**Zusammenfassende Dokumentation**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

# Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Brivaracetam

Vom 17. Januar 2019

**Inhalt**


**A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3**

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 16
4. Verfahrensablauf ... 16
5. Beschluss ... 18
6. Anhang ... 23

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 23

**B. Bewertungsverfahren ... 26**

1. Bewertungsgrundlagen ... 26
2. Bewertungsentscheidung ... 26

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 26

2.2 Nutzenbewertung ... 26

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 26

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 26

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 26

2.2.4 Therapiekosten ... 26

**C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 27**

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 34

5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH ... 34

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH ... 42

5.3 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ..... 49
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. ..... 55
**D. Anlagen ..... 59**
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ..... 59
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 68

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Brivaracetam wurde am 15. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Juli 2018 hat Brivaracetam die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juli 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Abs. 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brivaracetam mit dem neuen Anwendungsgebiet „Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfalle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Brivaracetam nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brivaracetam (Briviact®) gemäß Fachinformation

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfalle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Eslicarbazepin[2], Gabapentin[3], Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin[3], Perampanel[4], Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid[3]

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.
[2] Zulassung für Kinder über 6 Jahre
[3] Zulassung für Kinder ab 6 Jahren
[4] Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur Therapie der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren folgende Wirkstoffe zugelassen: Clobazam, Eslicarbazepin[2], Gabapentin[3], Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin[3], Perampanel[4], Tiagabin[4], Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid[3].

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Retigabin vom 3. Mai 2012.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Absatz 5b Retigabin vom 15. August 2013.
- Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Retigabin vom 3. Juli 2014.
- Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 6. November 2014.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brivaracetam vom 4. August 2016.
- Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 17. Mai 2018.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren mit Epilepsie stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und

Vortherapie(en) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung fokaler bzw. partieller epileptischer Anfälle (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin[2], Gabapentin[3], Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin[3], Perampanel[4], Tiagabin[4], Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid[3] zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Brivaracetam benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass nicht alle von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe eine Zulassung für Patienten von 4 bis <16 Jahren aufweisen, ist im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin[4] und Vigabatrin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage. Darüber hinaus ist Tiagabin[4] derzeit nicht in Deutschland im Verkehr.

Die Wirkstoffe Pregabalin[5] und Retigabin[5] sind nicht für Kinder und Jugendliche von 4 bis <16 Jahren zugelassen und somit nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes. Darüber hinaus ist Retigabin derzeit nicht in Deutschland im Verkehr.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

[5] Zulassung nur für Erwachsene

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brivaracetam wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam wurden die einarmigen Studien *N01263* und *N01266* vorgelegt.

*Studie N01263*

In der Studie *N01263* wurden Kinder und Jugendliche mit Epilepsie im Alter von ≥1 Monat bis <16 Jahre mit fokalen oder generalisierten oder unbestimmten (unklar, ob fokal oder generalisiert) Anfällen untersucht, die mit mindestens einem bis maximal drei Antikonvulsiva behandelt wurden. Nach einer einwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder und Jugendlichen zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Brivaracetam. Im Rahmen einer dreiwöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Brivaracetam schrittweise und je nach Alter (<8 Jahre bzw. ≥8 Jahre) in zwei unterschiedlichen Dosierungen gewichtsadaptiert gesteigert. Die verabreichte Brivaracetam-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, die für Kinder (≥4 Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht <50 kg eine gewichtsadaptierte Dosierung und für Kinder (≥4 Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥50 kg eine gewichtsunabhängige Dosierung vorsieht.
Im Anschluss an die Titrationsphase konnten die Kinder und Jugendlichen die Behandlung in der zweiten Studie *N01266* fortsetzen. Von den insgesamt 100 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen setzten 86 die Behandlung mit Brivaracetam fort, darunter 26 Kinder und Jugendliche aus der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe der 4 bis <16-Jährigen. Eine Erhaltungsphase von Brivaracetam gab es in der Studie *N01263* nicht.

Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der fehlenden Erhaltungsphase kann die Studie *N01263* nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

*Studie N01266*

Die Phase III-Studie *N01266* ist eine noch laufende Langzeitstudie. Die Studie schließt zum einen Kinder und Jugendliche ein, die zuvor an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben (z.B. die Studie *N01263* und zukünftige Studien). Zum anderen werden Kinder und Jugendliche mit fokalen epileptischen Anfällen im Alter von ≥4 bis <17 Jahren direkt eingeschlossen, wenn sie bereits mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt werden. Bei Kindern und Jugendlichen aus anderen Studien wird die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortgeführt, direkt eingeschlossene Kinder und Jugendliche erhalten in einer dreiwöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Köpergewicht angepasster Dosis für maximal drei Wochen, bevor sie dann ebenfalls die Erhaltungsphase beginnen. Insgesamt ist eine Behandlungsdauer für mindestens drei Jahre mit Brivaracetam vorgesehen. Die Dosierung von Brivaracetam weicht dabei analog zur Studie *N01263* von den Vorgaben der Fachinformation ab.
Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. März 2017 wurden insgesamt 219 von geplanten 600 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen entsprechen 141 Patienten (davon 26 Patienten aus der Studie *N01263*) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart, für welche deskriptive Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorlegt wurden.
Da die Studie keine Daten für einen Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann auch diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Somit wurden insgesamt keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden zwei einarmige Studien zu Brivaracetam vorgelegt. Die Studie *N01263* umfasste nur eine dreiwöchige Dosis-Titrationsphase von Brivaracetam. Die Studie *N01266* ist eine noch laufende einarmige Phase III-Studie. Somit liegen für Brivaracetam keine vergleichenden Daten für die Zusatztherapie von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2016 beträgt die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥4 bis <16 Jahren 8.868.733[6], wobei von einem Anteil der GKV-Versicherten von 86,53 %[7,8] ausgegangen wird.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie[9,10] sowie dem Anteil von Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen[9,11].

Aus den Angaben einer Sekundärauswertung von Hamer et al.[10] folgt, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsien, die eine Kombinationstherapie erhalten (d.h. mindestens zwei antiepileptische Wirkstoffe), 41,7 % beträgt. Da dieser Anteil jedoch nicht auf Kinder und Jugendliche mit fokalen Epilepsien beschränkt ist, sondern auch Kinder und Jugendliche mit anderen Formen der Epilepsie umfasst, sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

---

[6] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.3 des Indikatorensatzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Alter und Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.

[7] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.

[8] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.1 des Indikatorensatzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.

[9] Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. Eur J Neurol 2005; 12(4): 245-253.

[10] Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schöffski O et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany: a nationwide population-based study in children and adults. J Neurol 2012; 259(11): 2376-2384.

[11] Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien [online]. 2011 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact® (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie[12] | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Brivaracetam LSE und FTA | 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Eslicarbazepin SUE und TAB | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Gabapentin HKP | 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Lacosamid SIR und FTA | 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Lamotrigin TSE und TAB | 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Levetiracetam LSE und FTA | 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

[12] Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf).
FMR: Filmtabletten Magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

| Bezeichnung der Therapie[12] | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Oxcarbazepin FTA | 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Perampanel FTA | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Topiramat FTA | 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Valproinsäure LSE und FTA/FMR | 2 - 4 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zonisamid HKP | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“[13] zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 4-jährigen Kindern beträgt 18,5 kg, von 6-Jährigen 23,6 kg, von 7-Jährigen 26,6 kg, von 11-Jährigen 42,1 kg, von 12-Jährigen 47,1 kg, von 13-Jährigen 52,4 kg, von 14-Jährigen 57,3 kg und von 15-Jährigen 61,5 kg.

Sofern ein Wirkstoff in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar ist, obliegt die Entscheidung je nach Körpergewicht und Dosis dem Arzt, welche die am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 4 bis <16 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer Tabletten- bzw. Hartkapselformulierung als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis in Abhängigkeit des Alters als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zwei Mal täglich“ berechnet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Eslicarbazepin ist für Kinder zugelassen, die das sechste Lebensjahr überschritten haben. Die Wirkstoffe Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid sind gemäß Fachinformation erst

[13] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Der Wirkstoff Perampanel ist hingegen erst für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen.

| Bezeichnung der Therapie | | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Brivaracetam LSE | ab 4 Jahren, <50 kg | 10 – 100 mg | 1 - 4 mg//kg KG; 19 - 200 mg | 2 x 10 mg - 2 x 100 mg | 730 x 10 mg - 730 x 100 mg |
| | ≥50 kg | 25 - 100 mg | 50 - 200 mg | 2 x 25 mg - 2 x 100 mg | 730 x 25 mg - 730 x 100 mg |
| Brivaracetam FTA | ab 4 Jahren, <50 kg | 10 – 100 mg | 1 - 4 mg//kg KG; 19 - 200 mg | 2 x 10 mg - 2 x 100 mg | 730 x 10 mg - 730 x 100 mg |
| | ≥50 kg | 25 - 100 mg | 50 - 200 mg | 2 x 25 mg – 2 x 100 mg | 730 x 25 mg - 730 x 100 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eslicarba-zepin SUE | ab 7 Jahren, <60 kg | 266 - 1.200 mg | 10 - 30 mg/kg KG[14]; 266 – 1.200 mg | 1 x 270 mg - 1 x 1.200 mg | 365 x 270 mg - 365 x 1.200 mg |
| | ≥60 kg | 800 - 1.200 mg | 800 – 1.200 mg | 1 x 800 mg - 1 x 1.200 mg | 365 x 800 mg - 365 x 1.200 mg |
| Eslicarba-zepin TAB | ab 7 Jahren, <60 kg | 266 - 1.200 mg | 10 - 30 mg/kg KG[14]; 266 – 1.200 mg | 1 x 200 mg - (2 x 200 mg + 1 x 800 mg) | 365 x 200 mg - (730 x 200 mg + 365 x 800 mg) |
| | ≥60 kg | 800 - 1.200 mg | 800 – 1.200 mg | 1 x 800 mg - (2 x 200 mg + 1 x 800 mg) | 365 x 800 mg - (730 x 200 mg + 365 x 800 mg) |
| Gabapentin HKP/FTA | ab 6 Jahre | 197 - 491 mg | 25 - 35 mg/kg KG; 590 – 1.474 mg | 6 x 100 mg - (3 x 100 mg + 3 x 400 mg) | 2.190 x 100 mg- (1.095 x 100 mg + 1.095 x 400 mg) |
| | ab 12 Jahren | 300 - 1.200 mg | 900 – 3.600 mg | 3 x 300 mg - (3 x 400 mg + 3 x 800 mg) | 1.095 x 300 mg- (1.095 x 400 mg + 1.095 x 800 mg) |
| Lacosamid SIR | ab 4 Jahren, | 37 – 200 mg | 4 – 12 mg/kg KG[15]; | (1 x 30 mg + 1 x 40 mg) - | 365 x 70 mg - 730 x 200 mg |

[14] Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 50 mg/ml Eslicarbazepin. Jede Faltschachtel enthält eine skalierte 10 ml-Spritze mit 0,2 ml-Skalierungen.

