit der ITT-Population durchgeführt. Ansonsten liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abdominale Schmerzen****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abdominale Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Diarrhoe****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diarrhoe wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Übelkeit**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Übelkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Obstipation**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Obstipation wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Depression**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depression wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Halluzinationen**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Halluzinationen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Dyskinesie**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dyskinesie wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Schwindel**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. 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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwindel wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Verschlechterung der Parkinson Symptome****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verschlechterung der Parkinson Symptome wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Stürze****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stürze wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Müdigkeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Müdigkeit wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Abnormale Urinanalyse****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abnormale Urinanalyse wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde während der gesamten Studiendauer mit doppelter Verblindung durchgeführt. Im indirekten Vergleich erfolgte die Analyse in auf Basis der ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---