

IQWiG-Berichte – Nr. 409

Brivaracetam (Epilepsie) –

Addendum zum Auftrag A16-08

Addendum

Auftrag: A16-38
Version: 1.0
Stand: 13.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brivaracetam (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A16-08

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-38

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp

Schlagwörter: Brivaracetam, Epilepsie – Partielle, Anfälle, Nutzenbewertung

Keywords: Brivaracetam, Epilepsy – Partial, Seizures, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studienpool	2
2.2 Ergebnissicherheit.....	13
2.3 Ergebnisse	14
2.4 Positive und negative Effekte	27
3 Literatur	29
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	6
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – Brivaracetam vs. Lacosamid	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – Brivaracetam vs. Lacosamid	12
Tabelle 6: Basistherapien in den Gesamtpopulationen der Studien (% aller Patienten, ≥ 3 %) – Brivaracetam vs. Lacosamid	13
Tabelle 7: Ergebnisse zu Morbidität (50 %-Responder-Rate, Anfallsfreiheit) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid.....	15
Tabelle 8: Ergebnisse zu Morbidität (Anfallsfrequenz) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	16
Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	17
Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	20
Tabelle 11: Positive und negative Effekte für Brivaracetam im indirekten Vergleich zu Lacosamid	28
Tabelle 12: Studie N01254, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	30
Tabelle 13: Studie N01254, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	32
Tabelle 14: Studie N01254, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	34
Tabelle 15: Studie EP0008, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	36
Tabelle 16: Studie EP0008, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	37
Tabelle 17: Studie EP0008, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	38
Tabelle 18: Studie SP755, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	40
Tabelle 19: Studie SP755, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid..	42
Tabelle 20: Studie SP755, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptic drug (Antikonvulsivum)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLIE-31	Quality of Life in Epilepsy Inventory-31
QOLIE-31-P	Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-31
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 20.06.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-08 (Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Brivaracetam kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche zu Brivaracetam gegenüber Lacosamid, Eslicarbazepin und der gemeinsamen Analyse der Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin nicht verwertbar waren [1]. Zum einen waren nicht alle Studien mit Brivaracetam für die Nutzenbewertung relevant, zum anderen waren die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für die indirekten Vergleiche nicht ausreichend ähnlich. Darüber hinaus hatte der pU im ursprünglichen Dossier nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt. Diese Feststellung war unabhängig von der Frage, ob die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche überhaupt für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (einer patientenindividuellen Therapie, siehe Dossierbewertung A16-08) geeignet waren. Mit der schriftlichen Stellungnahme [2] reichte der pU erneute indirekte Vergleich mit jeweils angepasstem Studienpool ein. Diese umfassten zudem zuvor fehlende Endpunkte (Anfallsfrequenz und spezifische unerwünschte Ereignisse).

Um über den Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Bewertet werden soll der indirekte Vergleich der Brivaracetam-Studie N01254 mit den für diesen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit Lacosamid.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Studienpool

Die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich von Brivaracetam (Studie N01254) vs. Lacosamid wurde anhand der vom pU im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten geprüft. Die in der Dossierbewertung A16-08 begründete Einschätzung, dass von den vorgelegten Studien mit Lacosamid lediglich die Studien EP0008 und SP755 eine Ähnlichkeit zur Brivaracetam-Studie N01254 aufweisen, wurde durch die vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente nicht infrage gestellt.

In die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurden daher auf der Seite von Brivaracetam die Studie N01254 und auf der Seite von Lacosamid die Studien EP0008 und SP755 (hier jeweils die Studienarme mit 400 mg Lacosamid täglich). Brückenkomparator ist die Basistherapie + Placebo.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie mit Brivaracetam			
N01254	ja	ja	nein
Studien mit Lacosamid			
EP0008	nein	ja	nein
SP755	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Studiencharakteristika / Population

Das Studiendesign und die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Interventionen der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Brivaracetam						
N01254	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten (≥ 16–70 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit fokaler oder generalisierter Epilepsie ▪ Patienten mit fokaler Epilepsie: mind. 2 fokale Anfälle pro Monat 3 Monate vor Baseline und mind. 4 fokale Anfälle während Baselinephase, mit oder ohne sekundäre Generalisierung ▪ Behandlung mit 1 bis 3 AED in stabiler Dosierung, mit oder ohne VNS, ab mind. 1 Monat vor der Baselinephase 	BRV 20–150 mg (N = 359) Placebo (N = 121) Davon relevante Teilpopulation ^b : BRV 20-150 mg (n = 323) Placebo (n = 108)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baselinephase: 4 Wochen Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisfindungsphase: 8 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 8 Wochen anschließend entweder Abtitration bis zu 3 Wochen sowie 2 Wochen dosisfreie Phase, oder Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudien 	74 Zentren in Belgien, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Norwegen, Österreich, Russland, Schweden, Singapur, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine 10/2007–12/2008	primär: Frequenz fokaler Anfälle pro Woche während der 16-wöchigen Behandlungsphase (Dosisfindungsphase + Erhaltungsphase) sekundär: Anfallsfreiheit, 50 %-Responder-Rate, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Lacosamid						
EP0008	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten (16–70 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung seit ≥ 2 Jahren vor Therapiebeginn trotz Vortherapie mit mind. 2 AED ▪ im Durchschnitt mit mind. 4 fokalen Anfällen pro 28 Tage mit einer anfallsfreien Phase nicht länger als 21 Tage innerhalb 8 Wochen vor der Baselinephase ▪ Behandlung mit mind. 1, aber nicht mehr als 3 AED in stabiler Dosierung, mit oder ohne zusätzliche VNS, ab ≥ 4 Wochen vor der Baselinephase 	LCM 200 mg (N = 183) ^c LCM 400 mg (N = 181) Placebo (N = 184)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baselinephase: 8 Wochen ▪ Behandlungsphase: 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 12 Wochen anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder 2 Wochen Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie	72 Zentren in China und Japan 09/2012–08/2014	primär: Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 28 Tage von Baseline- zu Erhaltungsphase sekundär: Anfallsfreiheit, 50 %-Responder-Rate, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SP755	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten (16–70 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung seit ≥ 2 Jahren vor Therapiebeginn trotz Vortherapie mit mind. 2 AED ▪ im Durchschnitt mit mind. 4 fokalen Anfällen pro 28 Tage mit einer anfallsfreien Phase nicht länger als 21 Tage innerhalb 8 Wochen vor der Baselinephase ▪ Behandlung mit mind. 1, aber nicht mehr als 3 AED in stabiler Dosierung, mit oder ohne zusätzliche VNS, ab ≥ 4 Wochen vor der Baselinephase 	LCM 200 mg (N = 163) ^c LCM 400 mg (N = 159) Placebo (N = 163)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baselinephase: 8 Wochen ▪ Behandlungsphase ▪ Aufitrationsphase: 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: 12 Wochen anschließend entweder Abtitration über 2 Wochen oder 2 Wochen Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie	75 Zentren in Deutschland, Finnland, Frankreich, Kroatien, Litauen, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich 06/2004–01/2006	primär ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa: Responder-Rate bei fokalen Anfällen von ≥ 50 % von Baseline zu Erhaltungsphase ▪ FDA: Änderung der Anfallsfrequenz pro 28 Tage von Baseline zu Erhaltungsphase sekundär: Anfallsfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier. b: Relevante Teilpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, mit und ohne sekundäre Generalisierung c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt d: „Die Änderung bzw. Reduktion der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase“ wurde in Europa als primärer Endpunkt und von der FDA als sekundärer Endpunkt definiert; der Endpunkt „Responder-Rate bei fokalen Anfällen von ≥ 50 % von Baseline zu Erhaltungsphase“ wurde von der FDA als primärer Endpunkt und für Europa als sekundärer Endpunkt von der FDA definiert. AED: Antikonvulsivum; BRV: Brivaracetam; FDA: Food and Drug Administration; LCM: Lacosamid; mind.: mindestens; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VNS: Vagusnervstimulation; vs.: versus						

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
<p>Studie mit Brivaracetam</p> <p>N01254^a BRV 20 bis 150 mg/Tag, oral (morgens und abends, aufgeteilt in zwei gleichhohe Dosierungen)</p> <p>Behandlungsphase über 16 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisfindungsphase über 8 Wochen Anfangsdosis 20 mg/Tag, danach alle 2 Wochen im Ermessen des Prüfarztes schrittweise Erhöhung der Dosis zunächst auf 50 mg/Tag, danach um weitere 50 mg/Tag bis max. 150 mg/Tag^b ▪ Erhaltungsphase Für 8 Wochen 20 mg/Tag, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag oder 150 mg/Tag <p>anschließend Abtrationsphase</p> <p>von 20 mg/Tag: Woche 1-3 Placebo für BRV</p> <p>von 50 mg/Tag: Woche 1: 20 mg/Tag, Woche 2-3: Placebo für BRV</p> <p>von 100 mg/Tag: Woche 1: 50 mg/Tag, Woche 2: 20 mg/Tag, Woche 3: Placebo für BRV</p> <p>von 150 mg/Tag: Woche 1: 100 mg/Tag, Woche 2: 50 mg/Tag, Woche 3: 20 mg/Tag</p> <p>und 2 Wochen dosisfreie Phase oder Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie</p>	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 3 AED in stabiler Dosierung mit oder ohne VNS ab ≥ 4 Wochen (Phenobarbital und Primidon mind. 3 Monate) vor der Baselinephase: Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Ethosuximid, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Primidon, Tiagabin, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid. ▪ VNS war erlaubt und wurde nicht als AED gewertet. VNS musste ≥ 9 Monate vor Studieneinschluss platziert sein. ▪ Benzodiazepine waren erlaubt, wenn sie nicht mehr als eine Woche verabreicht wurden, ansonsten wurden sie als begleitende AED betrachtet. <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gleichzeitige oder bis 18 Monate zurückliegende Behandlung mit Felbamat ▪ Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin ▪ Substanzen mit ZNS-Effekt, außer in stabiler Dosierung ab mind. 1 Monat vor der Baselinephase ▪ Substanzen mit Einfluss auf den Metabolismus von BRV (CYP2C oder CYP3A Induktoren / Inhibitoren), außer in stabiler Dosierung ab mind. 1 Monat vor der Baselinephase