| Bezeichnung der Therapie | | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| | <50 kg | | 74[16] – 399 mg[17] | 2 x 200 mg | |
| | ≥50 kg | 100 - 200 mg | 200 – 400 mg | 2 x 100 mg - 2 x 200 mg | 730 x 100 mg - 730 x 200 mg |
| Lacosamid FTA | ab 4 Jahren, <50 kg | 37 – 200 mg | 4 – 12 mg/kg KG[15]; 74 – 399 mg | 2 x 50 mg - 2 x 200 mg | 730 x 50 mg - 730x 200 mg |
| | ≥50 kg | 100 - 200 mg | 200 – 400 mg | 2 x 100 mg - 2 x 200 mg | 730 x 100 mg - 730 x 200 mg |
| Lamotrigin TSE | 4 Jahre | 10 - 354 mg | 1 – 15 mg/kg KG[18,19] 19 – 707 mg | 4 x 5 mg - (2 x 50 mg + 2 x 100 mg + 2 x 200 mg) | 1.460 x 5 mg - (730 x 50 mg + 730 x 100 mg + 730 x 200 mg) |
| | ab 13 Jahren | 50 - 200 mg | 100 – 400 mg[18] | 2 x 50 mg - 2 x 200 mg | 730 x 50 mg - 730 x 200 mg |
| Lamotrigin TAB | 4 Jahre | 10 - 354 mg | 1 – 15 mg/kg KG[18,19]; 19 – 707 mg | 1 x 25 mg - (2 x 50 mg + 2 x 100 mg + 2 x 200 mg) | 365 x 25 mg - (730 x 50 mg + 730 x 100 mg + 730 x 200 mg) |
| | ab 13 Jahren | 50 - 200 mg | 100 – 400 mg[18] | 2x 50 mg 2 x 200 mg | 730 x 50 mg - 730 x 200 mg |
| Levetira-cetam LSE | ab 4 Jahren, <50 kg | 185 - 1.497 mg | 20 – 60 mg/kg KG[20]; 370 – 2.994 mg | 2 x 175 mg - 2 x 1.500 mg | 730 x 175 mg - 730 x 1.500 mg |
| | ≥50 kg | 500 - 1.500 mg | 1.000 – 3.000 mg | 2 x 500 mg - 2 x 1.500 mg | 730 x 500 mg - 730 x 1.500 mg |
| Levetira-cetam FTA[21] | ≥25 kg bis | 250 750 mg | 500 – 1.500 mg | 2 x 250 mg - 2 x 750 mg | 730 x 250 mg - 730 x 750 mg |

[15] Die Maximaldosis wird in drei Gewichtsstufen differenziert. Für Kinder von 30 bis unter 50 kg wird eine Maximaldosis von 8 mg/kg/Tag empfohlen.

[16] Die volle Applikationsspritze (10 ml) enthält 100 mg Lacosamid. Das kleinste entnehmbare Volumen beträgt 1 ml, entsprechend 10 mg Lacosamid.

[17] Jeder Messstrich (5 ml) des 30-ml-Messbechers entspricht 50 mg Lacosamid.

[18] Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

[19] Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

[20] Eine Flasche zu 300 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 10 ml (skaliert von 0,5 ml bis 10 ml mit Skalierungsschritten von jeweils 0,25 ml).

[21] Zugelassen für Kinder ab 25 kg KG.

| Bezeichnung der Therapie | | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| | <50 kg | | | | |
| | ≥ 50 kg | 500 - 1.500 mg | 1.000 – 3.000 mg | 2 x 500 mg - (2 x 750 mg + 2 x 750 mg) | 730 x 500 mg - 1.460 x 750 mg |
| Oxcarba-zepin SUE | ab 6 Jahren | 354 - 1.415 mg | 30 – 46 mg/kg KG[22]; 708 – 2.829 mg | 2 x 360 mg - 2 x 1.410 mg | 730 x 360 mg - 730 x 1.410 mg |
| Oxcarba-zepin FTA | ab 6 Jahren | 354 - 1.415 mg | 30 – 46 mg/kg KG; 708 – 2.829 mg | 2 x 300 mg - (2 x 150 mg + 4 x 600 mg) | 730 x 300 mg - (730 x 150 mg + 1.460 x 600 mg) |
| Perampanel FTA | ab 12 Jahren | 4 – 12 mg | 4 – 12 mg | 1 x 4 mg – 1 x 12 mg | 365 x 4 mg – 365 x 12 mg |
| Topiramat FTA | ab 4 Jahren | 47 - 277 mg | 5 – 9 mg/kg KG; 93 – 554 mg | 2 x 50 mg - (2 x 25 mg + 2 x 50 mg + 2 x 200 mg) | 730 x 50 mg - (730 x 25 mg + 730 x 50 mg + 730 x 200 mg) |
| Valproin-säure LSE | ab 4 Jahren | 278 - 786 mg | 30 mg/kg KG[23]; 555 – 1.572mg | 2 x 278,6 mg - 2 x 782,1 mg[24] | 730 x 278,6 mg- 730 x 782,1 mg |
| | ab 14 Jahren | 717 - 769 mg | 25 mg/kg KG[23]; 1.433 -1.538 mg | 2 x 717,9 mg - 2 x 771,4 mg[25] | 730 x 717,9 mg- 730 x 771,4 mg |
| Valproin-säure FTA/FMR | ab 4 Jahren | 278 - 786 mg | 30 mg/kg KG[23]; 555 – 1.572 mg | 2 x 300 mg – (2 x 300 mg + 2 x 500 mg) | 730 x 300 mg – (730 x 300 mg + 730 x 500 mg) |
| | ab 14 Jahren | 717 - 769 mg | 25 mg/kg KG[23]; 1.433 - 1.538 mg | 2 x 150 mg + 2 x 600 mg | 730 x 150 mg + 730 x 600 mg |
| Zonisamid HKP | ab 6 Jahren, ≥20 kg | 142 – 440 mg | 6 – 8 mg/kg KG; 142 – 440 mg | (1 x 50 mg + 1 x 100 mg) - (1 x 50 mg + 4 x 100 mg) | (365 x 50 mg + 365 x 100 mg) - (365 x 50 mg + 1.460 x 100 mg) |
| | >55 kg | 300 – 500 mg | 300 – 500 mg | 3 x 100 mg - 5 x 100 mg | 1.095 x 100 mg- 1.825 x 100 mg |

[22] Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 60 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,5 ml möglich.
[23] Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Natriumvalproat. 1 ml der Lösung zum Einnehmen entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).
[24] Die Dosierung von 278,6 mg bzw. 782,1 mg Natriumvalproat entspricht 26 bzw. 73 Tropfen der Lösung.
[25] Die Dosierung von 717,9 mg bzw. 771,4 mg Natriumvalproat entspricht 67 bzw. 72 Tropfen der Lösung.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie[12] | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Brivaracetam LSE 10 mg/ml | 300 ml | 114,70 € | 1,77 € | 5,74 € | 107,19 € |
| Brivaracetam FTA 10 mg | 14 FTA | 35,18 € | 1,77 € | 1,34 € | 32,07 € |
| Brivaracetam FTA 25 mg | 168 FTA | 301,42 € | 1,77 € | 16,08 € | 283,57 € |
| Brivaracetam FTA 100 mg | 168 FTA | 301,42 € | 1,77 € | 16,08 € | 283,57 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eslicarbazepin SUE 50 mg/ml | 200 ml | 104,59 € | 1,77 € | 5,18 € | 97,64 € |
| Eslicarbazepin TAB 200 mg | 60 TAB | 113,10 € | 1,77 € | 5,65 € | 105,68 € |
| Eslicarbazepin TAB 800 mg | 90 TAB | 623,75 € | 1,77 € | 33,93 € | 588,05 € |
| Gabapentin HKP 100 mg[26] | 200 HKP | 24,78 € | 1,77 € | 1,09 € | 21,92 € |
| Gabapentin HKP 300 mg[26] | 200 HKP | 56,60 € | 1,77 € | 3,61 € | 51,22 € |
| Gabapentin HKP 400 mg[26] | 200 HKP | 73,35 € | 1,77 € | 4,93 € | 66,65 € |
| Gabapentin FTA 800 mg[26] | 200 FTA | 143,61 € | 1,77 € | 10,49 € | 131,35 € |
| Lacosamid SIR 10 mg/ml | 200 ml | 76,58 € | 1,77 € | 3,63 € | 71,18 € |
| Lacosamid FTA 50 mg | 168 FTA | 354,62 € | 1,77 € | 108,15 € | 244,70 € |
| Lacosamid FTA 100 mg | 168 FTA | 455,95 € | 1,77 € | 24,64 € | 429,54 € |
| Lacosamid FTA 200 mg | 168 FTA | 748,65 € | 1,77 € | 40,84 € | 706,04 € |
| Lamotrigin TSE 5 mg[26] | 50 TSE | 11,26 € | 1,77 € | 0,02 € | 9,47 € |
| Lamotrigin TSE 50 mg[26] | 200 TSE | 36,39 € | 1,77 € | 2,01 € | 32,61 € |
| Lamotrigin TSE 100 mg[26] | 200 TSE | 65,41 € | 1,77 € | 4,31 € | 59,33 € |
| Lamotrigin TSE 200 mg[26] | 100 TSE | 53,30 € | 1,77 € | 3,35 € | 48,18 € |

[26] Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie[12] | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Lamotrigin TAB 25 mg[26] | 200 TAB | 22,78 € | 1,77 € | 0,93 € | 20,08 € |
| Lamotrigin TAB 50 mg[26] | 200 TAB | 36,39 € | 1,77 € | 2,01 € | 32,61 € |
| Lamotrigin TAB 100 mg[26] | 200 TAB | 65,41 € | 1,77 € | 4,31 € | 59,33 € |
| Lamotrigin TAB 200 mg[26] | 100 TAB | 53,30 € | 1,77 € | 3,35 € | 48,18 € |
| Levetiracetam LSE 100 mg/ml[26] | 300 ml | 94,43 € | 1,77 € | 6,60 € | 86,06 € |
| Levetiracetam FTA 250 mg[26] | 200 FTA | 34,14 € | 1,77 € | 1,83 € | 30,54 € |
| Levetiracetam FTA 500 mg[26] | 200 FTA | 60,96 € | 1,77 € | 3,95 € | 55,24 € |
| Levetiracetam FTA 750 mg[26] | 200 FTA | 89,37 € | 1,77 € | 6,20 € | 81,40 € |
| Oxcarbazepin SUE 60 mg/ml | 250 ml | 50,71 € | 1,77 € | 5,03 € | 43,91 € |
| Oxcarbazepin FTA 150 mg | 200 FTA | 52,09 € | 1,77 € | 1,95 € | 48,37 € |
| Oxcarbazepin FTA 300 mg | 200 FTA | 91,80 € | 1,77 € | 3,84 € | 86,19 € |
| Oxcarbazepin FTA 600 mg | 200 FTA | 171,53 € | 1,77 € | 7,62 € | 162,14 € |
| Perampanel FTA 4 mg | 98 FTA | 392,25 € | 1,77 € | 21,11 € | 369,37 € |
| Perampanel FTA 12 mg | 98 FTA | 392,25 € | 1,77 € | 21,11 € | 369,37 € |
| Topiramat FTA 25 mg[26] | 200 FTA | 49,42 € | 1,77 € | 3,04 € | 44,61 € |
| Topiramat FTA 50 mg[26] | 200 FTA | 83,34 € | 1,77 € | 5,72 € | 75,85 € |
| Topiramat FTA 200 mg[26] | 200 FTA | 267,50 € | 1,77 € | 20,29 € | 245,44 € |
| Valproinsäure LSE 300 mg/ml[26] | 100 ml | 22,76 € | 1,77 € | 0,93 € | 20,06 € |
| Valproinsäure FTA 150 mg[26] | 200 FTA | 24,55 € | 1,77 € | 1,07 € | 21,71 € |
| Valproinsäure FTA 300 mg[26] | 200 FTA | 33,86 € | 1,77 € | 1,81 € | 30,28 € |
| Valproinsäure FTA 500 mg[26] | 200 FTA | 44,80 € | 1,77 € | 2,67 € | 40,36 € |
| Valproinsäure FMR 600 mg[26] | 200 FMR | 49,75 € | 1,77 € | 3,07 € | 44,91 € |
| Zonisamid HKP 50 mg[26] | 98 HKP | 121,83 € | 1,77 € | 8,77 € | 111,29 € |
| Zonisamid HKP 100 mg[26] | 196 HKP | 315,21 € | 1,77 € | 24,06 € | 289,38 € |

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

## 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. September 2017, eingegangen am 26. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 12. Dezember 2017 und 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. Dezember 2017 statt.