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
Studien mit Lacosamid	
<p>EP0008^a LCM 400 mg/Tag, oral (morgens und abends, aufgeteilt in zwei gleichhohe Dosierungen)</p> <p>Behandlungsphase über 16 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftitrationsphase^c <ul style="list-style-type: none"> Woche 1: 100 mg/Tag Woche 2: 200 mg/Tag Woche 3: 300 mg/Tag Woche 4: 400 mg/Tag ▪ Erhaltungphase^d für 12 Wochen 2-mal 200 mg/Tag <p>anschließend Abtitrationsphase Woche 1-3: 200 mg/Tag oder 2 Wochen Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie</p>	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AED: mind. 1, aber nicht mehr als 3 pro Tag (oral) in stabiler Dosierung ab ≥ 4 Wochen vor der Baselinephase und über den gesamten Studienzeitraum mit oder ohne zusätzliche VNS. VNS wurde nicht als AED gewertet und musste ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss platziert sein. ▪ Anxiolytika und Hypnotika waren in stabiler und niedriger Dosierung erlaubt. <p>Notfallmedikation</p> <p>Benzodiazepine waren, außer während der 8-wöchigen Baselinephase, jeweils 1-mal während der Titrationphase sowie der Erhaltungphase erlaubt (3 Dosen über eine 24 Stunden Phase). Während der Abtitrationsphase erfolgte die Gabe nach Prüfarztentscheidung.</p> <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung (4 Wochen vor dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht orale AED (ausgenommen Benzodiazepine als Notfallmedikation), Felbamat und Vigabatrin (ab 6 Monate vor Screening) ▪ Antischizophrene Mittel ▪ Psychostimulanzien ▪ Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren ▪ Barbiturate (ausgenommen solche als begleitende krampflösende Mittel) ▪ Betäubungsmittel (ausgenommen Kurzzeitbehandlung bei Eingriffen) ▪ Kaliumbromid ▪ Natriumbromid ▪ Calciumbromid ▪ Bemegrid ▪ Pregabalin ▪ pflanzliche Medikamente, die für Epilepsie zugelassen sind ▪ ketogene Diät ▪ Gehirnoperation (innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening, ausgenommen VNS Implantation)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
SP755 ^a LCM 400 mg/Tag, oral (morgens und abends, aufgeteilt in zwei gleichhohe Dosierungen) Behandlungsphase über 16 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftitrationsphase^c Woche 1: 100 mg/Tag Woche 2: 200 mg/Tag Woche 3: 300 mg/Tag Woche 4: 400 mg/Tag ▪ Erhaltungsphase^d für 12 Wochen 2-mal 200 mg/Tag anschließend Abtitrationsphase Woche 1: 200 mg/Tag Woche 2: Placebo für LCM oder 2 Wochen Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ AED: mind. 1, aber nicht mehr als 3 pro Tag (oral) in stabiler Dosierung mit oder ohne VNS ab ≥ 4 Wochen vor der Baselinephase. VNS musste ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss platziert sein. ▪ Anxiolytika und Hypnotika waren in stabiler und niedriger Dosierung erlaubt. ▪ Amphetamine und sedierende Antihistaminika waren in stabiler Dosierung erlaubt. Notfallmedikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Benzodiazepine waren, außer während der 8 wöchigen Baselinephase, jeweils 1 mal während der Titrationphase sowie der Erhaltungsphase erlaubt (3 Dosen über eine 24 Stunden Phase). Während der Abtitrationsphase erfolgte die Gabe nach Prüfartzentscheidung. Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung (4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienzeitraums) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuroleptika ▪ Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren ▪ Barbiturate (ausgenommen als antikonvulsive Medikation) ▪ Anästhetika
a: Der Brückenkomparator Placebo wird in der Tabelle nicht dargestellt. b: Rücktitration während der Dosisfindungsphase um eine Stufe im Titrationsschema war erlaubt, die reduzierte Dosis wurde fortgeführt. c: Rücktitration am Ende der Titrationphase um eine Stufe (100 mg/Tag) war erlaubt, die reduzierte Dosis wurde in der folgenden Erhaltungsphase fortgeführt. d: Eine weitere Dosisreduktion während der Erhaltungsphase war nicht erlaubt, die Patienten mussten in diesem Fall die Studie verlassen. AED: Antikonvulsivum; BRV: Brivaracetam; CYP2C: Cytochrom P450 2C; CYP3A: Cytochrom P450 3A; LCM: Lacosamid; mind.: mindestens; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VNS: Vagusnervstimulation; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem	

Studie N01254

Die Studie N01254 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Zulassung von Brivaracetam. Die Studie hatte 2 Behandlungsarme: Brivaracetam in einer patientenindividuellen Dosierung von 20 mg/Tag bis 150 mg/Tag sowie Placebo. Brivaracetam und Placebo wurden dabei zusätzlich zu einer bestehenden, stabilen Basistherapie aus 1 bis 3 Antikonvulsiva (antiepileptic drug; AED) gegeben. Die Studie wurde in Westeuropa, Osteuropa und Asien durchgeführt.

In die Studie wurden Patienten mit lokalisationsbezogener oder generalisierter Epilepsie im Alter zwischen 16 und 70 Jahren eingeschlossen. Relevant für die vorliegende

Nutzenbewertung ist die Population der Patienten mit lokalisationsbezogener Epilepsie. Diese umfasste 431 der 480 eingeschlossenen Patienten (90 %). Die Patienten sollten in den 3 Monaten vor Studienbeginn mindestens 2 fokale Anfälle pro Monat gehabt haben und in den 4 Wochen der Baselinephase mindestens 4 fokale Anfälle, jeweils mit oder ohne sekundäre Generalisierung der Anfälle.

Die Patienten wurden zum Ende einer 4-wöchigen Baselinephase im Verhältnis 3:1 in die 2 Behandlungsarme randomisiert, 323 Patienten in den Brivaracetam-Arm und 108 Patienten in den Placebo-Arm. Stratifizierungsfaktoren waren der Epilepsie-Typ (lokalisationsbezogen / generalisiert), Region und Begleitbehandlung zu Studienbeginn mit Levetiracetam. Der Anteil der Patienten mit Levetiracetam als Basistherapie war auf 20 % begrenzt.

Nach der Randomisierung wurde in einer 8-wöchigen Titrationsphase im Brivaracetam-Arm die Startdosis von 20 mg/Tag schrittweise patientenindividuell erhöht. Danach sollte die erreichte Dosis für weitere 8 Wochen stabil bleiben (Erhaltungsphase). Die Startdosis von 20 mg/Tag ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die empfohlene Anfangsdosis laut Zulassung 50 mg/Tag beträgt [3]. Zum Ende der Studie schloss sich eine Abtitrationsphase oder ein Übergang in eine offene, einarmige Verlängerungsstudie an.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Frequenz fokaler Anfälle pro Woche während der 16 Wochen Behandlungsphase (Titration + Erhaltung). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Anfallsfreiheit, 50 %-Responder-Rate, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31; QOLIE-31P) und unerwünschte Ereignisse (UE).

Studie EP0008

Die Studie EP0008 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die in China und Japan durchgeführt wurde. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: Lacosamid in den Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie Placebo. Lacosamid und Placebo wurden dabei zusätzlich zu einer bestehenden, stabilen Basistherapie aus 1 bis 3 AED gegeben.

In die Studie wurden Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren eingeschlossen. Die Patienten sollten seit mindestens 2 Jahren fokale Anfälle trotz Behandlung mit mindestens 2 AED haben, im Durchschnitt 4 Anfälle pro Monat mit anfallsfreien Phasen nicht länger als 21 Tage.

Es wurden insgesamt 548 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden zum Ende einer 8-wöchigen Baselinephase im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Land (China / Japan) in die 3 Behandlungsarme randomisiert, 181 Patienten in den relevanten Lacosamid-Arm mit 400 mg/Tag und 184 Patienten in den Placebo-Arm.

Nach der Randomisierung wurde in einer 4-wöchigen Titrationsphase im Lacosamid-Arm die Dosis schrittweise bis zur vorgesehenen Dosis von 400 mg/Tag erhöht. Bei Bedarf konnte die

Dosis zum Ende der Titrationsphase um 100 mg reduziert werden. Danach sollte die erreichte Dosis für weitere 12 Wochen stabil bleiben (Erhaltungsphase). Zum Ende der Studie schloss sich eine Abtitrationsphase an oder ein Übergang in eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Frequenz fokaler Anfälle pro 28 Tage von der Baselinephase zur Erhaltungsphase. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Anfallsfreiheit, 50 %-Responder-Rate und UE.