Am 30. Juli 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brivaracetam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juli 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brivaracetam beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Januar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf**

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|---|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Dezember 2017<br>23. Januar 2018 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie |
| AG § 35a | 5. Dezember 2018 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Dezember 2018 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 19. Dezember 2018<br>3. Januar 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Januar 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 17. Januar 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten von 4 bis <16 Jahre)**

Vom 17. Januar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Dezember 2018 (BAnz AT 28.01.2019 B6), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brivaracetam gemäß dem Beschluss vom 4. August 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

**Brivaracetam**

Beschluss vom: 17. Januar 2019
In Kraft getreten am: 17. Januar 2019
BAnz AT 08.02.2019 B3

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2018):**

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

Eslicarbazepin[1], Gabapentin[2], Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin[2], Perampanel[3], Topiramat, Valproinsäure[4], Zonisamid[2]

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

[1] Zulassung für Kinder über 6 Jahre
[2] Zulassung für Kinder ab 6 Jahren
[3] Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren
[4] Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

ca. 5.000 – 10.000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact® (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

## 4. Therapiekosten

**Jahrestherapiekosten:**

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

| Bezeichnung der Therapie[5] | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Brivaracetam LSE/FTA | 260,83 € - 2.608,29 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Eslicarbazepin SUE/TAB | 642,89 € - 4.276,63 € |
| Gabapentin HKP/FTA | 240,02 € - 1.084,05 € |
| Lacosamid SIR/FTA | 909,32 € - 5.196,14 € |
| Lamotrigin TSE/TAB | 36,65 € - 687,30 € |
| Levetiracetam LSE/FTA | 111,47 € - 3.141,19 € |
| Oxcarbazepin SUE/FTA | 314,59 € - 3.013,10 € |
| Perampanel FTA | 1.375,71 € |
| Topiramat FTA | 276,85 € - 1.335,54 € |
| Valproinsäure LSE/FTA/FMR | 110,52 € - 381,76 € |
| Zonisamid HKP | 953,39 € - 2.694,48 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

[5] Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf).
FMR: Filmtabletten Magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Januar 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 6. Anhang

## 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

**Bundesanzeiger**
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**
Veröffentlicht am Freitag, 8. Februar 2019
BAnz AT 08.02.2019 B3


# Bundesministerium für Gesundheit

## Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten von 4 bis <16 Jahre)

**Vom 17. Januar 2019**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Dezember 2018 (BAnz AT 28.01.2019 B6), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brivaracetam gemäß dem Beschluss vom 4. August 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Brivaracetam**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2018):

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

   Eslicarbazepin[1], Gabapentin[2], Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin[2], Perampanel[3], Topiramat, Valproinsäure[4], Zonisamid[2]

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

   Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   Studienergebnisse nach Endpunkten:

   Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

   Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

   Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

   ca. 5 000 – 10 000 Patienten

[1] Zulassung für Kinder über 6 Jahre
[2] Zulassung für Kinder ab 6 Jahren
[3] Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren
[4] Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact® (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

| Bezeichnung der Therapie[5] | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Brivaracetam LSE/FTA | 260,83 € – 2 608,29 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Eslicarbazepin SUE/TAB | 642,89 € – 4 276,63 € |
| Gabapentin HKP/FTA | 240,02 € – 1 084,05 € |
| Lacosamid SIR/FTA | 909,32 € – 5 196,14 € |
| Lamotrigin TSE/TAB | 36,65 € – 687,30 € |
| Levetiracetam LSE/FTA | 111,47 € – 3 141,19 € |
| Oxcarbazepin SUE/FTA | 314,59 € – 3 013,10 € |
| Perampanel FTA | 1 375,71 € |
| Topiramat FTA | 276,85 € – 1 335,54 € |
| Valproinsäure LSE/FTA/FMR | 110,52 € – 381,76 € |
| Zonisamid HKP | 953,39 € – 2 694,48 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Januar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[5] Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf).
FMR: Filmtabletten magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juli 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Brivaracetam eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

#### 2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

##### 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen“*

##### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

##### 2.2.4 Therapiekosten

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

## C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren)

**Steckbrief**

- **Wirkstoff:** Brivaracetam
- **Handelsname:** Briviact®
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

**Fristen**

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

**Dossier**

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-08-01-D-371)

- Modul 1 (206,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2509/2018-07_30_Modul1_Brivaracetam.pdf)
- Modul 2 (101,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2510/2018-07-30_Modul2_Brivaracetam.pdf)
- Modul 3 (968,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2511/2018-07-30_Modul3B_Brivaracetam.pdf)

- Modul 4 (1,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2512/2018-07-30_Modul4B_Brivaracetam.pdf)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (250,5 kB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2514/2018-08-01_Informationen-zVT_Brivaracetam-nAWG-D-371.pdf)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brivaracetam (Briviact®)

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Epilepsie ist:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin*, Gabapentin*, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin*, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid*

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

* Zulassung für Kinder ab 6 Jahre

Stand der Information: Januar 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

**Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (276,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2513/2018-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brivaracetam-nAWG-D-371.pdf)

**Stellungnahmeverfahren**

**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2018
- Mündliche Anhörung: 11.12.2018
  Bitte melden Sie sich bis zum 03.12.2018 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

**Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

**Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ( nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Brivaracetam%20-%202018-08-01-D-371) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brivaracetam - 2018-08-01-D-371* ). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.12.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.12.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.02.2016 (Verfahren abgeschlossen)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/218/)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap

- Datenschutz

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.12.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**
**Wirkstoff Brivaracetam**

**Ablauf**

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

1 Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---|
| UCB Pharma GmbH | 21.11.2018 |
| Eisai GmbH | 22.11.2018 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 22.11.2018 |
| Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) | 22.11.2018 |

## 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| UCB Pharma GmbH | | | | | | |
| Leffers, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Häck, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Molzan, Fr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Elshoff, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Eisai GmbH | | | | | | |
| Pfeiffer, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Stern, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Kumpf, Hr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 21.11.2018 |
| Stellungnahme zu | Brivaracetam/Briviact® |
| Stellungnahme von | UCB Pharma GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vorwort zur Stellungnahme:<br><br>Am 01. November 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Bewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Brivaracetam (Briviact®) für Kinder und Jugendliche von ≥ 4 bis < 16 Jahren gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.<br><br>Im Ergebnis bewertet das IQWiG den Zusatznutzen von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorgelegt habe.<br><br>Die UCB Pharma GmbH nimmt zur Dossierbewertung des IQWiG nachfolgend Stellung:<br><br>Bis vor wenigen Jahren erfolgte die Zulassung von Antiepileptika für Kinder aufgrund der umfangreichen Studienvorgaben der European Medicines Agency (EMA) regelhaft erst mehrere Jahre nach dem Inverkehrbringen des Medikamentes für die Population erwachsener Patienten (Arzimanoglou et al., 2018). Aufgrund der aktuellen regulatorischen Vorgaben der EMA (Akzeptanz der Extrapolation (European Medicines Agency, 2010)) ist es nunmehr möglich, Antiepileptika der vulnerablen Population der Kinder und Jugendlichen ab 4 Jahren deutlich schneller zur Verfügung zu stellen.<br><br>Mit dem vorliegenden Studienprogramm ist die UCB Pharma GmbH | |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| den aktuellen Vorgaben der EMA gefolgt. Damit konnte Brivaracetam bereits ca. zwei Jahre nach der Zulassung für die Erwachsenenpopulation auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit wissenschaftlich fundierten Dosierungsempfehlungen und Verträglichkeitsdaten zur Verfügung gestellt werden. Aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankung und der Individualität von Ansprechen und Verträglichkeit (Panzer et al., 2015), stellt jede weitere gut verträgliche Therapieoption wie Brivaracetam, die betroffenen Kindern und Jugendlichen frühzeitig zur Verfügung gestellt werden kann, einen großen Mehrwert dar. | |
| | |
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 9 | <u>Nutzenbewertung IQWiG:</u><br><br>*„Der pU leitet auf Basis der vorgelegten Daten aus den beiden 1-armigen Studien N01263 und N01266 allein aus formalen Gründen, die er nicht näher erläutert, einen Zusatznutzen ab.“*<br><br><u>Stellungnahme UCB Pharma GmbH:</u><br><br>Die Zulassung durch die EMA bestätigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam auch in der neuen Population der Kinder und Jugendlichen ab 4 Jahren. Sie bestätigt damit auch, dass das Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil grundsätzlich übereinstimmt (EMA, 2018). Die bei Erwachsenen beschriebenen positiven Effekte insbesondere im Bereich der Verträglichkeit (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016) sind damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH auch auf die Population der Kinder und Jugendlichen von ≥ 4 bis < 16 Jahren übertragbar. | |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 9 | <u>Nutzenbewertung IQWiG:</u><br><br>*„Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt."*<br><br><u>Stellungnahme UCB Pharma GmbH:</u><br><br>Entsprechend der „Paediatric Regulation" der Europäischen Union ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) nicht angezeigt, wenn das Ziel - die Vereinfachung der Entwicklung und Verfügbarkeit für Kinder - bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann:<br><br>„*This Regulation aims to facilitate the development and accessibility of medicinal products for use in the paediatric population […]. These objectives should be achieved without subjecting the paediatric population to unnecessary clinical trials and without delaying the authorisation of medicinal products for other age populations*" (European Parliament and the council of the European Union, 2006a; European Parliament and the council of the European Union, 2006b).<br><br>Die EMA akzeptiert bei der fokalen Epilepsie für Kinder ab 4 Jahren | Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der fehlenden Erhaltungsphase kann die Studie *N01263* nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.<br><br>Die Studie *N01266* liefert keine Daten für einen Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb auch diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann.<br><br>Somit wurden insgesamt keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | eine Extrapolation von bereits vorliegenden Daten zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten und fordert ergänzende Studien ausschließlich zur Bestimmung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit. Darauf basierend war die Zielsetzung der vorliegenden Studien die Beurteilung der Pharmakokinetik zur Ableitung der angemessenen Dosierung (N01263) und der langfristigen Verträglichkeit (N01266). Entsprechend kann der behandelnde Arzt auf Basis dieser Studienergebnisse Kinder und Jugendliche, die von fokaler Epilepsie betroffenen sind, mit der richtigen Dosierung und unter Berücksichtigung der relevanten Verträglichkeitsaspekte bestmöglich behandeln. | |
| S. 21 | <u>Nutzenbewertung IQWiG:</u><br><br>*„Für Arzneimittel mit Festbetrag zieht der pU die Pflichtrabatte des pU gemäß Lauer-Taxe heran. Wird stattdessen ein Abschlag von 10% auf den Herstellerabgabepreis […] veranschlagt, so ergeben sich für folgende Arzneimittel mit Festbetrag höhere Rabatte als vom pU angegeben: Gabapentin, Lamotrigin 200mg, Levetiracetam, Valproinsäure und Topiramat.“*<br><br><u>Stellungnahme UCB Pharma GmbH:</u><br><br>Eine pauschalisierte Berücksichtigung des Generikarabatts für festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Absatz 3b Satz 2 SGB V, spiegelt nicht die Versorgungsrealität in der gesetzlichen | Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Krankenversicherung wider. Ein solches Vorgehen würde ausschließlich ein theoretisches Konstrukt darstellen, für welches das entsprechende Arzneimittel in der Realität zur Versorgung der Patienten nicht zur Verfügung steht. Dementsprechend würde die nochmalige Berücksichtigung eines schon abgelösten Generikarabatts die anfallenden Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung verfälschen. Aus diesem Grund sind aus Sicht der UCB Pharma GmbH ausschließlich die tatsächlichen in der LAUERTAXE® ausgewiesenen Herstellerabschläge zu berücksichtigen.<br><br>Sofern verschiedene Präparate desselben Wirkstoffes zu einem AVP, der identisch zum Festbetrag war, zur Verfügung standen, wurde das Präparat gewählt, dessen Hersteller den höchsten Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V zu leisten hat. Dementsprechend wurde jeweils das Präparat herangezogen, das gemäß den Vorgaben der G-BA-Verfahrensordnung zu den geringsten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung führt. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Arzimanoglou, A., D'Cruz, O., Nordli, D., Shinnar, S., Holmes, GL.; Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation (PEACE). 2018. A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. Pediatric Drugs, 20(3), 249–264.
2. European Medicines Agency (EMA). 2010. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders.
3. Panzer, A., Polster, T. & Siemes, H. 2015. Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen.
4. European Medicines Agency (EMA). 2018. Assessment report. Briviact. Procedure No. EMEA/H/C/003898/II/0010/G.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 409 Brivaracetam (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A16-08.
6. European Parliament and the council of the European Union. 2006a. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
7. European Parliament and the council of the European Union. 2006b. Regulation (EC) No 1902/2006 of the european parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.

## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 22.11.2018 |
| Stellungnahme zu | Brivaracetam / Briviact® (neues Anwendungsgebiet: Epilep-sie, Patienten ab 4 Jahren; Vorgangsnummer 2018-08-01-D-371) |
| Stellungnahme von | Eisai GmbH<br>Lyoner Straße 36<br>60528 Frankfurt<br>Dunja Pfeiffer, Daniela Stern |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **<u>Einleitung:</u>**<br><br>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. die Antiepileptika Fycompa® (Perampanel), Zonegran® (Zonisamid) und Zebinix® (Eslicarbazepinacetat) in Deutschland.<br><br>Das Anwendungsgebiet von Fycompa® lautet:<br><br>“Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.<br><br>Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).“ (Eisai Europe Ltd 2018).<br><br>Das Anwendungsgebiet von Zonegran® lautet:<br><br>„Zonegran wird angewendet als:<br><br>• Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);<br><br>• Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ (Eisai Ltd 2018).<br><br>Das Anwendungsgebiet von Zebinix® lautet:<br><br>„Zebinix ist indiziert als:<br><br>• Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.<br>• Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.“ (BIAL 2018).<br><br>Das Anwendungsgebiet von Briviact® lautet:<br><br>„Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.“ (UCB 2018), also in einem für unsere Präparate vergleichbaren Anwendungsgebiet.<br><br>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) beinhaltet zudem Zonisamid und Eslicarbazepinacetat.<br><br>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Brivaracetam betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 17, Z. 18 | <u>Anmerkung:</u><br>In seinem Bericht Nr. 677 (IQWiG 2018) beschreibt das IQWiG in Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“ die vier Schritte, in denen der pharmazeutische Unternehmer die Ableitung der GKV-Zielpopulation beschreibt, die demnach bei 5.040 bis 9.984 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 bis < 16 Jahren mit fokalen Epilepsien, die einer Zusatztherapie bedürfen, liegt. In seiner Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers führt das IQWiG zunächst aus, dass die Angaben zur Patientenzahl für die Indikationserweiterung insgesamt verständlich und weitgehend nachvollziehbar dargestellt sind. Das IQWiG kommentiert nachfolgend noch die Schritte 2 und 3 und weist, bezugnehmend auf Hamer (Hamer 2012) und deren Auswertung von Diagnose- und Verschreibungsdaten aus der Datenbank Disease Analyzer mit einer Stichprobe von 7,2 Millionen deutschen Patientinnen und Patienten im Jahr 2009, auf eine Unsicherheit in der Ableitung der Zielpopulation hin, um dann zusammenfassend festzustellen, dass in der Gesamtschau die Angaben auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 3 B hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel sind, wobei die beschriebenen Unsicherheiten zu berücksichtigen seien. | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | <u>Stellungnahme:</u><br><br>Ebenfalls in Modul 3B wird unter Bezugnahme auf die aktuell gültige Fachinformation für Briviact® im Abschnitt 3.4 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation“ auf pharmakodynamische Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Behandlung mit Levetiracetam hingewiesen.<br><br>Unmissverständlich ist klargestellt, dass „In klinischen Studien…, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet [wurde], die gleichzeitig Levetiracetam erhielten.“ (UCB 2018).<br><br>Daraus leitet sich zwingend ab, dass Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, nicht für eine Behandlung mit Brivaracetam in Betracht kommen und demzufolge nicht zu den Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zählen.<br><br>Levetiracetam gehört zu den in Deutschland insgesamt sowie auch bei Patienten unter 18 Jahren am häufigsten verordneten Antiepileptika. Zudem zählt Levetiracetam zu den durch Pädiater am häufigsten verordneten Antiepileptika (Hamer 2012). Dies weisen auch die Untersuchungen von Gollwitzer (Gollwitzer 2016) an erwachsenen und von Kurth (Kurth 2017) an erwachsenen und jugendlichen Patienten nach. Schließlich bestätigen die von Groth | Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Es wird darauf hingewiesen, dass die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Groth 2017 analysierten Routinedaten GKV-versicherter Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014, dass Levetiracetam zu den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Antiepileptika zählt. Im Jahr 2014 erhielten demnach mehr als ein Drittel (35,5%) der untersuchten erwachsenen Patientinnen und Patienten dieser Studie Levetiracetam, davon 46,8% als Bestandteil einer Kombinationstherapie.<br><br>Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 bis < 16 Jahren mit fokalen Epilepsien abgeleitete und vom IQWiG als „insgesamt verständlich und weitgehend nachvollziehbar dargestellt“ bewertete, als in der „Größenordnung plausibel“ erachtete GKV-Zielpopulation eine erhebliche Überschätzung der tatsächlichen GKV-Zielpopulation darstellt, da Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, nicht für eine Behandlung mit Brivaracetam in Betracht kommen und demzufolge nicht zu den Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation zu zählen sind.<br><br><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br><br>Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme der obigen Ausführungen zur Charakterisierung der tatsächlichen Zielpopulation und um entsprechende Berücksichtigung in der Beschlussfassung. | |

**Literaturverzeichnis**


1. BIAL – Portela & Ca, SA 2018. Fachinformation Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 19.11.2018.
2. Eisai Europe Limited 2018. Fachinformation Fycompa® Filmtabletten. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 19.11.2018.
3. Eisai Limited 2018. Fachinformation Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 19.11.2018.
4. Gollwitzer, S., Kostev, K., Hagge, M.et al. 2016. *Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany. A retrospective, population-based study.* Neurology. 87 (5), S. 466–72.
5. Groth, A., Wilke, T., Borghs, S.et al. 2017. *Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs*. GMS German Medical Science 15 S. 1–17.
6. Hamer, H.M., Dodel, R., Strzelczyk, A.et al. 2012. *Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany — a nationwide population-based study in children and adults*. Journal of Neurology. 259 (11), S. 2376–84.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018. IQWiG-Berichte – Nr. 677. Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/378/#tab/nutzenbewertung. Aufgerufen am: 19.11.2018.
8. Kurth, C., Kockelmann, E. and Steinhoff, B.J. 2017. *Clinical outcomes of perampanel vs. lacosamide in cohorts of consecutive patients with severely refractory epilepsies — A monocentric retrospective analysis of systematically collected data from the German Kork Epilepsy Center*. Seizure. 45 S. 47–51.
9. UCB Pharma GmbH 2018. Fachinformation Briviact® Filmtabletten. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 19.11.2018.

## 5.3 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|---|---|
| Datum | 22.11.2018 |
| Stellungnahme zu | Brivaracetam (Briviact®) |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Hintergrund**<br><br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.11.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Brivaracetam (Briviact®) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.<br><br>Brivaracetam ist zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. Die Bewertung bezieht sich auf das neue, im Rahmen einer PIP-Indikationserweiterung zugelassene, Anwendungsgebiet der Jugendlichen und Kinder ab 4 Jahren.<br><br>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie fest, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure sowie Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.<br><br>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegten zwei einarmigen Studien wurde dabei als nicht geeignet eingestuft. Auch dem in der Zulassung erfolgten Evidenztransfer der Studiendaten aus der Erwachsenenpopulation ist das IQWiG nicht gefolgt. | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Vorgaben der Nutzenbewertung werden den therapeutischen Besonderheiten in der Studiendurchführung bei Kinderarzneimitteln sowie in der Epilepsie nicht gerecht**<br><br>Festzustellen ist, dass mit Brivaracetam wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die vorliegende Nutzenbewertung folgt im Ergebnis zugleich einer Reihe von Bewertungsergebnissen von Antiepileptika, die stets ohne belegten Zusatznutzen endeten.<br><br>Daraus wird deutlich, dass in der Nutzenbewertung unverändert die gleichen Bewertungsmaßstäbe für Kinderarzneimittel bzw. für pädiatrische Anwendungsgebiete gelten wie für die Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen. Das Verfahren der Nutzenbewertung steht damit jedoch unverändert im **Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers** im AMVSG, die **Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimitteln** in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der bisherigen Bewertung des IQWiG **keinerlei Beachtung**. Der G-BA sollte somit in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.<br><br>Deutlich wird aus der vorliegenden Bewertung auch, dass die **Vorgaben der Nutzenbewertung den therapeutischen Besonderheiten der Epilepsie offensichtlich nicht gerecht** werden. Die Epilepsie ist eine Krankheit mit einem höchst patientenindividuellen Verlauf und großen Unterschieden in Bezug auf das Ansprechverhalten für bestimmte Arzneimittel. Der bisherige wissenschaftliche Erkenntnisstand erlaubt es dabei nicht, Patienten-gruppen prognostisch | Für Brivaracetam liegen keine vergleichenden Daten für die Zusatztherapie von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| bezüglich Ihres Ansprechens auf bestimmte Therapien sinnvoll zu unterscheiden. Es gibt demnach keine Kriterien, die ein gutes Ansprechen auf eine bestimmte neue Therapie sicher kennzeichnen würden. Maßgeschneiderte Studien zum Zusatznutzen unter Einschränkung auf bestimmte Patienten-gruppen sind damit derzeit nicht möglich. Damit ist es nicht möglich zielgenau Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Therapie im Sinne eines Zusatznutzens nach Vorgaben des G-BA profitieren. [1,2] Gerade deshalb hat in der Epilepsie eine **jede weitere Therapieoption einen patientenrelevanten Mehrwert und sollte als Zusatznutzen anerkannt werden**. Anderenfalls werden die eigentlichen Vorteile einer neuen Therapie im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Ein neues Medikament, welches mit einem neuen Wirkmechanismus aufweist und therapieresistenten pädiatrischen Patienten in der individuellen Therapiesituation eine zusätzliche Chance auf Anfallsfreiheit gibt, wird nicht als „Mehrwert“ bzw. als Zusatznutzen anerkannt.<br><br>Zu berücksichtigen sind anderenfalls die Konsequenzen einer formalen Feststellung „Zusatznutzen nicht belegt“, die zu einer Beeinträchtigung in der Versorgung führen würde. Die ab-schreckende Signalwirkung einer solchen Feststellung würde sich als Hürde für die Verordnung neuer Antiepileptika durch die Ärzte erweisen. Damit kämen neue Wirkstoffe genau dort nicht an, wo sich dringend benötigt werden: in der Behandlung therapieresistenter pädiatrischer Epilepsiepatienten, für die jeder neuer Wirkansatz eine zusätzliche Chance auf Anfallsfreiheit bzw. Krankheitslinderung darstellt. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

**Literatur:**

[1] Strzelczyk A, Hamer HM. Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf Patienten mit Epilepsie in Deutschland. Nervenarzt 2016; 87: 386-393

[2] Gründer G. Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie. Nervenarzt 2016; 87: 356-366