Studie SP755

Die Studie SP755 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die in Europa und Australien durchgeführt wurde. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: Lacosamid in den Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie Placebo. Lacosamid und Placebo wurden dabei zusätzlich zu einer bestehenden, stabilen Basistherapie aus 1 bis 3 AED gegeben.

In die Studie wurden Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren eingeschlossen. Die Patienten sollten seit mindestens 2 Jahren fokale Anfälle trotz Behandlung mit mindestens 2 AED haben, im Durchschnitt 4 Anfälle pro Monat mit anfallsfreien Phasen nicht länger als 21 Tage.

Es wurden insgesamt 485 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden zum Ende einer 8-wöchigen Baselinephase im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Land, in die 3 Behandlungsarme randomisiert, 159 Patienten in den relevanten Lacosamid-Arm mit 400 mg/Tag und 163 Patienten in den Placebo-Arm.

Nach der Randomisierung wurde in einer 4-wöchigen Titrationsphase im Lacosamid-Arm die Dosis schrittweise bis zur vorgesehenen Dosis von 400 mg/Tag erhöht. Bei Bedarf konnte die Dosis zum Ende der Titrationsphase um 100 mg reduziert werden. Danach sollte die erreichte Dosis für weitere 12 Wochen stabil bleiben (Erhaltungsphase). Zum Ende der Studie schloss sich eine Abtitrationsphase an oder ein Übergang in eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Der primäre Endpunkt der Studie war für die US-amerikanische Zulassung die Änderung der Frequenz fokaler Anfälle pro 28 Tage von der Baselinephase zur Erhaltungsphase und für die europäische Zulassung die 50 %-Responder-Rate von der Baselinephase zur Erhaltungsphase. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Anfallsfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31; QOLIE-31) und UE.

Patientencharakteristika

Tabelle 4 zeigt die demographischen Charakteristika der relevanten Patientenpopulationen in den jeweils relevanten Behandlungsarmen der eingeschlossenen Studien. Tabelle 5 zeigt die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika. Tabelle 6 zeigt die Basistherapien der Studienpopulationen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie [Kaukasier / Schwarze / Asiaten / Andere] % ^a	Therapie abbruch ^b n (%)	Studien- abbruch ^c n (%)
Studie mit Brivaracetam						
N01254 ^d						
BRV 20-150 mg	323	36 (12)	49 / 51	58 / 0 / 42 / 0	33 (10,2)	33 (10,2)
Placebo	108	37 (12)	44 / 56	57 / 0 / 42 / 1 ^e	10 (9,3)	10 (9,3)
Studien mit Lacosamid						
EP0008 ^f						
LCM 400 mg	181	32 (12)	42 / 58	0 / 0 / 100 / 0	30 (16,8) ^g	31 (17,3)
Placebo	184	32 (12)	45 / 55	0 / 0 / 100 / 0	15 (8,2) ^g	17 (9,3)
SP755 ^f						
LCM 400 mg	159	38 (13)	57 / 43	99 / 0 / 1 / 0	35 (22,2) ^g	36 (22,8)
Placebo	163	39 (11)	43 / 57	99 / 0 / 1 / 0	16 (10,1) ^g	18 (11,3)
a: durch Rundung Summe > 100 % in den einzelnen Studienarmen möglich						
b: Die Anzahl Therapieabbrüche schließt die Patienten der Behandlungsphase ein, welches die Aufitrations- und Erhaltungsphase beinhaltet.						
c: Die Anzahl Studienabbrüche schließt die Patienten der gesamten Behandlungsphase, und sofern zutreffend Abtitration und Konvertierungsphase (Übergang) mit ein.						
d: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation.						
e: Als Andere zusammengefasst wurden: amerikanische Ureinwohner, Einwohner von Alaska, Hawaiianer oder Andere, Pazifikinsulaner und Mischrasen.						
f: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahlen für die FAS-Population.						
g: eigene Berechnung						
AED: Antikonvulsivum; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich;						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;						
SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus						

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie Gruppe	N	Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre] MW (SD)	Dauer der Erkrankung bei Random. [Jahre] MW (SD) Median [Min; Max]	Anzahl fokaler Anfälle pro 4 Wochen bei Baseline Median [Min; Max]
Studie mit Brivaracetam				
N01254 ^a				
BRV 20-150 mg	323	14,7 (10,3)	21,8 (12,5) 20,0 [0,9; 60,3] [Q1; Q3]: [13,0; 30,42]	8,8 [1,6; 714,4] ^b <i>1 Woche: 2,2 [0,4; 178,6]</i>
Placebo	108	14,6 (11,3)	22,1 (11,7) 21,67 [1,8; 63,0] [Q1; Q3]: [15,00; 27,00]	9,2 [3,2; 479,6] ^b <i>1 Woche: 2,3 [0,8; 119,9]</i>
Studien mit Lacosamid				
EP0008 ^c				
LCM 400 mg	181	k. A.	17,9 (11,7) 15,45 [0,4; 56,4]	10,0 [2,6; 221,0]
Placebo	184	k. A.	16,8 (11,5) 14,34 [1,2; 59,0]	10,5 [3,6; 707,6]
SP755 ^c				
LCM 400 mg	159	k. A.	22,8 (13,2) 22,3 [1,8; 61,9]	10,3 [3,1; 2415,8]
Placebo	163	k. A.	21,3 (12,3) 20,2 [2,2; 50,8]	9,9 [3,6; 220,0]
a: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation. b: Eigene Berechnung, multipliziert mit Faktor 4. c: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahlen für die FAS-Population. AED: Antikonvulsivum; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Tabelle 6: Basistherapien in den Gesamtpopulationen der Studien (% aller Patienten, ≥ 3 %) – Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie mit Brivaracetam		Studien mit Lacosamid			
N01254 ^a N = 431 (ITT)		EP0008 ^a N = 544 (FAS)		SP755 ^b N = 477 (FAS)	
Wirkstoff	n (%)	Wirkstoff	n (%)	Wirkstoff	n (%)
CBZ	208 (48,3)	CBZ	259 (47,6)	CBZ	227 (47,6)
VPA	136 (31,6)	VPA ^c	250 (46,0)	LTG	146 (30,6)
LTG	111 (25,8)	LEV	130 (23,9)	TPM	135 (28,3)
TPM	110 (25,5)	LTG	117 (21,5)	LEV	94 (19,7)
LEV	84 (19,5)	OXC	86 (15,8)	VPA ^c	81 (17,0)
OXC	58 (13,5)	TPM	83 (15,3)	OXC	75 (15,7)
PHT	48 (11,1)	CZP	61 (11,2)	CZP	53 (11,1)
CLB	52 (12,1)	PHT ^d	55 (10,1)	PHT ^d	39 (8,2)
CZP	40 (9,3)	PB	49 (9,0)	CLB	35 (7,3)
PB	35 (8,1)	CLB	23 (4,2)	GBP	32 (6,7)
PGB	29 (6,7)			PB	18 (3,8)
ZNS	26 (6,0)			Methyl-PB	18 (3,8)
Diazepam	21 (4,9)			PRM	17 (3,6)

a: Basistherapien der Behandlungsphase (Titration + Erhaltung)
b: Basistherapien der Behandlungsphase (Titration + Erhaltung) und Abtitration bzw Übergang in offene Verlängerungsstudie
c: eigene Berechnung: Natriumvalproat + Valproinsäure + Magnesiumvalproat + Valpromid
d: eigene Berechnung: Phenytoin + Phenytoin-Natrium
CBZ: Carbamazepin; CLB: Clobazam; CZP: Clonazepam; FAS: Full analysis set; GBP: Gabapentin; ITT: Intention to treat; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigin; OXC: Oxcarbazepin; PB: Phenobarbital; PGB: Pregabalin; PHT: Phenytoin; PRM: Primidon; TPM: Topiramat; VPA: Valproat; ZNS: Zonisamid

Die Patientencharakteristika sind innerhalb der Studien ausgewogen. Auch zwischen den Studien sind die Patientencharakteristika überwiegend vergleichbar. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Ethnie: Die Studie EP0008 wurde nur bei Asiaten, die Studie SP755 nur bei Kaukasiern und die Studie N12054 bei beiden Ethnien durchgeführt. Hinsichtlich der Basistherapien bestehen gewisse Unterschiede zwischen den Studien. Valproinsäure wurde in der Studie SP755 zu einem geringeren Anteil eingesetzt als in den beiden anderen Studien, dagegen wurde Topiramat in der Studie EP0008 zu einem geringeren Anteil eingesetzt. In allen 3 Studien aber war Carbamazepin der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff, Levetiracetam wurde in allen 3 Studien bei ca. 20 % der Patienten angewendet.

2.2 Ergebnissicherheit

Für den Vergleich von Brivaracetam mit Lacosamid liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Der vorliegende adjustierte indirekte Vergleich mit teilweise heterogenen Ergebnissen hat eine geringe Ergebnissicherheit.