## 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.

| | |
|---|---|
| Datum | 22.11.2018 |
| Stellungnahme zu | << Brivaracetam, pädiatrische Anwendung >> |
| Stellungnahme von | << Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) >> |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Insbesondere für die Altersgruppe zwischen 4 und 6 Jahren wird durch die geringe Zahl der zugelassenen Antikonvulsiva im Indikationsgebiet von Brivaracetam ein Zusatznutzen allein durch die zusätzliche Verfügbarkeit dieser Option gesehen. | |
| Bei Kindern mit fokalen Epilepsien, die einer Kombinationstherapie bedürfen (hier sind benigne Partialepilepsien, die in der Regel mit einer Monotherapie ausreichend behandelbar sind, bereits ausgeschlossen), ist die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit mit dem 2. Medikament bei rund 20%, nimmt dann bei jedem weiteren Therapieversuch weiter ab, wird aber nie Null. Daher ist eine Vielzahl von Therapieoptionen für den individuellen Behandlungserfolg wichtig. | |
| Die genannten Therapieoptionen sind nicht beliebig kombinierbar, so macht die Kombination zweier Natriumkanal-Hemmer (Oxcarbazepin, Lamotrigin, Eslicarbazepin, Lacosamid) wenig Sinn. | |
| Brivaracetam ist eine Alternative, wenn Levetiracetam wegen Verhaltensproblemen oder unzureichender Wirksamkeit abgesetzt werden muss [1]. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Seite 6: Vergleichstherapien | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung: Valproinsäure sollte von der Liste der Vergleichstherapien bei fokalen Anfällen (zumindest für Mädchen) gestrichen werden. Im Indikationsgebiet ist eine Weiterbehandlung in das gebärfähige alter sehr häufig notwendig, für Frauen mit fokalen Anfällen gilt Valproinsäure inzwischen als kontraindiziert.<br><br>Vorgeschlagene Änderung:<br>Valproinsäure streichen | Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. |
| | Anmerkung:<br>Das Potential kognitiver Nebenwirkungen (z.B: bei Topiramat und Zonisamid) wird nicht berücksichtigt, die Therapie mit Brivaracetam und den meisten anderen genannten Substanzen ist in dieser Hinsicht wesentlich günstiger.<br>Vorgeschlagene Änderung: | |

## Literaturverzeichnis

**1.** Schubert-Bast, S., Willems, L. M., Kurlemann, G., Knake, S., Müller-Schlüter, K., Rosenow, F., & Strzelczyk, A. (2018). Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of focal epilepsy in children and adolescents. Epilepsy & Behavior, 89, 89–93.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: Brivaracetam

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2018
von 11.00 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Pfeiffer
Frau Stern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Dr. Elshoff
Herr Dr. Häck
Herr Dr. Leffers
Frau Dr. Molzan

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung gemäß § 35a, neues Anwendungsgebiet von Briviact, jetzt Kinder und Jugendliche von 4 bis 16 Jahren zur Zusatzbehandlung fokaler epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2018, zu der zum einen die Eisai GmbH und zum anderen UCB Pharma Stellungnahmen abgegeben haben, dann die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Der einzige für heute gemeldete klinische Experte, Herr Professor Dr. Brandl, hat vor einer halben Stunde abgesagt. Deshalb müssten jetzt folgende Personen anwesend sein: für UCB Pharma Herr Dr. Elshoff – jawohl –, dann Herr Dr. Häck, Herr Dr. Leffers und Frau Dr. Molzan – ja –, für Eisai Frau Pfeiffer und Frau Stern – ja – und für den vfa Herr Kumpf – er ist neu; herzlich willkommen – und Herr Dr. Rasch, altbekannt, aber trotzdem herzlich willkommen. Die anderen sind natürlich auch herzlich willkommen.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen, und geben Sie entsendendes Unternehmen oder den Verband an – Fachgesellschaft kann ich nicht sagen –, wenn Sie sich zu Wort melden. Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend die wesentlichen Gesichtspunkte zur Dossierbewertung des IQWiG hier zusammenfassend vorzutragen, damit wir danach in eine Frage-und-Antwort-Runde einsteigen können. – Wer möchte das machen? – Bitte schön, Herr Dr. Leffers.

**Herr Dr. Leffers (UCB):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns über Ihre Einladung nach Berlin und die damit verbundene Gelegenheit, mit Ihnen über die Indikationserweiterung für das Brivaracetam in der Zusatztherapie fokaler Epilepsien für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 16 Jahren sprechen zu können.

Ich möchte Ihnen zunächst ganz kurz das Team von UCB vorstellen: Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Manuela Molzan. Sie arbeitet in der medizinischen Abteilung von UCB und ist dort für den Fachbereich Epilepsie zuständig. Ganz links außen sitzt Herr Dr. Jan-Peer Elshoff. Er ist für das pädiatrische Studienprogramm von Brivaracetam zuständig. Direkt zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Hermann-Josef Häck. Er leitet die Abteilung für medizinische Nutzenbewertung. Ich selbst, Dr. Karl-Werner Leffers, leite die Abteilung Market Access bei der UCB in Deutschland.

Die UCB beschäftigt sich aktuell nach wie vor mit den Indikationsgebieten Neurologie und Immunologie sowie seit Kurzem auch mit der Osteoporose, in der erstgenannten Neurologie nun seit mittlerweile über 30 Jahren fokussiert auf die Erforschung und Entwicklung von neuen Therapieoptionen für das in seiner Ausprägung sehr heterogene Krankheitsbild der Epilepsie.

Wie hier im Raum bekannt ist, ist diese Heterogenität auch genau die Ursache, warum die Epilepsie besondere Herausforderungen im AMNOG-Kontext mit sich bringt. Es ist daher

umso erfreulicher, dass es 2016/2017 erstmalig gelungen ist, diese Herausforderungen insofern lösen zu können, dass Brivaracetam als erstes Antiepileptikum seit Einführung des AMNOG 2011 nachhaltig für Patienten zur Verfügung gestellt werden konnte. Entsprechend freuen wir uns, dass wir auch heute hier wieder zusammensitzen und jetzt mit Ihnen über die Indikationserweiterung von Brivaracetam in der Therapie der fokalen Epilepsie für Kinder und Jugendliche sprechen können; denn aufgrund der eingangs genannten Heterogenität der Erkrankung und auch der damit verbundenen Individualität im therapeutischen Ansprechen ist natürlich jede weitere gut wirksame und gut verträgliche Therapieoption wie Brivaracetam für die betroffenen Kinder und Jugendlichen ein großer Mehrwert.

Dieser große Mehrwert äußert sich in der täglichen Praxis letztlich an drei ganz konkreten Punkten: Der erste Punkt ist die frühe Zulassung für Kinder und Jugendliche, die erreicht werden konnte; denn mit dem vorliegenden Studienprogramm ist UCB den aktuellen Vorgaben der EMA gefolgt, die eine Extrapolation der Daten aus der Erwachsenenpopulation ermöglichen. Auf diesem Wege können eben neue Therapieoptionen in der fokalen Epilepsie zeitnah auch Kindern und Jugendlichen zur Verfügung gestellt werden. Im jetzt ganz konkreten Fall von Brivaracetam ist es in diesem Kontext gelungen, diese neue Therapieoption bereits innerhalb von zwei Jahren nach der initialen Zulassung für Erwachsene auch Kindern und Jugendlichen zur Verfügung stellen zu können.

Dies ist direkt verbunden mit den beiden weiteren für die tägliche Praxis relevanten Punkten. Das sind einerseits wissenschaftlich fundierte Dosierungsempfehlungen, die aus dem Studienprogramm hervorgegangen sind, und andererseits Verträglichkeitsdaten für die Kinder und Jugendlichen. Das stellt aus Sicht von UCB nicht nur für die jungen Patienten mit fokaler Epilepsie, sondern auch für deren Angehörige und natürlich für ihre behandelnden Ärzte einen großen Mehrwert dar.

Die spannende Frage lautet: Wie verbindet man eine solche Sachlage nun mit dem Thema Zusatznutzen? – Die angesprochene Verträglichkeit basiert auf neuen Daten, die für Kinder und Jugendliche ab vier Jahren erhoben wurden. Dies wurde von der EMA mit der Zulassung bestätigt. Die EMA bestätigt in diesem Kontext ebenfalls, dass das Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil übereinstimmt. Aus diesem Grund sind die bei Erwachsenen beschriebenen positiven Effekte insbesondere im Bereich der Verträglichkeit, die ja auch das IQWiG in seinem Addendum für die Erwachsenenpopulation im Jahr 2016 adressiert hat, aus Sicht von UCB auch auf die Population von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren übertragbar.

Dabei ist uns natürlich bewusst, dass aufgrund der von der EMA akzeptierten Systematik der Extrapolation von Daten aus der Erwachsenenpopulation methodische Limitationen vorliegen, die den formalen Nachweis eines Zusatznutzens im AMNOG-Kontext erschweren. Deswegen ist es UCB in der Gesamtbetrachtung vorrangig wichtig, den bisherigen Weg weiterzugehen und Brivaracetam für die nicht nur altersmäßig, sondern auch zahlenmäßig kleine Population von Kindern und Jugendlichen mit fokaler Epilepsie weiterhin in Deutschland verfügbar halten zu können.

Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf eine spannende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Leffers. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe nur eine Anmerkung zu Ihrem Eingangsstatement. Sie verwiesen auf die positiven Daten zu Nebenwirkungen, die in der ersten Bewertung von Brivaracetam im Addendum geäußert wurden. Da ging es natürlich darum, einen Vor- oder Nachteil gegenüber der Vergleichstherapie Lacosamid zu zeigen, weniger im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da liegt meines Erachtens genau der Unterschied, weil das gerade die Frage ist: Kann man Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Kinder und Jugendliche übertragen? Damals ging es tatsächlich eben nicht um die zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern um den Komparator in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Häck, bitte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Danke für den Hinweis, Herr Vervölgyi. Das ist richtig. Ich erinnere an die komplexe Diskussion, die wir damals auch über die zVT geführt haben: Wie viele Substanzen sind zVT? Ist die gesamte zVT als solche zu betrachten? Wir hatten dann mehrere Substanzen ausgesucht und sie dort in indirekten Vergleichen gegenübergestellt. Wie Sie richtig sagen, konnten wir diese Effekte gegenüber Lacosamid darstellen. Von daher sind das Punkte, die aus unserer Sicht relevant waren, da sie auch vom IQWiG im Addendum nochmals dargestellt wurden. Aus unserer Sicht sind diese Effekte mit den dargestellten Einschränkungen dann auch übertragbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi? – Okay. Gibt es weitere Fragen? – Wer möchte? – Niemand.

(Zuruf: Es ist schwierig!)

– Schwierig, ja. – Ich will es an dieser Stelle nur noch einmal sagen, damit wir die Äußerung der Fachgesellschaft im Protokoll haben: Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie hatte sich hier auch weniger konkret zum Wirkstoff geäußert, sondern ausgeführt, dass im vorliegenden Indikationsgebiet insbesondere für die Altersgruppe zwischen 4 und 6 Jahren nur eine sehr geringe Zahl an Antikonvulsiva zugelassen sei, sodass dringend neue Therapieoptionen benötigt würden. Dann wurde darauf hingewiesen, dass bei Kindern mit fokalen Epilepsien, die einer Kombinationstherapie bedürften, die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit mit dem zweiten Medikament bei rund 20 Prozent liege, sie mit jedem weiteren Therapieversuch abnehme, aber nie null werde. Daher, so die Fachgesellschaft, sei eine Vielzahl von Therapieoptionen für den individuellen Behandlungserfolg wichtig. – Klar, das ist die Diskussion, und das ist der Beitrag, den wir eben auch aus der Vergangenheit kennen.

Jetzt haben sich Frau Fey von der Patientenvertretung und Frau Müller zu Wort gemeldet. – Frau Fey, bitte.

**Frau Fey:** Ich habe eine Frage an die Firma UCB. Haben Sie denn Ideen für andere bzw. bessere Studiendesigns, um den Zusatznutzen darzulegen? Ist da irgendetwas in Arbeit?