2.3 Ergebnisse

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Anfallsfrequenz
 - 50 %-Responder-Rate
 - Anfallsfreiheit (ergänzend dargestellt)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien sind nur eingeschränkt vergleichbar. Grund dafür ist die unterschiedliche Dauer der einzelnen Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase). In den beiden Lacosamid-Studien sind die Studienphasen gleich lang (Titrationsphase 4 Wochen, Erhaltungsphase 12 Wochen). Die Titrationsphase der Brivaracetam-Studie ist mit 8 Wochen doppelt so lang wie die der Lacosamid-Studien, die Erhaltungsphase der Brivaracetam-Studie ist dagegen mit 8 Wochen 4 Wochen kürzer als die Erhaltungsphase der Lacosamid-Studien. Bei nicht zeitnormierten Endpunkten wie 50%-Responder-Rate, Anfallsfreiheit und UE wird daher der gesamte Behandlungszeitraum betrachtet, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten. Bei der Anfallsfrequenz hingegen werden die Ergebnisse der Erhaltungsphase herangezogen. Diese ist zum einen zeitnormiert, zum anderen stellte die Erhaltungsphase für einen Vergleich gegenüber Baseline die inhaltlich sinnvollere Bezugsgröße dar.²

² Bei der Zeitnormierung werden alle Ereignisse, die in der Erhaltungsphase aufgetreten sind, gezählt und auf einen Zeitraum normiert (z. B. bei den Lacosamid-Studien: Anzahl Ereignisse in 4 Wochen = Anzahl Ereignisse in 12 Wochen / 3). Dieser Normierung liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Anfallsraten während der Erhaltungsphase nicht wesentlich ändern. Für die vorliegende Nutzenbewertung stützen die Ergebnisse der Einzelstudien diese Normierung, da sich die Anfallsraten in den einzelnen Abschnitten der Erhaltungsphase nicht bedeutsam unterscheiden. Für die gemeinsame Analyse verschiedener Studien wären, unabhängig von der vorliegenden Nutzenbewertung, grundsätzlich Auswertungen sinnvoll, die einen festen Zeitraum (z. B. die letzten 4 Wochen der Erhaltungsphase) umfassen und damit ohne Annahme einer Ähnlichkeit über die Erhaltungsphase verwertbar wären.

Tabelle 7 bis Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum indirekten Vergleich von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit dem Brückenkomparator Placebo (jeweils plus Basistherapie) zusammen. Die Daten des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 7: Ergebnisse zu Morbidität (50 %-Responder-Rate, Anfallsfreiheit) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
50 %-Responder-Rate ^a					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^b	323	98 (30,3)	108	18 (16,7)	1,82 [1,16; 2,86]; 0,008 ^c
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008 ^d	179	82 (45,8)	183	28 (15,3)	2,99 [2,06; 4,36]; < 0,001 ^c
SP755 ^d	158	61 (38,6)	159	33 (20,8)	1,86 [1,30; 2,67]; < 0,001 ^c
Gesamt	Heterogenität: I ² = 68,8 %, p = 0,073				
Adjustierter indirekter Vergleich^e:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
N01254 und EP0008:					0,61 [0,34; 1,10]; 0,098
N01254 und SP755:					0,98 [0,55; 1,75]; 0,942
Anfallsfreiheit					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^b					
Erhaltung (8 W.)	323	21 (6,5)	108	0 (0)	14,47 [0,88; 236,81]; 0,061
Behandlung ^a (16 W.)	323	5 (1,5)	108	0 (0)	3,70 [0,21; 66,38]; 0,221 ^c
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008 ^d					
Erhaltung (12 W.)	179	8 (5,4)	183	0 (0)	17,38 [1,01; 298,85]; 0,049
Behandlung ^a (16 W.)	keine Daten verfügbar				
SP755 ^d					
Erhaltung (12 W.)	158	3 (1,9)	159	3 (1,9)	1,01 [0,21; 4,91]; 0,994
Behandlung ^a (16 W.)	keine Daten verfügbar				
Gesamt Erhaltung	Heterogenität: I ² = 71,3 %, p = 0,062				
a: Daten der Behandlungsphase (Titration + Erhaltung)					
b: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation.					
c: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [4])					
d: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahlen für die FAS-Population.					
e: eigene Berechnung, adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
FAS: Full analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis;					
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; vs.: versus;					
W: Wochen					

Tabelle 8: Ergebnisse zu Morbidität (Anfallsfrequenz) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Endpunkt- kategorie	Brivaracetam bzw. Lacosamid			Placebo			Gruppenunterschied
	Endpunkt Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-Means ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Morbidität							
Anfallsfrequenz ^c							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^d	323	1,38 (0,73)	Pro 1 Woche: 1,171 (0,035) Pro 28 Tage: 4,68 (2,52 ^e) ^f	108	1,37 (0,74)	Pro 1 Woche: 1,201 (0,053) Pro 28 Tage: 4,8 (2,2 ^e) ^f	-0,03 [-0,15; 0,09]; k. A. Analyse 1 ^g : -0,12 [-0,62; 0,38]; k. A. Analyse 2 ^g : -0,12 [-0,27; 0,03]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg							
EP0008	179	20,70 (28,06)	Pro 28 Tage: 2,016 (k. A.)	183	26,71 (57,90)	Pro 28 Tage: 2,520 (k. A.)	-0,50 [-0,64; -0,37]; k. A.
SP755	158	42,0 (203,39)	Pro 28 Tage: 2,255 (k. A.)	159	21,8 (31,18)	Pro 28 Tage: 2,418 (k. A.)	-0,16 [-0,32; -0,01]; k. A.
Gesamt						Heterogenität: I ² = 90,3%; p = 0,001	
Adjustierter indirekter Vergleich^h:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							
Analyse 1^g:							
N01254 und EP0008:							0,39 [-0,13; 0,90]; 0,146
N01254 und SP755:							0,04 [-0,48; 0,57]; 0,872
Analyse 2^g:							
N01254 und EP0008:							0,39 [0,18; 0,59]; < 0,001
N01254 und SP755:							0,04 [-0,17; 0,26]; 0,695
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Auswertung der FAS-Population, log-transformierte Anfallsfrequenz, ANCOVA							
c: Daten der Erhaltungsphase: N01245: 8 Wochen, EP0008 und SP755: jeweils 12 Wochen							
d: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation.							
e: SD							
f: Analyse 1: Multiplikation von LS-Mean und SE der Behandlungsgruppen mit 4; eigene Berechnung							
g: Analyse 2: Multiplikation von MW mit 4, SE abgeschätzt durch mittleren SE (= 0,075) der Effektschätzer der Lacosamid-Studien EP0008 (0,07) und SP755 (0,08); eigene Berechnung							
h: eigene Berechnung, adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5]							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe;							
KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least-Squares-Means; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert;							
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;							
SE: Standardfehler; vs.: versus							

Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid			Placebo			Gruppenunterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
QOLIE-31 Gesamtscore							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	284	55,9 (15)	4,2 (13,7)	98	54,4 (13,8)	3 (12,6)	0,09 [-0,14; 0,32]; 0,447
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	54,3 (14,6)	2,5 (13,3)	152	57,5 (15,5)	1,7 (11,3)	0,06 [-0,16; 0,29]; 0,576
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							
							-0,02 [-0,35; 0,30]; k. A.
QOLIE-31 Kognitive Funktion							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	290	57,6 (23)	5,5 (18,6)	99	56,1 (23,1)	2,3 (19,9)	0,17 [-0,06; 0,40]; 0,148
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	54,2 (21,2)	3,1 (16,6)	152	57,9 (22)	1,6 (16,5)	0,09 [-0,14; 0,32]; 0,436
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							
							-0,08 [-0,40; 0,24]; k. A.
QOLIE-31 Emotionales Wohlergehen							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	287	60,3 (17,9)	2,8 (18,1)	99	58,7 (18)	2 (19,3)	0,04 [-0,19; 0,27]; 0,710
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	58 (16,4)	1,7 (16)	152	61,8 (16,4)	2 (14)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,863
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							
							-0,06 [-0,39; 0,26]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid			Placebo			Gruppenunterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	
QOLIE-31 Alltägliche Aktivitäten / Soziale Funktion							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	290	58,1 (21,8)	2,7 (23,5)	99	54,5 (21,2)	5,6 (21,9)	-0,13 [-0,35, 0,10]; 0,282
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	54,5 (24,3)	1,1 (21,5)	152	56,9 (23,2)	1,3 (20)	-0,01 [-0,24; 0,22]; 0,934
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							0,12 [-0,21; 0,44]; k. A.
QOLIE-31 Energie / Erschöpfung							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	286	50,1 (19,7)	3,3 (19,1)	99	49,2 (17,3)	3 (18)	0,02 [-0,21; 0,24]; 0,892
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	51,7 (17)	2,4 (16,9)	152	56,3 (18,8)	0,4 (16,2)	0,12 [-0,11; 0,35]; 0,299
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							0,10 [-0,22; 0,43]; k. A.
QOLIE-31 Anfallsbezogene Sorgen und Ängste							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	291	43,1 (25,7)	10,3 (22)	99	47,1 (28)	4,7 (23,2)	0,25 [0,02; 0,48]; 0,032
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	48,4 (24,9)	6,4 (22,4)	152	50,6 (28,1)	3,4 (19,3)	0,14 [-0,08; 0,37]; 0,217
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							-0,11 [-0,43; 0,22]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid			Placebo			Gruppenunterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	
QOLIE-31 Effekte der Medikation							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	290	59,2 (25,5)	-0,2 (25,8)	99	58,3 (24,8)	2,8 (27,2)	-0,11 [-0,34; 0,11]; 0,326
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	55,9 (28,7)	-1 (24,5)	152	54,7 (29)	3,3 (26,6)	-0,17 [-0,40; 0,06]; 0,149
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							-0,05 [-0,38; 0,27]; k. A.
QOLIE-31 Allg. gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	291	55 (17)	4,1 (19,2)	98	55,6 (17,8)	-0,5 (17,4)	0,24 [0,02; 0,47]; 0,037
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	55,7 (16,3)	3,3 (17,6)	153	58,9 (15,9)	2,3 (16,8)	0,06 [-0,17; 0,28]; 0,616
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							-0,19 [-0,51; 0,14]; k. A.
QOLIE-31 Gesundheitsstatus							
Studie mit Brivaracetam							
N01254 ^c	289	53,7 (21,2)	6,2 (22)	99	52,8 (18,5)	3,7 (18,8)	0,12 [-0,11; 0,35]; 0,313
Studie mit Lacosamid 400 mg							
SP755	146	51,5 (19,1)	3,9 (19)	153	56,7 (19,7)	2,6 (17,8)	0,07 [-0,16; 0,30]; 0,543
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg							-0,05 [-0,37; 0,27]; k. A.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Bezogen auf die Änderung ab Studienbeginn bis zur letzten Visite der Erhaltungsphase für Patienten mit ausreichend ausgefülltem Fragebogen.							
c: Studienpopulation mit Stratifizierungsfaktor: fokale Anfälle							
d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5]							
KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QOLIE: Quality of Life in Epilepsy Inventory, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
Mortalität					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	1 (0,3)	108	0 (0)	1,01 [0,04; 24,52]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	0 (0)	184	0 (0)	n. b.
SP755	159	0 (0)	163	0 (0)	n. b.
Gesamt					
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
n. b.					
Nebenwirkungen^c					
UE (ergänzend dargestellt)					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	211 (65,3)	108	69 (63,9)	–
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	143 (79,4)	184	128 (69,6)	–
SP755	159	109 (68,6)	163	87 (53,4)	–
Gesamt					
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
SUE					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	15 (4,6)	108	9 (8,3)	0,56 [0,25; 1,24]; 0,151
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	9 (5,0)	184	3 (1,6)	3,07 [0,84; 11,14]; 0,089
SP755	159	15 (9,4)	163	6 (3,7)	2,56 [1,02; 6,44]; 0,045
Gesamt					
2,72 [1,29; 5,76]; k. A.					
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
0,20 [0,07; 0,61]; k. A.					

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UE					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	21 (6,5)	108	6 (5,6)	1,17 [0,49; 2,82]; 0,726
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	28 (15,6)	184	12 (6,5)	2,39 [1,25; 4,54]; 0,008
SP755	159	24 (15,1)	163	8 (4,9)	3,08 [1,42; 6,64]; 0,004
Gesamt					2,65 [1,62; 4,34]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
					0,44 [0,16; 1,21]; k. A.
Ermüdung (PT)					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	27 (8,4)	108	4 (3,7)	2,26 [0,81; 6,30]; 0,120
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	0 (0)	184	0 (0)	n. b.
SP755	159	10 (6,3)	163	6 (3,7)	1,71 [0,64; 4,59]; 0,288
Gesamt					1,71 [0,64; 4,59]; 0,288
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
					1,32 [0,32; 5,49]; k. A.
Schwindel (PT)					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	28 (8,7)	108	7 (6,5)	1,34 [0,60; 2,97]; 0,476
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	64 (35,6)	184	17 (9,2)	3,85 [2,35; 6,31]; < 0,001
SP755	159	25 (15,7)	163	8 (4,9)	3,20 [1,49; 6,89]; 0,003
Gesamt					3,65 [2,41; 5,52]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
					0,37 [0,15; 0,90]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) ^d					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	61 (18,9 ^e)	108	15 (13,9 ^e)	1,36 [0,81; 2,29]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	13 (7,2)	184	12 (6,5)	1,11 [0,52; 2,36]; k. A.
SP755	159	22 (13,8)	163	12 (7,4)	1,88 [0,96; 3,67]; k. A.
Gesamt					1,49 [0,89; 2,49]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
0,91 [0,44; 1,90]; k. A.					
Augenerkrankungen (SOC) ^f					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	19 (5,9 ^e)	108	8 (7,4 ^e)	0,79 [0,36; 1,76]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	25 (13,9)	184	7 (3,8)	3,65 [1,62; 8,23]; k. A.
SP755	159	23 (14,5)	163	7 (4,3)	3,37 [1,49; 7,63]; k. A.
Gesamt					3,51 [1,97; 6,24]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
0,23 [0,08; 0,61]; k. A.					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) ^g					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	6 (1,9 ^e)	108	8 (7,4 ^e)	0,25 [0,09; 0,71]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	12 (6,7)	184	9 (4,9)	1,36 [0,59; 3,16]; k. A.
SP755	159	9 (5,7)	163	7 (4,3)	1,32 [0,50; 3,45]; k. A.
Gesamt					1,34 [0,71; 2,53]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
0,19 [0,06; 0,63]; k. A.					

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) ^b					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	64 (19,8 ^e)	108	24 (22,2 ^e)	0,89 [0,59; 1,35]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	42 (23,3)	184	31 (16,8)	1,38 [0,91; 2,10] ^e ; k. A.
SP755	159	26 (16,4)	163	15 (9,2)	1,78 [0,98; 3,23]; k. A.
Gesamt					1,50 [1,07; 2,11]; 0,019 ^e
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
					0,59 [0,35; 1,02]; 0,057 ^e
Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ⁱ					
Studie mit Brivaracetam					
N01254 ^a	323	28 (8,7 ^e)	108	12 (11,1 ^e)	0,78 [0,41; 1,48]; k. A.
Studien mit Lacosamid 400 mg					
EP0008	180	14 (7,8)	184	8 (4,3)	1,79 [0,77; 4,16]; k. A.
SP755	159	11 (6,9)	163	10 (6,1)	1,13 [0,49; 2,58]; k. A.
Gesamt					1,41 [0,78; 2,55]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brivaracetam vs. Lacosamid 400 mg					
					0,55 [0,23; 1,32]; k. A.
a: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation mit Stratifizierungsfaktor: fokale Anfälle; Klassifizierung der UE nach MedDRA					
b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
c: Daten der Behandlungsphase (Titration + Erhaltung)					
d: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sind hauptsächlich durch die folgenden Ereignisse (PT) bedingt: Ermüdung, Fieber					
e: eigene Berechnung					
f: Augenerkrankungen sind hauptsächlich durch die folgenden Ereignisse (PT) bedingt: Doppeltsehen und verschwommen Sehen					
g: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sind hauptsächlich durch die folgenden Ereignisse (PT) bedingt: Husten, Schmerzen im Oropharynx					
h: Gastrointestinale Erkrankungen sind hauptsächlich durch die folgenden Ereignisse (PT) bedingt: Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen					
i: Psychiatrische Erkrankungen sind keinem PT hauptsächlich zuzuordnen.					
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein Unterschied zwischen Brivaracetam und Lacosamid. Lediglich in der Studie N01254 war 1 Patient verstorben.

Morbidität

Zur Beurteilung der Morbidität wurden 3 Endpunkte herangezogen (Anfallsfrequenz, 50 %-Responder-Rate, Anfallsfreiheit), die jeweils unterschiedliche Operationalisierungen derselben Datenerhebung darstellen. Nachfolgend werden daher die Ergebnisse zu diesen 3 Operationalisierungen zunächst einzeln beschrieben und dann gemeinsam interpretiert.

Anfallsfrequenz

Vorgehen zur Angleichung der Zeitnormierung

Die Anfallsfrequenz ist in allen Studien operationalisiert als Anzahl Ereignisse pro Zeitraum. Im Rahmen der statistischen Analyse wird die Anfallsfrequenz zunächst einer logarithmischen Transformation unterzogen und dann mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert nach Baseline-Wert und weiteren relevanten Faktoren ausgewertet. Die berichteten Analysen der Anfallsfrequenz in den Studien basieren auf teilweise unterschiedlich langen Zeiträumen (Studie N01254: 7 Tage, Studien EP0008, SP755: 28 Tage). Für eine gemeinsame Analyse der Studien im Rahmen eines direkten oder indirekten Vergleichs sind Auswertungen bzgl. eines einheitlichen Zeitraums in allen Studien erforderlich. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU daher eine Angleichung der Daten vorgenommen, indem er die logarithmisch transformierten Ergebnisse der ANCOVA der Studie N01254 mit einem Faktor 4 multipliziert hat. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht adäquat, da eine Multiplikation mit 4 vor der logarithmischen Transformation erfolgen muss, damit die resultierenden Schätzungen korrekt sind. Um die Auswirkung der fehlerhaften Varianzschätzung auf den indirekten Vergleich einzuschätzen, wurde daher eine eigene Analyse (Analyse 2) vorgenommen, in der für die Studie N01254 die Varianz der Lacosamid-Studien angenommen wurde.

Ergebnisse

In der Studie N01254 zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil oder Nachteil von Brivaracetam gegenüber Placebo. In den beiden Lacosamid-Studien zeigte sich dem gegenüber jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lacosamid gegenüber Placebo, wobei der Effekt in der Studie EP008 auffällig größer war als in der Studie SP755. Da die beiden Studien mit Lacosamid heterogene Ergebnisse aufweisen, wird der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegenüber Lacosamid separat für beide Lacosamid-Studien durchgeführt.