**Herr Dr. Leffers (UCB):** Ja; vielen Dank für die Frage. – Tatsächlich ist das ein Thema, das uns beschäftigt. Das ist eine Frage, die uns sehr beschäftigt, weil wir neben dem Brivaracetam auch noch weitere Wirkstoffe für die antiepileptische Therapie in der Forschung haben. In der Tat haben wir uns da auch sehr konkret mit Studiendesigns auseinandergesetzt, die möglicherweise dazu beitragen können, auch im Sinne beispielsweise eines Multikomparatordesigns, einen Unterschied zu einer zweckmäßigen

Vergleichstherapie zu zeigen. Dazu bedarf es natürlich letztlich auch einer Population, die hinreichend groß ist, damit man einen solchen Nachweis erbringen kann, sodass das für uns ein Ansatz ist, mit dem wir uns für die Zukunft wirklich ganz konkret beschäftigen. In dem jetzigen Kontext, da es um eine Extrapolation von Daten für eine pädiatrische Population ging, war das letztlich noch nicht möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will auf einen Punkt eingehen, den Sie eben kurz genannt haben. Sie haben gesagt, dass eigentlich die EMA per Extrapolation den Zusatznutzen von den älteren Jugendlichen und den Erwachsenen auf die hiesige Population übertragen hätte. Es ist nicht richtig – Sie haben ja dann gesagt, für die Zusatznutzenbewertung ist es problematisch –, es ist nicht so, dass wir das prinzipiell in pädiatrischen Indikationen nicht machen. Vielmehr gibt es durchaus bestimmte Situationen, in denen das möglich ist, wenn bestimmte Voraussetzungen gegeben sind, und dazu habe ich noch eine Frage. Allerdings kann man natürlich nur dann extrapolieren, wenn man auch einen Benefit bei den Erwachsenen hat; den hatten wir hier nicht. Eine Voraussetzung wäre zum Beispiel, dass die Erkrankung sich in der Erwachsenenpopulation und in der pädiatrischen Population nicht grundsätzlich anders gestaltet, sodass da eine Vergleichbarkeit besteht. Es wäre schön, wenn Sie dazu aus medizinischer Sicht wenigstens noch ein, zwei Worte sagen könnten. Sehen Sie das vergleichbar, die ältere Population und bis Sechzehnjährigen, und sehen Sie einen besonderen Benefit für Brivaracetam bei den Kindern, vielleicht auch im Vergleich zu anderen Optionen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Elshoff, bitte.

**Herr Dr. Elshoff (UCB):** Vielen Dank für die Frage, Frau Müller. – Es gibt zu der Frage der Extrapolation von Daten – im vorliegenden Fall von Wirksamkeitsdaten – von Erwachsenen auf Kinder inzwischen ein paar Publikationen, zwei von Herrn Pellock aus den Jahren 2012 und 2017 und eine von Herrn Arzimanoglouaus dem Jahr 2018. All diese Publikationen greifen Daten aus 30 Studien auf, placebokontrollierten Studien von Erwachsenen und Kindern, die die Wirksamkeit der sechs verschiedenen Einzelsubstanzen, die in diesen 30 Studien untersucht werden, gegeneinander vergleichen, und alle diese Publikationen kommen zu dem Schluss, dass die Extrapolation von Erwachsenendaten auf Kinder problemlos möglich ist.

**Frau Dr. Müller:** Also auch bezüglich der Ausprägung der Epilepsie bei Kindern und der möglichen Nebenwirkungen? Das war eigentlich meine Frage vom Medizinischen her.

**Herr Dr. Elshoff (UCB):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich noch einmal nach. Wir kennen ja die Bewertung für die Erwachsenen, die der G-BA angestellt hat. Die spannende Frage ist ja jetzt: Sehen Sie aus Ihrer Sicht bei Kindern besondere Effekte, die über das hinausgehen, was wir als G-BA für die Population der Erwachsenen oder die der älteren Jugendlichen festgestellt haben?

Das ist für mich spannend, jenseits folgender Frage: Gibt es dann überhaupt eine Evidenz, die wir transferieren können, wenn man das bei Erwachsenen nicht gesehen hat? Mir ist

Folgendes aufgefallen, und deshalb habe ich es eben gesagt: Die Fachgesellschaft hat dargetan, dass der Mehrwert für Kinder und Jugendliche eigentlich darin bestehe, dass hier eigentlich jede weitere Therapieoption ein Vorteil sei. Das wäre ein Ansatzpunkt. Aber da müsste man eben dann hier an dieser Stelle bestimmte Spezifika benennen; denn jenseits der Frage der EMA-Zulassung, die ja Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität beurteilt, haben wir eine sozialversicherungsrechtliche Mehrwertbetrachtung auch für die Erwachsenen und die älteren Jugendlichen angestellt, die mit dem bekannten Ergebnis endete.

Deshalb ist die spannende Frage für mich zum einen: Können wir die Ergebnisse der Erwachsenenpopulation transferieren? Dann wären wir aber bei null, und wenn man über null hinaus will, dann wären wir bei keinem Zusatznutzen. Was sehen Sie als spezielle Effekte, die bei Kindern in dieser Altersgruppe möglicherweise eine Rolle spielen könnten und die man hier ins Feld führen könnte?

**Herr Dr. Elshoff (UCB):** Danke für die Frage, Herr Hecken. – Grundsätzlich möchte ich feststellen, dass die Zulassung der EMA natürlich auf dem Extrapolationsansatz beruht. Dieser Ansatz bezieht sich ausschließlich auf die Wirksamkeit. Die Sicherheit haben wir in den vorliegenden Daten in zwei Studien gezeigt. Weiterhin haben wir gezeigt, dass wir wissenschaftlich fundierte Dosierungsempfehlungen anhand von pharmakokinetischen Daten geben können und dann mithilfe eines populationskinetischen Modells die Dosierungsempfehlungen abgeben. Weiterhin haben wir, wie Herr Leffers im Eingangsstatement schon gesagt hat, diese Zulassung nur zwei Jahre nach der Erwachsenenzulassung bekommen, und wenn man das mit der Zulassung für Kinder bei anderen Antiepileptika in der Vergangenheit vergleicht, als dieser Extrapolationsansatz noch nicht möglich war, dann handelte es sich jetzt aus der Sicht von UCB um einen erheblichen Mehrwert, wenn wir den Patienten die Substanz deutlich früher zur Verfügung stellen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich lese das jetzt so, dass Sie eigentlich nicht speziell für diese Substanz hier einen Benefit gegenüber den bisher verfügbaren Optionen sehen, sondern denjenigen Vorteil, den auch die Fachgesellschaft benannt hat: Es stünde eine weitere Substanz zur Verfügung, hinsichtlich derer es gewisse Daten über Dosierung und Sicherheit gibt, die die Anwendung ausreichend sicher machten. – Ist das, kurz zusammengefasst, Ihre Auffassung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Molzan.

**Frau Dr. Molzan (UCB):** Darüber hinaus gehend oder vielleicht ergänzend dazu: Wir stimmen der Fachgesellschaft darin zu, dass die Erkrankung sehr heterogen ist und das Ansprechen der Patienten insbesondere im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit sehr individuell ist. Wenn man sich die Patienten in den dargestellten Studien bei Baseline anschaut, dann sieht man, dass die Mehrheit von ihnen mit mindestens zwei Antiepileptika vorbehandelt war, gegenwärtig bei Baseline eingenommene Antiepileptika nicht hinzugezählt. Ein Drittel der Patienten war sogar mit mehr als fünf Antiepileptika vorbehandelt. Trotzdem hatte diese Population im Durchschnitt zwölf Anfallstage pro Monat. Wir schließen daraus, dass es durchaus einen hohen Bedarf gibt.

Für die Zulassung der EMA wurde die Wirksamkeit aus den Daten der Erwachsenen extrapoliert. Dennoch haben wir anhand von Anfallstagebüchern die Anfälle dokumentiert und die Wirksamkeit auch ausgewertet. Die Wirksamkeitsdaten zeigen, dass es bei einer Responderrate von 50 Prozent, die an einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Anfallstage gemessen wurde, bei über 50 Prozent der Patienten in den Langzeitverträglichkeitsstudien zu einer Verbesserung kam. Darin sehen wir neben der guten Verträglichkeit auch einen Mehrwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Sie sehen also auf jeden Fall durch die Daten eine Verringerung der Zahl der Anfälle. Haben Sie vielleicht noch Daten zur Lebensqualität, die Sie zudem mit dem PedsQL erhoben haben? Es war eine offene Studie. Gibt es da noch spezielle Hinweise, vielleicht auch bei den Elternbefragungen, oder sonst noch andere Effekte?

**Frau Dr. Molzan (UCB):** Das Thema Lebensqualität ist durchaus relevant, und das ist uns bewusst. Daher haben wir es in den Studien auch betrachtet. Die Lebensqualität wurde anhand der validierten PedsQL-Skala bei den Patienten abgefragt. Über den Zeitraum von Baseline bis zu Visite 7 nach zwölf Monaten ließ sich anhand der deskriptiven Auswertung keine relevante Änderung feststellen. Wenn man jedoch die Patienten daraufhin betrachtete, wie viel Prozent eine minimale klinische Veränderung im Vergleich zu Baseline hatten, so stellte sich das in etwa einem Drittel zu einem Drittel zu einem Drittel dar. Das heißt, bei einem Drittel der Patienten war es unverändert, bei einem Drittel der Patienten verschlechtert und bei einem Drittel der Patienten verbessert. Diese Ergebnisse können durchaus auch an der Heterogenität der Erkrankung und dem individuellen Ansprechen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine kurze Nachfrage. Den Mehrwert würden Sie damit bezeichnen, dass es wirksam ist? Wir hatten ja keinen Vergleich mit irgendetwas; es war einarmig. Ein Drittel hatte fünf oder mehr Vortherapien, aber zwei Drittel hatten eben auch nur zwei Vortherapien. Das heißt, das ist einfach nur wirksam?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Molzan.

**Frau Dr. Molzan(UCB):** Dadurch, dass wir keine vergleichenden Studien haben, können wir natürlich in einer einarmigen offenen Studie nur zeigen, dass es per se wirksam ist, nicht im direkten Vergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Bitte schön, Herr Leffers.

**Herr Dr. Leffers (UCB):** Grundsätzlich ja. Die Daten zeigen: Die Substanz ist per se wirksam. Über die Extrapolation wird das ja auch noch einmal zusätzlich bestätigt. Das heißt, wir haben die drei im Eingangsstatement genannten Punkte plus die Tatsache, dass die Substanz wirksam ist. Was vielleicht für Kinder als relevanter Punkt hinzuzufügen ist: Wir haben auch eins zu eins übertragbare Darreichungsform wie eben den Saft neben den Tabletten, was besonders für die kleineren Kinder im Sinne einer genaueren Dosierung

wichtig und erforderlich ist, sodass auch dies für eine pädiatrische Population einen Mehrwert darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sonstige Anfragen? – Ich sehe keine Fragen mehr. Es gibt auch nichts mehr; wir haben alles durch. – Dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit zusammenzufassen, wenn Sie möchten. Es gibt ja nicht viel zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Leffers.

**Herr Dr. Leffers (UCB):** Zusammenfassend, wie gerade eben im letzten Statement gesagt: Wir haben die drei Punkte, über die wir gesprochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Darüber, dass es wirksam ist, brauchen wir nicht zu diskutieren. Die Frage ist: Gibt es einen belastbaren Mehrwert?