In der Analyse gemäß dem Vorgehen des pU (Analyse 1, Multiplikation von Least-Squares-Means und Standardfehler [SE] der Behandlungsgruppen mit 4) zeigte sich in beiden adjustierten indirekten Vergleichen kein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil oder

Nachteil von Brivaracetam. Wie oben beschrieben ist diese Analyse wegen fehlerhafter Varianzschätzung nicht verwertbar.

In der Analyse mit angenommener Varianz (Analyse 2, Multiplikation des Mittelwertes mit 4, SE abgeschätzt durch mittleren SE der Effektschätzer der Lacosamid-Studien) zeigte sich im Vergleich der Studien N01254 und SP755 ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil oder Nachteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid. Im Vergleich der Studien N01254 und EP0008 hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

50 %-Responder-Rate

In allen 3 Studien zeigte sich für den Endpunkt 50 %-Responder-Rate jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Brivaracetam bzw. Lacosamid gegenüber Placebo, wobei der Effekt in der Lacosamid-Studie EP008 auffällig größer war als in den beiden anderen Studien. Da die beiden Studien mit Lacosamid, EP0008 und SP755, für den Endpunkt 50 %-Responder-Rate heterogene Ergebnisse aufweisen, wird der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegenüber Lacosamid separat für beide Lacosamid-Studien durchgeführt.

Für den Endpunkt 50 %-Responder-Rate zeigten beide indirekte Vergleiche keinen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil oder Nachteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Anfallsfreiheit

Die Ergebnisse zur Anfallsfreiheit sind wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiträume nur eingeschränkt interpretierbar: Während für die Studie N01254 Daten für die gesamte Behandlungsphase vorlagen, lagen für die Lacosamid-Studien nur Daten zur Erhaltungsphase vor. Es wurde daher kein indirekter Vergleich zwischen den Studien durchgeführt. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich allerdings kein Anzeichen für einen bedeutsamen Unterschied zwischen Brivaracetam und Lacosamid, wobei sich auch beim Endpunkt Anfallsfreiheit eine Heterogenität zwischen den beiden Lacosamid-Studien zeigte.

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Bei allen 3 Endpunkten zur Morbidität zeigt sich eine Heterogenität zwischen den beiden Lacosamid-Studien, und der Effekt ist jeweils in der Studie EP008 größer als in der Studie SP755. Der Vergleich mit der Studie EP008 zeigt bei der Anfallsfrequenz einen Nachteil von Brivaracetam. Bei der 50 %-Responder-Rate zeigte sich korrespondierend ein auffälliger numerischer Unterschied zuungunsten von Brivaracetam, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Der Vergleich mit der Studie SP755 zeigt jeweils keinen auffälligen Unterschied zwischen Brivaracetam und Lacosamid.

Diese Heterogenität lässt sich nicht eindeutig erklären. Die Studie EP0008 wurde im Gegensatz zur Studie SP755 zwar ausschließlich an asiatischen Patienten durchgeführt. Der Einfluss der Ethnie auf die Wirksamkeit ist aber fraglich, da die Brivaracetam-Studie N01254

sowohl bei Kaukasiern als auch Asiaten durchgeführt wurde und die Ethnie dort keinen Effektmofikator darstellte. Auch die zuvor beschriebenen Unterschiede in der Basistherapie könnten für die Heterogenität verantwortlich sein, wobei sich für beide Lacosamid-Studien bei einzelnen Wirkstoffen Abweichungen von der Brivaracetam-Studie zeigten.

Insgesamt ergibt sich aus der Zusammenschau der Daten zur Morbidität kein Nachweis eines Nachteils von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, allerdings stellen sie infrage, dass Brivaracetam mindestens gleich wirksam ist wie Lacosamid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie N01254 anhand des QOLIE-31-P erhoben, in der Studie SP755 anhand der Vorgängerversion QOLIE-31. Die Unterschiede zwischen den beiden Versionen kommen in der Auswertung nicht zum Tragen, da der QOLIE-31-P in der Studie N01254 ausgewertet wurde wie der QOLIE-31.

Es zeigten sich weder bei den Einzelstudien noch im indirekten Vergleich für den Gesamtscore des QOLIE-31 oder für die einzelnen Skalen statistisch signifikante Effekte. Insgesamt ergibt sich damit weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Nebenwirkungen

SUE

In der Studie N01254 traten unter Brivaracetam weniger SUE auf als unter Placebo (jeweils in Kombination mit einer Basistherapie). Dem gegenüber zeigte die Meta-Analyse der Lacosamid-Studien, dass SUE häufiger unter Lacosamid auftraten als unter Placebo (jeweils in Kombination mit einer Basistherapie).

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Abbruch wegen UE

In der Studie N01254 traten unter Brivaracetam Abbrüche wegen UE nicht häufiger auf als unter Placebo (jeweils in Kombination mit einer Basistherapie). Dem gegenüber zeigte die Meta-Analyse der Lacosamid-Studien, dass Abbrüche wegen UE häufiger unter Lacosamid auftraten als unter Placebo (jeweils in Kombination mit einer Basistherapie).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil oder Nachteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Spezifische UE

Für die betrachteten spezifischen UE zeigte sich in der Brivaracetam-Studie jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil oder Nachteil von Brivaracetam. Dem

gegenüber zeigte sich in der Meta-Analyse der Lacosamid-Studien bei einzelnen UE ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Lacosamid.

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brivaracetam gegenüber Lacosamid für das UE Schwindel sowie für die System Organ Class (SOC) Augenerkrankungen (hauptsächlich bedingt durch die UE Doppelsehen und verschwommen Sehen) und die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (hauptsächlich bedingt durch die UE Husten und Schmerzen im Oropharynx).

Abweichend von den Analysen des pU zeigte sich für die SOC Gastrointestinale Erkrankungen kein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil für Brivaracetam. Es lagen hier für den Lacosamid-Arm der Studie EP0008 diskrepante Angaben des pU im Vergleich zum Studienbericht vor (44 Patienten mit Ereignis in den nachgereichten Analysen des pU gegenüber 42 Patienten mit Ereignis im Studienbericht).

2.4 Positive und negative Effekte

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt in der Übersicht die Effekte, die sich aus dem indirekten Vergleich von Brivaracetam und Lacosamid ergeben.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte für Brivaracetam im indirekten Vergleich zu Lacosamid

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE 	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UE (Schwindel, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) 	
Die vorliegenden Daten zur Morbidität stellen infrage, dass Brivaracetam mindestens gleich wirksam ist wie Lacosamid.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich ein Vorteil von Brivaracetam allein auf Basis einiger Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE sowie verschiedene spezifische UE). Die vorliegenden Daten zur Morbidität stellen allerdings infrage, dass Brivaracetam mindestens gleich wirksam ist wie Lacosamid.