**Herr Dr. Leffers (UCB):** In den Augen von UCB sind die Punkte, die wir gerade in der Diskussion genannt haben, der belastbare Mehrwert. Wie eingangs erwähnt, ist es UCB letztlich in der Gesamtbetrachtung wichtig, dass wir gemeinsam die Substanz eben auch für die pädiatrische Population verfügbar halten können. Das ist meines Erachtens der wichtigste Punkt von allen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann bedanke ich mich. – Es tut mir leid. Wir hätten uns noch eine halbe Stunde im Kreis drehen können; aber es wäre nicht mehr wesentlich mehr herausgekommen. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

# und

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

## Vorgang: 2017-B-220 Brivaracetam

Stand: Januar 2018

| I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO | |
|---|---|
| **Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 4 Jahren**<br><br>**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO** | |
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | *Siehe unter II. – Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.* |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | *Nicht angezeigt.* |
| Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. | • *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Brivaracetam vom 04.08.2016*<br>• *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Retigabin vom 03.05.2012 / 03.07.2014*<br>• *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Perampanel vom 07.03.2013 / 06.11.2014* |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | *Siehe systematische Literaturrecherche.* |

| **II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet** | |
|---|---|
| **Wirkstoff**<br>**ATC-Code**<br>**Handelsname** | **Anwendungsgebiet**<br>(Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation) |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| **Brivaracetam**<br>**Briviact®** | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. |
| Perampanel<br>N03AX22<br>Fycompa® | Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie. |
| Oxcarbazepin<br>N03AF02<br>Oxcarbazepin-CT | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen.<br>Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren. |
| Eslicarbazepin<br>N03AF04<br>Zebinix® | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung. |
| Valproinsäure<br>N03AG01<br>Valproinsäure-ratiopharm | Zur Behandlung von:<br>– generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen,<br>– fokalen und sekundär generalisierten Anfällen, und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.<br><br>Hinweis: Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; Valproinsäure-ratiopharm sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. |
| Vigabatrin<br>N03AG04<br>Sabril® | In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden. |

| | |
|---|---|
| Tiagabin[1]<br>N03AG06<br>Gabitril® | Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden. |
| Lamotrigin<br>N03AX09 | Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:<br>Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle.<br>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren:<br>Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle […]. |
| Topiramat<br>N03AX11<br>Topiramat Desitin | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen […]. |
| Gabapentin<br>N03AX12<br>Gabapentin Abz | Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert. |
| Levetiracetam<br>N03AX14<br>Levetiracetam Abz | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. |
| Zonisamid<br>N03AX15<br>Zonisamid Heumann | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. |
| Clobazam<br>N05BA09<br>Frisium® | Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren. |
| Pregabalin<br>N03AX16<br>Pregabalin Abz | Pregabalin Abz wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. |
| Lacosamid<br>N03AX18<br>Vimpat® | Vimpat ist indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. |

| | |
|---|---|
| Retigabin[1]<br>N03AX21<br>Trobalt® | Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, bei denen andere Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

[1] In Deutschland nicht im Verkehr (Stand: Dezember 2017)

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Abteilung Fachberatung Medizin

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

## Vorgang: 2017-B-220 (Brivaracetam)

| | |
|---|---|
| Auftrag von: | Abt. AM |
| bearbeitet von: | Abt. FB Med |
| Datum: | 08.11.2017 |

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

**Inhalt**

Systematische Recherche: ..... 2

Indikation: ..... 2

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse ..... 4

Cochrane Reviews ..... 6

Systematische Reviews ..... 12

Leitlinien ..... 13

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... 15

Literatur: ..... 16

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.10.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 698 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 4-16 Jahren

## Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| AED | antiepileptic drug |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CI | Konfidenzintervall |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNTB | Needed to Treat for an additional Beneficial effect |
| RR | Risk Ratio |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

| | |
|---|---|
| **G-BA, 2016 [2].**<br>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam vom 04. August 2016<br>Vgl. auch IQWiG, 2016 [4,5] | **Fazit:**<br>**Zugelassenes Anwendungsgebiet:**<br>Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.<br><br>**Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**<br><br><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u><br><br>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.<br>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und (den) Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.<br><br><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u><br><br>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt |
| **G-BA, 2014 [3].**<br>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 06. November 2014<br>Vgl. auch IQWiG, 2014 [6]. | **Fazit:**<br>**Zugelassenes Anwendungsgebiet:**<br>Perampanel (Fycompa®) ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.<br><br>**Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**<br><br><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u><br><br>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/ Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin[1] oder Gabapentin oder Lacosamid[2] oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin[1] oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.<br>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis – und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die |

| | |
|---|---|
| | jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.<br><br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der oben benannten Wirkstoffe:<br>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.<br><br>[1] Für Erwachsene.<br>[2] Für Patienten ab 16 Jahren. |

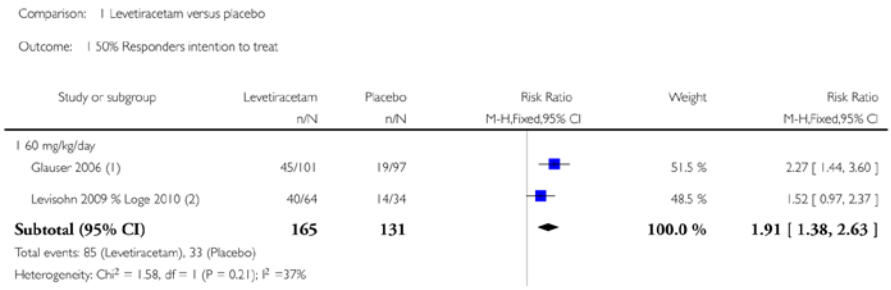
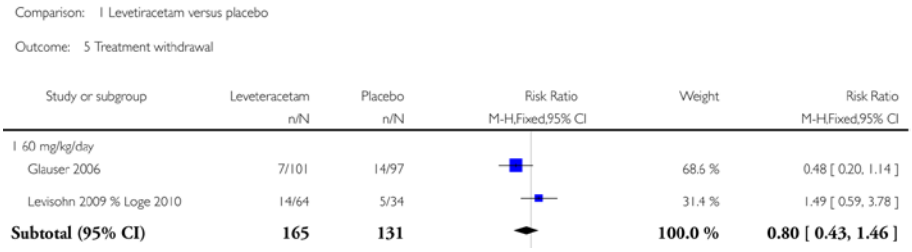
## Cochrane Reviews

| | |
|---|---|
| **Ramaratnam S et al., 2016 [10].**<br>Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy | 1. Fragestellung<br>To determine the effects of lamotrigine on (1) seizures, (2) adverse effect profile, and (3) cognition and quality of life, compared to placebo controls, when used as an add-on treatment for people with refractory partial epilepsy. |
| | 2. Methodik<br>Population: Individuals of any age with partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial, or secondarily generalized tonic-clonic seizures) who had failed to respond to at least one AED (drug-resistant epilepsy).<br>Intervention: lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment<br>Komparator: conventional AED treatment plus a matched placebo, or 'no treatment' control<br>Endpunkt: (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects, (4) Cognitive effects, (5) Quality of life<br>Recherche: searched The Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE until May 2015<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): total 14 RCTs (1958 participants, of which were 38 infants (1 study), 199 children (1 study), and 1721 adults (12 studies)<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br>Studienpopulation (Kinder):<br>- the individuals included in these studies had at least three to four partial seizures a month, despite therapy with a stable AED regime consisting of two or three AEDs,which were appropriate for the type of epilepsy, and were given in adequate doses<br>Qualität der Studien (Kinder):<br>- low risk of selection, performance, detection, attrition and reporting bias, unclear risk of other bias due to sponsoring by manufacturer<br>Greater than 50% reduction in seizure frequency<br>- significant advantage of lamotrigine over placebo in children (RR=2.64; 95%CI 1.59 to 4.38)<br>Treatment withdrawal<br>- 14 participants withdrew from treatment and 18 from control groups in a parallel study in children: RR = 0.80 [ 0.42, 1.52 ]<br>Adverse effects (children only)<br>- Ataxia: 5.15 [ 0.72, 36.64 ]<br>- Dizziness: 4.33 [ 1.27, 14.79 ]<br>- Fatigue: 1.89 [ 0.54, 6.63 ]<br>- Nausea: 5.67 [ 0.81, 39.69 ] |

| | |
|---|---|
| | - Somnolence: 1.37 [ 0.67, 2.81 ]<br>No data on Cognition and Quality of life in children |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br>This meta-analysis suggested that lamotrigine was more effective than placebo in reducing seizure frequency, when added to conventionally used antiepileptic drugs in people suffering from refractory partial epilepsy. Only one study recruited children (Duchowny 1999), ... we have no evidence from this review to indicate whether lamotrigine is more or less effective in ... children than in adults. |
| **Pulman J et al., 2014 [9].**<br>(assessed as up-to-date Feb 2014)<br>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy | 1. Fragestellung<br>To evaluate the efficacy and safety of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy. |
| | 2. Methodik<br><br>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalised tonic-clonic seizures).<br>Intervention: treatment with topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment<br>Komparator: a matched placebo/different dose/alternative antiepileptic drug in addition to conventional antiepileptic drug treatment.<br>Endpunkt: (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; (2) seizure freedom, (3) Treatment withdrawal; (4) Adverse effects<br>Recherche: searched Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register (until 18 June 2013), Cochrane Central Register of Controlled Trials (until May 2013), MEDLINE (Ovid) (1946 to June 2013), SCOPUS (1823 to 2013), ClinicalTrials.gov, ICTRP<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): a total of 11 studies of which 1 was in children (N=86)<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br>Studienpopulation (Studie in Kindern):<br>– age 1-16<br>– Participants were eligible if they experienced six or more seizures during baseline period of 8 weeks.<br>– one or two antiepileptic drugs.<br>Qualitätsbewertung (Studie mit Kindern):<br>– Low risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other bias, unclear risk of detection bias (blinding of outcome assessement)<br>50% or greater reduction in seizure frequency<br>– Non-significant advantage of Topiramate over placebo in children: RR [95% CI] = 1.95 [ 0.97, 3.92 ] |

| | |
|---|---|
| | Seizure freedom<br>– No significant effect in children: RR [95% CI] = 2.20 [0.42, 11.36]<br>Treatment withdrawal<br>– No significant effect in children: RR [95% CI] = 0.22 [0.01, 4.43]<br>Adverse effects (children, only):<br>– Difficulty with concentration/ concentration impaired/ concentration-attention difficulties: RR [95% CI] = 5.49 [ 0.35, 87.26 ]<br>– Fatigue: RR [95% CI] = 2.20 [ 0.39, 12.44 ]<br>– Somnolence RR [95% CI] = 0.91 [ 0.21, 3.93 ]<br>– Weight loss/decrease RR [95% CI] = 2.20 [ 0.10, 48.99 ] |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br>Keine Anmerkungen / Schlussfolgerungen / Diskussion im Bezug zu Kindern |
| **Al-Bachari S et al., 2013 [1].**<br>(assessed as up-to-date July 2013)<br>Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy | 1. Fragestellung<br>To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy. |
| | 2. Methodik<br>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalised tonic-clonic seizures).<br>Intervention: treatment with gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug treatment<br>Komparator: matched placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment.<br>Endpunkt: (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; seizure freedom (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects<br>Recherche: searched The Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE until May 2013)<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): total of 11 studies included, 6 in meta-analysis of which 1 was in children (N=247)<br>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane 'Risk of bias' tool |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br>Study characteristics (study in children):<br>- Age range 3 to 12 years<br>- Other AEDs 1- 3<br>- Minimum of four seizures during baseline period of 6 weeks<br>- Study included patients with partial seizures, but 15% to 16% had generalised seizures also<br>Studienqualität:<br>- Unclear risk of selection, performance and detection bias, low risk of attrition and reporting bias<br>Greater than 50% reduction in seizure frequency: |

| | |
|---|---|
| | - No significant effect in children: RR (95% CI) = 1.28 (0.76, 2.16)<br><br>Treatment withdrawal<br><br>- No significant effect in children RR (95% CI) = 0.81 [ 0.49, 1.34 ]<br><br>Adverse effects (children, only)<br><br>- Dizziness RR (95% CI) = 1.61 [ 0.16, 16.56 ]<br>- Fatigue RR (95% CI) = 2.15 [ 0.24, 19.54 ]<br>- Headache RR (95% CI) = 0.81 [ 0.21, 3.12 ]<br>- Nausea RR (95% CI) = 1.20 [ 0.38, 3.73 ]<br>- Somnolence RR (95% CI) = 1.79 [ 0.49, 6.51 ] |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br>Only one trial recruited children only (Appleton 1999) and the estimate for seizure reduction was low in that study. |
| **Mbizvo GK et al., 2012 [7].**<br><br>(assessed as up-to-date August 2012)<br><br>Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review | 1. Fragestellung<br><br>To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy. |
| | 2. Methodik<br><br>Population: experiencing drug-resistant focal epilepsy: that is experiencing focal seizures with or without impairment of consciousness or awareness, with or without evolution to bilateral, convulsive seizures (involving tonic, clonic, or tonic and clonic components) – no cut-off for number of background AEDs and the time period on these<br>Intervention: treatment with levetiracetam in addition to conventional AED treatment<br>Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment<br>Endpunkt: (1) 50% or greater reduction in focal seizure frequency; (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects; (4) Cognitive effects; (5) Quality of Life<br>Recherche: searched Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials & Medline until August 2012<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Eleven trials (1861 participants) in total, 2 Trials (N=296) in children (age range four to 16 years)<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br><br>Studienpopulation:<br><br>– Study 1: participants had to have experienced uncontrolled focal epilepsy for a minimum of six months, with a minimum of one focal seizure during the four weeks prior to screening.This was on a background of one or two AEDs.<br>– Study 2: at least four seizures per four weeks in their eight- or 12-week baseline periods; This was on a background of one to three AEDs.<br><br>Qualitätsbewertung: |

| | |
|---|---|
| | – study 1: unclear risk of selection, performance and detection bias, low risk of attrition and reporting bias;<br>– study 2: low risk of selection, performance, detection, attrition and reporting bias;<br><br><u>50% or greater reduction in seizure frequency</u><br><br>52% of children are responders on levetiracetam vs 25% on placebo (NNTB=4, 95%CI: 3-7)<br><br>  <br>Comparison: 1 Levetiracetam versus placebo<br>Outcome: 1 50% Responders intention to treat<br><br>Study or subgroup \| Levetiracetam n/N \| Placebo n/N \| Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI \| Weight \| Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI<br>1 60 mg/kg/day<br>Glauser 2006 (1) 45/101 19/97 51.5 % 2.27 [ 1.44, 3.60 ]<br>Levisohn 2009 % Loge 2010 (2) 40/64 14/34 48.5 % 1.52 [ 0.97, 2.37 ]<br>**Subtotal (95% CI) 165 131 100.0 % 1.91 [ 1.38, 2.63 ]**<br>Total events: 85 (Levetiracetam), 33 (Placebo)<br>Heterogeneity: Chi² = 1.58, df = 1 (P = 0.21); I² =37%<br><br><u>Treatment withdrawal</u><br>For children, there was no difference in withdrawal rates among those treated with levetiracetam and those on placebo.<br><br>  <br>Comparison: 1 Levetiracetam versus placebo<br>Outcome: 5 Treatment withdrawal<br><br>Study or subgroup \| Leveteracetam n/N \| Placebo n/N \| Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI \| Weight \| Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI<br>1 60 mg/kg/day<br>Glauser 2006 7/101 14/97 68.6 % 0.48 [ 0.20, 1.14 ]<br>Levisohn 2009 % Loge 2010 14/64 5/34 31.4 % 1.49 [ 0.59, 3.78 ]<br>**Subtotal (95% CI) 165 131 100.0 % 0.80 [ 0.43, 1.46 ]**<br><br><u>Adverse Events (children, only)</u><br>- Most common in children: somnolence (RR 1.90; 99% CI 0.88 to 4.09)<br>- vomiting (RR 1.22; 99% CI 0.55 to 2.69),<br>- pharyngitis (RR 1.09; 99% CI 0.47 to 2.50),<br>- aggression (hostility) (RR 1.72; 99% CI 0.64 to 4.63),<br>- accidental injury (RR 1.63; 99% CI 0.63 to 4.26)<br>- General adverse effects: dizziness (children; 1.52; 99%CI 0.47 to 4.94), and fatigue ((asthenia), children; 1.82; 99% CI 0.62 to 5.33)<br>- Behavioural adverse effects: 22.64% of children were affected (RR 1.90; 99% CI 1.16 to 3.11)<br><br><u>Cognitive Function / Quality of life (children, only)</u><br>- results indicate that levetiracetam did not lessen/reduce/impair cognitive function in children;<br>- statistically significant worsening of scores in aggressive behaviour, externalising syndromes (consisting of aggressive behaviour and rule-breaking behaviour), and total problems in children treated with levetiracetam, but not those treated with placebo. |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br>- At a dose of 60 mg/kg/day, levetiracetam may be expected to be effective in 25% of children (having taken into account a 25% placebo response). |

| | |
|---|---|
| | - only two RCTs in children (fewer than 300 participants)<br>- only one study for behavioural effects: insufficient evidence to make firm conclusions about the behavioural and emotional effects of levetiracetam on children. When taken in combination, our two analyses of behavioural effects (i.e. an analysis of adverse effects pertaining to changes in behaviour and a review of data from neuropsychological tests) do seem to suggest that some adverse changes in behaviour are likely in children on levetiracetam. The general consensus in literature is that levetiracetam does demonstrate some unfavourable behavioural effects in children (Verrotti 2010), but this is yet to be validated. |

## Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

## Leitlinien

| | |
|---|---|
| **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [8].**<br>Epilepsies: diagnosis and management | Clinical guidelines are defined as 'systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate healthcare for specific clinical circumstances'. This guideline is a partial update of the 2004 guideline and offers best practice advice on the treatment and management of the epilepsies in children and adults. |
| | Methodik<br>Grundlage der Leitlinie:<br>- Formulierung von PICO-Fragen<br>- Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (bis 3 Juni 2010), Datenextraktion, Qualitätsbewertung der identifizierten Literatur<br>- Ein regelmäßiger Abgleich der Empfehlung mit neuer Evidenz findet statt (letztmalig 10 September 2013 – Evidence Update 53). Im Bezug zur Indikation wurde neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung der bisherigen Empfehlungen führen könnte. (The evidence may, therefore, have a potential impact on the guideline, although the details of any impact are outside the scope of the Evidence Update. Decisions on how the new evidence may impact guidance will not be possible until the guidance is reviewed by NICE following its published processes and methods.)<br>- Bewertung der Evidenz und Stärke der Empfehlung nach GRADE<br>- keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz<br>Sonstige methodische Hinweise:<br>Keine getrennte Betrachtung von Kindern und Erwachsenen (Recent EMA decisions regarding licensing of AEDS for use in children indicate that for 'focal epilepsies especially cryptogenic and symptomatic, and idiopathic generalised epilepsies, with absences, myoclonic and/or generalised convulsive seizures, the efficacy of AEDs seems to be comparable in childhood and adulthood. Focal epilepsies in children older than 4 years old have a similar clinical expression to focal epilepsies in adolescents and adults. In refractory focal epilepsies, the results of efficacy trials performed in adults could to some extent be extrapolated to children provided the dose is established.' As a result of this, and with the agreement of the GDG, data for adults and children was combined in refractory focal seizures.) |
| | Recommendations:<br>85. Offer carbamazepine or lamotrigine as first-line treatment to children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures. [new 2012]<br>86. Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs. Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate (provided the acquisition cost of levetiracetam falls to at least 50% of June 2011 value documented in the National Health Service Drug Tariff for England and Wales) if carbamazepine and lamotrigine are unsuitable or not tolerated. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these five AEDs. Be aware of the teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83).[new 2012] |

| | |
|---|---|
| | 87. Consider adjunctive treatment if a second well-tolerated AED is ineffective (see recommendations 85 and 86). [new 2012]<br><br>88. Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments (see recommendations 85 and 86) are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83). [new 2012]<br><br><u>Trade off between clinical benefits and harms:</u><br><br>From the evidence for children, significantly more participants on lamotrigine and oxcarbazepine compared to placebo experienced at least a 50% reduction in seizure frequency. More people on oxcarbazepine (adults and children) achieved seizure freedom than those on placebo in a refractory population on monotherapy. In children, significantly more participants on levetiracetam compared to placebo experienced at least a 50% reduction in seizure frequency.<br><br>The drugs recommended above had unfavourable adverse events profiles, but the GDG found this unsurprising given that they were being evaluated as combination treatment in a refractory population. Many of the adverse events observed in the trials were dose related and in clinical practice these can be mitigated through careful dose titration. Significantly more participants receiving gabapentin, lamotrigine, topiramate and oxcarbazepine withdrew due to adverse events compared to placebo. Gabapentin had higher incidence of somnolence, dizziness and ataxia and aggravation of seizures when compared to placebo. There was no significant difference between levetiracetam and placebo for withdrawal due to adverse events although incidence of adverse events was significantly higher in the levetiracetam arm. No specific adverse events were reported in the trial for clobazam, but the GDG considered its tendency to have sedative side effects and its efficacy can wane over extended use. Oxcarbazepine and lamotrigine had a less favourable adverse events profile compared to placebo. Topiramate had higher incidence of headache when compared with lamotrigine. In children taking lamotrigine the incidence of dizziness, tremor, nausea and ataxia were higher compared to to placebo.<br><br>A decision model was built to weigh up the clinical benefits of each adjunctive AED, measured by seizure control and seizure reduction, compared to the harms from adverse events as measured by withdrawals from treatment due to adverse events. For the drugs recommended here, the treatment benefits outweighed the harms for the average patient and the QALYs gained justified the additional costs over placebo (no adjunctive AED).<br><br><u>Quality of evidence</u><br><br>The quality overall was generally low or very low.<br><br><u>Neue Evidenz aus Evidenzupdate:</u><br><br>The evidence suggests that compared with placebo, adjunctive treatment with perampanel 4–12 mg once daily reduces seizure frequency in people aged 12 years and older with uncontrolled focal seizures. |

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.10.2017

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees |
| 2 | epilep*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 3 | ((focal or partial) and seizure*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 4 | #1 or #2 or #3 |
| 5 | #4 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments |

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.10.2017

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | epilepsies, partial[MeSH Terms] |
| 2 | ((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]) |
| 3 | ((((((((((partial[Title/Abstract]) OR focal[Title/Abstract]) OR occipital lobe[Title/Abstract]) OR ((benign[Title/Abstract]) AND occipital[Title/Abstract])) OR frontal lobe[Title/Abstract]) OR ((benign[Title/Abstract]) AND frontal[Title/Abstract])) OR temporal lobe[Title/Abstract]) OR lateral temporal[Title/Abstract]) OR localization related[Title/Abstract]) OR localisation related[Title/Abstract]) OR gelastic[Title/Abstract]) |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |
| 6 | #5 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))) |
| 7 | #6 AND ("2012/10/1"[PDAT] : "2017/10/16"[PDAT]) |
| 8 | #7 NOT retracted publication[ptyp] |
| 9 | (#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.10.2017

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | epilepsy[MeSH Terms] |
| 2 | epilep*[Title/Abstract] |
| 3 | (((focal[Title/Abstract]) OR partial[Title/Abstract]) AND seizure*[Title/Abstract]) |
| 4 | (((#1) OR #2) OR #3) |
| 5 | (#4) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))) |
| 6 | (#5) NOT retracted publication[ptyp] |
| 7 | (#6) AND ("2012/10/1"[PDAT] : "2017/10/16"[PDAT]) |

## Literatur


1. **Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG.** Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(7):Cd001415. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001415.pub2/abstract.

2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam vom 04. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 06. November 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf.

4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brivaracetam - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brivaracetam (Epilepsie) - Addendum zum Auftrag A16-08; Auftrag A16-38 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 409). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 217). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

7. **Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.** Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012(9):Cd001901. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001901.pub2/abstract.

8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 02.2016. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (Clinical guideline; Band 137). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-6664855034.

9. **Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton JL, Marson AG.** Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(2):Cd001417. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001417.pub3/abstract.

10. **Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG.** Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(6):Cd001909. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001909.pub2/abstract.