In der Gesamtschau ergibt sich damit aus dem vom pU vorgelegten indirekten Vergleich kein Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Diese Schlussfolgerung ist unabhängig von der Frage, ob der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit Lacosamid überhaupt für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet waren.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 30.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Pharma U. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 391: Brivaracetam; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/218/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. UCB. Briviact Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 12.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 12: Studie N01254, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 323 ^b	Placebo N = 108 ^b
N01254		
Gesamtrate UE^c	211 (65,3)	69 (63,9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	114 (35,3)	33 (30,6)
Dizziness	28 (8,7)	7 (6,5)
Somnolence	36 (11,1)	5 (4,6)
Headache	44 (13,6)	20 (18,5)
Convulsion	16 (5,0)	3 (2,8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	64 (19,8)	24 (22,2)
Nausea	18 (5,6)	9 (8,3)
Diarrhoea	13 (4,0)	5 (4,6)
Vomiting	9 (2,8)	4 (3,7)
Abdominal pain upper	8 (2,5)	4 (3,7)
Dyspepsia	5 (1,5)	4 (3,7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	46 (14,2)	22 (20,4)
Nasopharyngitis	12 (3,7)	8 (7,4)
Upper respiratory tract infection	3 (0,9)	4 (3,7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	54 (16,7)	13 (12,0)
Fatigue	27 (8,4)	4 (3,7)
Asthenia	7 (2,2)	3 (2,8)
Pyrexia	9 (2,8)	4 (3,7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	40 (12,4)	13 (12,0)
Irritability ^d	7 (2,2)	0 (0)
Insomnia	5 (1,5)	3 (2,8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	24 (7,4)	12 (11,1)
Back pain	8 (2,5)	7 (6,5)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	26 (8,0)	10 (9,3)
Contusion	7 (2,2)	1 (0,9)
Face injury	0 (0)	3 (2,8)
Head injury	1 (0,3)	4 (3,7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	28 (8,7)	4 (3,7)
Anorexia	7 (2,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Studie N01254, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 323 ^b	Placebo N = 108 ^b
N01254		
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	6 (1,9)	8 (7,4)
Cough	1 (0,3)	3 (2,8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	19 (5,9)	6 (5,6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	18 (5,6)	5 (4,6)
EYE DISORDERS	14 (4,3)	6 (5,6)
RENAL AND URINARY DISORDERS	13 (4,0)	6 (5,6)
Red blood cells urine positive ^d	4 (1,2)	4 (3,7)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	11 (3,4)	5 (4,6)
Vertigo	7 (2,2)	3 (2,8)
<p>a: MedDRA Version 9.0; Enthält einige Modifikationen durch den pU. b: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienpopulation mit Stratifizierungsfaktor fokale Anfälle c: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase) d: Die SOC unterscheidet sich von der primären SOC zugewiesen durch MedDRA. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 13: Studie N01254, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 359 ^b	Placebo N = 121 ^b
N01254		
Gesamtrate SUE^c	19 (5,3)	9 (7,4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	3 (0,8)	4 (3,3)
Drug toxicity	1 (0,3)	0 (0)
Ankle fracture	0 (0)	1 (0,8)
Burns second degree	1 (0,3)	0 (0)
Face injury	0 (0)	1 (0,8)
Fall	0 (0)	1 (0,8)
Head Injury	0 (0)	1 (0,8)
Skin laceration	1 (0,3)	0 (0)
Spinal fracture	0 (0)	1 (0,8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	9 (2,5)	2 (1,7)
Headache	1 (0,3)	0 (0)
Tremor	0 (0)	1 (0,8)
Dizziness	1 (0,3)	0 (0)
Postictal state	1 (0,3)	0 (0)
Convulsion	7 (1,9)	1 (0,8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0 (0)	2 (1,7)
Hepatitis B	0 (0)	1 (0,8)
Pyelonephritis acute	0 (0)	1 (0,8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (0,8)	0 (0)
Chest pain	1 (0,3)	0 (0)
Drowning	1 (0,3)	0 (0)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0)
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	2 (0,6)	0 (0)
Pregnancy	2 (0,6)	0 (0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (0,3)	1 (0,8)
Depression	1 (0,3)	1 (0,8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Neutropenia	1 (0,3)	0 (0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Vertigo	1 (0,3)	0 (0)
CARDIAC DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Myocardial ischaemia	1 (0,3)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Studie N01254, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 359 ^b	Placebo N = 121 ^b
SOC^a		
PT^a		
N01254		
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0,3)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,3)	0 (0)
<p>a: MedDRA Version 9.0; Enthält einige Modifikationen durch den pU. b: Anzahl Pat. der Gesamtpopulation. Für die Studienpopulation mit Stratifizierungsfaktor fokale Anfälle, BRV 20-150 mg (N = 323) vs. Placebo (N = 108) liegen keine Ergebnisse für SUE nach SOC / PT vor, die Gesamtrate beträgt: 15 (4,6) vs. 9 (8,3) c: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 14: Studie N01254, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 359 ^b	Placebo N = 121 ^b
N01254		
Gesamtrate Abbrüche wg. UE^c	22 (6,1)	6 (5,0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	9 (2,5)	2 (1,7)
Convulsion	4 (1,1)	1 (0,8)
Headache	0 (0)	1 (0,8)
Dizziness	2 (0,6)	0 (0)
Somnolence	2 (0,6)	0 (0)
Balance disorder	1 (0,3)	0 (0)
Coordination abnormal	1 (0,3)	0 (0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	7 (1,9)	2 (1,7)
Stress	1 (0,3)	0 (0)
Memory impairment ^d	1 (0,3)	0 (0)
Irritability ^d	2 (0,6)	0 (0)
Depression	2 (0,6)	1 (0,8)
Dysphoria	0 (0)	1 (0,8)
Suicidal ideation	1 (0,3)	0 (0)
Sleep disorder	1 (0,3)	0 (0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (0,8)	2 (1,7)
Asthenia	0 (0)	1 (0,8)
Drowning	1 (0,3)	0 (0)
Fatigue	2 (0,6)	1 (0,8)
Malaise	1 (0,3)	0 (0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0 (0)	1 (0,8)
Hepatitis B	0 (0)	1 (0,8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0,3)	1 (0,8)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0,8)
Neutropenia	1 (0,3)	0 (0)
EYE DISORDERS	2 (0,6)	0 (0)
Vision blurred	2 (0,6)	0 (0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (0,6)	0 (0)
Vertigo	2 (0,6)	0 (0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (0,6)	0 (0)
Erythema multiforme	1 (0,3)	0 (0)
Urticaria	1 (0,3)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Studie N01254, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	BRV 20-150 mg N = 359 ^b	Placebo N = 121 ^b
N01254		
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Anorexia	1 (0,3)	0 (0)
CARDIAC DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Myocardial ischaemia	1 (0,3)	0 (0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (0,3)	0 (0)
Pancreatitis chronic	1 (0,3)	0 (0)
<p>a: MedDRA Version 9.0; Enthält einige Modifikationen durch den pU. b: Anzahl Pat. der Gesamtpopulation. Für die Studienpopulation mit Stratifizierungsfaktor fokale Anfälle, BRV 20-150 mg (N = 323) vs. Placebo (N = 108), liegen keine Ergebnisse zu den Abbrüchen wegen UE nach SOC / PT vor, die Gesamtrate beträgt: 21 (6,5) vs. 6 (5,6) c: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase) d: Die SOC unterscheidet sich von der primären SOC zugewiesen durch MedDRA. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 15: Studie EP0008, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 180	Placebo N = 184
EP0008		
Gesamtrate UE^b	143 (79,4)	128 (69,6)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	92 (51,1)	38 (20,7)
Dizziness	64 (35,6)	17 (9,2)
Somnolence	19 (10,6)	7 (3,8)
Headache	19 (10,6)	11 (6,0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	54 (30,0)	51 (27,7)
Nasopharyngitis	27 (15,0)	23 (12,5)
Upper respiratory tract infection	16 (8,9)	22 (12,0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	13 (7,2)	12 (6,5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	42 (23,3)	31 (16,8)
Nausea	10 (5,6)	5 (2,7)
Diarrhoea	8 (4,4)	3 (1,6)
Vomiting	14 (7,8)	3 (1,6)
Abdominal pain upper	6 (3,3)	4 (2,2)
Hepatobiliary disorders	7 (3,9)	3 (1,6)
Investigations	23 (12,8)	20 (10,9)
White blood cell count decreased	9 (5,0)	1 (0,5)
Metabolism and nutrition disorders	6 (3,3)	7 (3,8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	9 (5,0)	5 (2,7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	14 (7,8)	8 (4,3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	14 (7,8)	13 (7,1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	12 (6,7)	8 (4,3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	12 (6,7)	9 (4,9)
EYE DISORDERS	25 (13,9)	7 (3,8)
Diplopia	13 (7,2)	1 (0,5)
Vision blurred	8 (4,4)	1 (0,5)
Cardiac disorders	7 (3,9)	2 (1,1)
Vascular disorders	7 (3,9)	0 (0)
a: MedDRA Version 16.1		
b: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 16: Studie EP0008, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 180	Placebo N = 184
EP0008		
Gesamtrate SUE^b	9 (5,0)	3 (1,6)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (1,7)	0 (0)
Comminuted fracture	1 (0,6)	0 (0)
Hand fracture	1 (0,6)	0 (0)
Subdural haematoma	1 (0,6)	0 (0)
Nervous system disorders	2 (1,1)	2 (1,1)
Dizziness	1 (0,6)	0 (0)
Grand mal convulsion	1 (0,6)	0 (0)
Status epilepticus	0 (0)	2 (1,1)
Psychiatric disorders	1 (0,6)	0 (0)
Epileptic psychosis	1 (0,6)	0 (0)
Suicide attempt	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,6)	0 (0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0,6)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,6)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (0,6)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,6)	1 (0,5)
Bronchitis	1 (0,6)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,6)	1 (0,5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,6)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (0,6)	0 (0)
Surgical and medical procedures	1 (0,6)	0 (0)
Abortion induced	1 (0,6)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	0 (0)
Breast cancer	0 (0)	0 (0)
a: MedDRA Version 16.1		
b erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Studie EP0008, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 180	Placebo N = 184
EP0008		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	28 (15,6)	12 (6,5)
Nervous system disorders	18 (10,0)	3 (1,6)
Dizziness	16 (8,9)	1 (0,5)
Headache	2 (1,1)	1 (0,5)
Somnolence	3 (1,7)	0 (0)
Dysarthria	1 (0,6)	0 (0)
Dyskinesia	1 (0,6)	0 (0)
Epilepsy	1 (0,6)	0 (0)
Memory impairment	0 (0)	0 (0)
Syncope	1 (0,6)	0 (0)
Convulsion	0 (0)	1 (0,5)
Eye disorders	8 (4,4)	1 (0,5)
Diplopia	5 (2,8)	0 (0)
Vision blurred	2 (1,1)	0 (0)
Visual impairment	1 (0,6)	0 (0)
Eyelid oedema	0 (0)	1 (0,5)
Gastrointestinal disorders	5 (2,8)	3 (1,6)
Nausea	3 (1,7)	2 (1,1)
Vomiting	2 (1,1)	1 (0,5)
Abdominal pain upper	1 (0,6)	0 (0)
Diarrhoea	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	3 (1,7)	2 (1,1)
Agitation	1 (0,6)	0 (0)
Anxiety disorder	1 (0,6)	0 (0)
Dysphoria	0 (0)	0 (0)
Epileptic psychosis	1 (0,6)	0 (0)
Suicide attempt	0 (0)	0 (0)
Bradyphrenia	0 (0)	1 (0,5)
Nervousness	0 (0)	1 (0,5)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	3 (1,6)
Chest discomfort	0 (0)	1 (0,5)
Feeling jittery	0 (0)	1 (0,5)
Malaise	0 (0)	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Studie EP0008, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 180	Placebo N = 184
EP0008		
Cardiac disorders	0 (0)	2 (1,1)
Palpitations	0 (0)	1 (0,5)
Ventricular extrasystoles	0 (0)	1 (0,5)
Investigations	2 (1,1)	2 (1,1)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1,1)	1 (0,5)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,6)	1 (0,5)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,6)	1 (0,5)
Transaminases increased	1 (0,6)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (1,1)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (0,6)	0 (0)
Hepatic function abnormal	1 (0,6)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1,1)	0 (0)
Dermatitis allergic	1 (0,6)	0 (0)
Rash	1 (0,6)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,6)	0 (0)
Contusion	1 (0,6)	0 (0)
Fibula fracture	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,6)	0 (0)
Pallor	1 (0,6)	0 (0)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0)	1 (0,5)
Cerebral palsy	0 (0)	1 (0,5)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	0 (0)
Vertigo	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (0,5)
Decreased appetite	0 (0)	1 (0,5)
Reproductive system and breast disorders	0 (0)	1 (0,5)
Erectile dysfunction	0 (0)	1 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (0,5)
Oropharyngeal pain	0 (0)	1 (0,5)
a: MedDRA Version 16.1		
b: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 18: Studie SP755, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SP755		
Gesamtrate UE^b	109 (68,6)	87 (53,4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	61 (38,4)	41 (25,2)
DIZZINESS	25 (15,7)	8 (4,9)
HEADACHE	13 (8,2)	12 (7,4)
COORDINATION ABNORMAL	10 (6,3)	1 (0,6)
TREMOR	6 (3,8)	2 (1,2)
SOMNOLENCE	6 (3,8)	6 (3,7)
CONVULSION	4 (2,5)	6 (3,7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	26 (16,4)	23 (14,1)
NASOPHARYNGITIS	10 (6,3)	6 (3,7)
INFLUENZA	6 (3,8)	5 (3,1)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0)	3 (1,8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	26 (16,4)	15 (9,2)
NAUSEA	13 (8,2)	2 (1,2)
VOMITING	9 (5,7)	3 (1,8)
EYE DISORDERS	23 (14,5)	7 (4,3)
DIPLOPIA	16 (10,1)	2 (1,2)
VISION BLURRED	6 (3,8)	2 (1,2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	22 (13,8)	12 (7,4)
FATIGUE	10 (6,3)	6 (3,7)
Investigations	9 (5,7)	4 (2,5)
Gamma-Glutamyltransferase increase	1 (0,6)	6 (3,7)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	14 (8,8)	5 (3,1)
VERTIGO	10 (6,3)	3 (1,8)
PSYCHIATRIC DISORDERS	11 (6,9)	10 (6,1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	11 (6,9)	8 (4,9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	8 (5,0)	11 (6,7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	10 (6,3)	7 (4,3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	9 (5,7)	5 (3,1)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	5 (3,1)	1 (0,6)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	9 (5,7)	7 (4,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Studie SP755, häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SOC^a		
PT^a		
SP755		
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3 (1,9)	7 (4,3)
NEUTROPENIA	1 (0,6)	3 (1,8)
CARDIAC DISORDERS	5 (3,1)	1 (0,6)
a: MedDRA Version 9.0		
b: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Studie SP755, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SOC^a PT^a		
SP755		
Gesamtrate SUE^b	15 (9,4)	6 (3,7)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (1,9)	4 (2,5)
GRAND MAL CONVULSION	2 (1,3)	0 (0)
EPILEPSY	0 (0)	1 (0,6)
CONVULSION	1 (0,6)	1 (0,6)
SOMNOLENCE	0 (0)	0 (0)
COMPLEX PARTIAL SEIZURES	0 (0)	1 (0,6)
MIGRAINE	0 (0)	1 (0,6)
PARTIAL SEIZURES	0 (0)	1 (0,6)
PSYCHIATRIC DISORDERS	3 (1,9)	0 (0)
PSYCHOTIC DISORDER	2 (1,3)	0 (0)
EPILEPTIC PSYCHOSIS	1 (0,6)	0 (0)
INSOMNIA	0 (0)	0 (0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (1,3)	0 (0)
MALAISE	1 (0,6)	0 (0)
PYREXIA	1 (0,6)	0 (0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (1,3)	0 (0)
TYMPANIC MEMBRANE PERFORATION	1 (0,6)	0 (0)
VESTIBULAR DISORDER	1 (0,6)	0 (0)
INVESTIGATIONS	1 (0,6)	0 (0)
ELECTROCARDIOGRAM PR PROLONGATION	1 (0,6)	0 (0)
HEPATIC ENZYME INCREASED	0 (0)	0 (0)
TRANSAMINASES INCREASED	0 (0)	0 (0)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0 (0)	0 (0)
FIBROMATOSIS	0 (0)	0 (0)
SALIVARY GLAND ADENOMA	0 (0)	0 (0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0)	1 (0,6)
DIABETES MELLITUS	0 (0)	0 (0)
HYPONATRAEMIA	0 (0)	1 (0,6)
POLYDIPSIA	0 (0)	1 (0,6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0,6)	0 (0)
THROMBOCYTOPENIA	1 (0,6)	0 (0)
CARDIAC DISORDERS	1 (0,6)	0 (0)
SINUS BRADYCARDIA	1 (0,6)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Studie SP755, SUE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SP755		
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (0,6)	0 (0)
NASOPHARYNGITIS	1 (0,6)	0 (0)
SINUSITIS	1 (0,6)	0 (0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0 (0)	0 (0)
CONCUSSION	0 (0)	0 (0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0)	0 (0)
PAIN IN EXTREMITY	0 (0)	0 (0)
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	1 (0,6)	0 (0)
ABORTION MISSED	1 (0,6)	0 (0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (0,6)	0 (0)
NEPHROLITHIASIS	1 (0,6)	0 (0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0 (0)	1 (0,6)
MENORRHAGIA	0 (0)	1 (0,6)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 (0)	0 (0)
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0 (0)	0 (0)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0 (0)	1 (0,6)
PHYSIOTHERAPY	0 (0)	1 (0,6)
VASCULAR DISORDERS	1 (0,6)	0 (0)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	1 (0,6)	0 (0)
a: MedDRA Version 9.0 b erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Studie SP755, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SP755		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	24 (15,1)	8 (4,9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	8 (5,0)	3 (1,8)
CONVULSION	3 (1,9)	1 (0,6)
DIZZINESS	2 (1,3)	1 (0,6)
TREMOR	2 (1,3)	0 (0)
CEREBELLAR SYNDROME	1 (0,6)	0 (0)
COORDINATION ABNORMAL	1 (0,6)	0 (0)
GRAND MAL CONVULSION	1 (0,6)	0 (0)
HEADACHE	1 (0,6)	0 (0)
COMPLEX PARTIAL SEIZURES	0 (0)	1 (0,6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (2,5)	1 (0,6)
VOMITING	4 (2,5)	1 (0,6)
NAUSEA	2 (1,3)	0 (0)
DIARRHOEA	1 (0,6)	0 (0)
FLATULENCE	1 (0,6)	0 (0)
DRY MOUTH	0 (0)	0 (0)
EYE DISORDERS	5 (3,1)	1 (0,6)
DIPLOPIA	4 (2,5)	1 (0,6)
VISION BLURRED	1 (0,6)	0 (0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3 (1,9)	0 (0)
VERTIGO	2 (1,3)	0 (0)
VESTIBULAR DISORDER	1 (0,6)	0 (0)
CARDIAC DISORDERS	3 (1,9)	0 (0)
EXTRASYSTOLES	2 (1,3)	0 (0)
SINUS BRADYCARDIA	1 (0,6)	0 (0)
INVESTIGATIONS	1 (0,6)	1 (0,6)
ELECTROCARDIOGRAM PR PROLONGATION	1 (0,6)	0 (0)
HEPATIC ENZYME INCREASED	0 (0)	0 (0)
TRANSAMINASES INCREASED	0 (0)	0 (0)
WEIGHT DECREASED	0 (0)	0 (0)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	0 (0)	1 (0,6)
General disorders and administration site conditions	2 (1,3)	0 (0)
Malaise	2 (1,3)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Studie SP755, Abbrüche wegen UE – RCT, indirekter Vergleich: Brivaracetam vs. Lacosamid (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	LCM 400 mg N = 159	Placebo N = 163
SP755		
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (1,3)	0 (0)
BRADYPHRENIA	1 (0,6)	0 (0)
PSYCHOTIC DISORDER	1 (0,6)	0 (0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0,6)	0 (0)
NEUTROPENIA	0 (0)	0 (0)
THROMBOCYTOPENIA	1 (0,6)	0 (0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0 (0)	0 (0)
CONCUSSION	0 (0)	0 (0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0)	1 (0,6)
PAIN IN EXTREMITY	0 (0)	1 (0,6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0 (0)	1 (0,6)
RASH	0 (0)	1 (0,6)
VASCULAR DISORDERS	0 (0)	1 (0,6)
ISCHAEMIA	0 (0)	1 (0,6)
a: MedDRA Version 9.0		
b: erfasst für die gesamte Behandlungsphase (Titrationsphase + Erhaltungsphase)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		