



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 4. August 2016

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang .....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	21
2. Bewertungsentscheidung .....	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
2.2 Nutzenbewertung .....	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21
2.2.4 Therapiekosten .....	21
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>22</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	28
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	28

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH .....	30
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	57
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) .....	75
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	83
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>94</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	94
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	115

## **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 folgende 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brivaracetam ist der 15. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ist:

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

Eslicarbazepin<sup>3</sup> oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin<sup>3</sup> oder Topiramal oder Valproinsäure oder Zonisamid<sup>3</sup>.

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.

### 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 dagegen sprechen.

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Stand der Fachinformation Januar 2016

<sup>3</sup> nur für erwachsene Patienten zugelassen

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. Clobazam, Eslicarbazepin<sup>3</sup>, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin<sup>3</sup>, Retigabin<sup>3</sup>, Tiagabin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid<sup>3</sup>.

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 Perampanel vom 15. September 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Abs. 5b Retigabin vom 15. August 2013.

Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 15. Mai 2014.

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 erwachsenen und jugendlichen Epilepsiepatienten ab 16 Jahren stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin<sup>3</sup>, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin<sup>3</sup>, Retigabin<sup>3</sup>, Tiagabin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid<sup>3</sup> zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets von Brivaracetam, benannt und einzeln aufgezählt. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin sowie Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage. Für den Wirkstoff Perampanel konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Dieser Wirkstoff wurde ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

## 2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brivaracetam wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (individuelle antiepileptische Zusatztherapie) vorgelegt, da in keiner Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt zwar an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen indirekten Vergleich mit zwei der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Somit wurden nicht alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie eingesetzt. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden nur Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.

Für einen indirekten Vergleich wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 15 Studien identifiziert, 6 mit Brivaracetam, 4 mit Lacosamid sowie 5 mit Eslicarbazepin. In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie mit Placebo verglichen.

Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosisfindung und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete indirekte Vergleiche mit jeweils angepasstem Studienpool ein. Diese umfassten zudem die zuvor fehlende Endpunkte (Anfallsfrequenz und spezifische unerwünschte Ereignisse).

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

In die Nachbewertung durch das IQWiG (Addendum A16-38) wurden die Studien EP0008 und SP755 (hier jeweils die Studienarme mit 400 mg Lacosamid täglich) und die Brivaracetam-Studie N01254 in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Alle 3 Studien waren placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien. Eingeschlossen waren Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren. Brückenkomparator ist jeweils die Basistherapie + Placebo.

Lacosamid ist nur eine der Optionen zur Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer Epilepsie. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs und des Studiendesigns der herangezogenen Einzelstudien im Placebovergleich sind alle Patienten im (indirekten) Vergleichsarm ohne Berücksichtigung individueller Kriterien wie Vortherapie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Lacosamid behandelt worden. Der behandelnde Arzt hatte keinen Einfluss auf die Wahl der aktiven Therapie. Da die aktive Substanz Lacosamid zum Zeitpunkt der Studierendurchführung in den jeweiligen Studienzentren ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel war, war darüber hinaus auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte zum spezifischen Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Kontraindikationsprofil von Lacosamid nur eingeschränkt gegeben.

Insgesamt kommt der G-BA zum Ergebnis, dass der indirekte Vergleich auf Basis der nachgereichten Auswertung sowohl wegen der oben angeführten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch wegen weiterer Aspekte nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Aufgrund der in den Studien EP0008 und SP755 über das Studiendesign per Randomisierung strikt vorgegebenen Therapie mit Lacosamid im Vergleichsarm ist keine patientenindividuelle Therapie der refraktären Epilepsie-Patienten im Sinne der Vergleichstherapie erfolgt, sondern vielmehr wurden alle Patienten ohne Berücksichtigung der Vortherapien oder anderer zu berücksichtigender Aspekte mit Lacosamid behandelt.

Lacosamid hat mittlerweile ein bekanntes Nebenwirkungsprofil (insbesondere Schwindel, Übelkeit, Doppeltsehen und verschwommenes Sehen<sup>4,5</sup>), das bereits bei der Therapieentscheidung im individuellen Fall in Abstimmung mit dem Patienten berücksichtigt werden muss, welches jedoch damals zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht ausreichend bekannt war.

Es gibt deutliche Hinweise in der Literatur, dass die Therapieergebnisse bei therapieresistenten Patienten abhängig von Anzahl und Art der Vortherapien (Schiller et al.)<sup>6</sup> sind. Auch wenn laut Addendum eine weitgehende Homogenität bei den begleitenden antikonvulsiven Basistherapeutika besteht, ist jedoch die Anzahl der Vortherapien zwischen den indirekten Vergleichsarmen unterschiedlich. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wiegen die uneindeutigen Ergebnisse zu den Morbiditätspunkten umso schwerer. Eine sichere Gleichwertigkeit beim Erreichen des primären Therapieziels der Reduktion der Anfallsfrequenz ist nicht dargelegt worden, sodass sich der im indirekten Vergleich gezeigte Vorteil bei den UE Schwindel, Augenerkrankungen (vorrangig Doppeltsehen und verschwommenes Sehen) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (vorrangig Husten und Schmerzen im Oropharynx) schwer interpretieren lässt.

Abgesehen von den beschriebenen erheblichen Bedenken zur Behandlung mit Lacosamid in den berücksichtigten Studien, bestehen auch erhebliche Zweifel, ob die Studien für einen validen indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hatten eine unterschiedliche Dauer der einzelnen Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase). In den beiden Lacosamid-Studien sind die Studienphasen gleich lang (Titrationsphase 4 Wochen, Erhaltungsphase 12 Wochen). Die Titrationsphase der Brivaracetam-Studie ist mit 8 Wochen doppelt so lang wie die der Lacosamid-Studien, die Erhaltungsphase der Brivaracetam-Studie ist dagegen mit 8 Wochen 4 Wochen kürzer als die Erhaltungsphase der Lacosamid-Studien.

Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden die Patientencharakteristika verglichen. Dabei zeigte sich, dass teilweise die Patienten der Studien mit Lacosamid im Mittel schwerer erkrankt waren als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie der Angaben zur Vorbehandlung und zur Krankheitsdauer. Somit ist die Vergleichbarkeit insgesamt stark eingeschränkt.

Fazit:

Unter Berücksichtigung aller angeführten Aspekte kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die vorgelegte Evidenz, insbesondere der indirekte Vergleich, nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet ist. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt.

---

<sup>4</sup> Fachinformation Lacosamid (Vimpat®; Stand: Oktober 2014)

<sup>5</sup> Nunes et al. "Profile of Lacosamid and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline", *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9: 467-476

<sup>6</sup> Schiller, "Quantifying the response to antiepileptic drugs Effect of past treatment history", *Neurology* 2008;70:54

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

ca. 86 000 bis 200 000 Patienten

Bei diesen 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.

### **2.4 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 [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf) frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016)



## 2.5 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. Juli 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der grundlegend zu der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels durchzuführenden Basistherapie unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Basistherapie, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für die Basistherapie entsprechend entfällt.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Zur Darstellung der Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Zur Darstellung der Kosten wurden, wenn möglich und sinnvoll, auch teilbare Tabletten herangezogen. Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>7</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>8</sup>				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>8</sup>				
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>7</sup>In der Erhaltungsphase

<sup>8</sup> Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Stück) <sup>9</sup>	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 16 Jahren pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch (Anzahl Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>8</sup>				
Brivaracetam	25 - 100	168	50 - 200	730 (25 und 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>8</sup>				
Eslicarbazepin	800	90	800 -1200	365 - 547,5
Gabapentin <sup>10</sup>	300, 800	200	900 - 3 600	1 095 (300 mg)- 1642,5 (800 mg)
Lacosamid	100, 200	168	200 -400	730 (100 bzw. 200 mg )
Lamotrigin <sup>10</sup> .	100, 200	200	100 - 400	365 (100 mg) -730 (200mg)
Levetiracetam <sup>10</sup>	1 000	200	1 000 - 3 000	365 - 1095 (1000mg)
Oxcarbazepin	300, 600	200	600 - 2 400	730 (300 mg) 1 460 (600 mg)
Pregabalin	75, 300	100	150 - 600	730 (75 mg bzw. 300 mg)
Topiramat	100, 200	200	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Valproinsäure	150, 300, 600	200	1 200 - 2 100	730 (600 mg) - 2190 (300 mg) + 730 (150 mg)
Zonisamid	50, 100	196 (100mg) 28 (50 mg)	300 - 500	730 (50 mg und 100 mg) - 730 (50 mg) + 1460 (100 mg)

<sup>9</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>10</sup> teilbar

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>8</sup>		
Brivaracetam	646,07 € (25 mg, 100 mg)	609,14 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 35,16 € <sup>12</sup> )
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>8</sup>		
Eslicarbazepin	612,92 € (800 mg)	577,82 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 33,33 € <sup>12</sup> )
Gabapentin <sup>13</sup>	56,60 € (300mg)	51,22 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 3,61 € <sup>12</sup> )
	143,61 € (800mg)	131,35 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 10,49 € <sup>12</sup> )
Lacosamid	448,08 € (100mg)	422,11 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 24,20 € <sup>12</sup> )
	735,61 € (200mg)	693,72 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 40,12 € <sup>12</sup> )
Lamotrigin <sup>13</sup>	65,41 € (100mg)	59,33 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 4,31 € <sup>12</sup> )
	126,47 € (200mg)	115,57 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 9,13 € <sup>12</sup> )
Levetiracetam <sup>13</sup>	137,96 € (1000mg)	126,15 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 10,04 € <sup>12</sup> )
Oxcarbazepin	91,78 € (300mg)	86,18 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 3,83 € <sup>12</sup> )
	150,00 € (600mg)	141,63 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 6,60 € <sup>12</sup> )
Pregabalin	62,84 € (75mg)	58,61 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 2,46 € <sup>12</sup> )
	129,82 € (300mg)	122,41 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 5,64 € <sup>12</sup> )
Topiram <sup>13</sup>	147,23 € (100mg)	134,68 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 10,78 € <sup>12</sup> )
	267,50 € (200mg)	245,44 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 20,29 € <sup>12</sup> )
Valproinsäure <sup>13</sup>	24,55 € (150 mg)	21,71 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 1,07 € <sup>12</sup> )
	33,86 € (300 mg)	30,28 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 1,81 € <sup>12</sup> )
	49,75 € (600 mg)	44,97 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 3,01 € <sup>12</sup> )
Zonisamid	42,38 € (50mg)	39,12 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 1,49 € <sup>12</sup> )
	322,62 € (100mg)	306,06 € (1,77 € <sup>11</sup> ; 14,79 € <sup>12</sup> )

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>13</sup> Festbetrag Stufe 1

### 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 21. Oktober 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Dezember 2014 statt.

Am 11. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brivaracetam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2016 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 12. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 20. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Juli 2016 übermittelt.

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 26. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Juni 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	28. Juni 2016 19. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. 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 4. August 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 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 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brivaracetam wie folgt ergänzt:**

## **Brivaracetam**

Beschluss vom: 4. August 2016

In Kraft getreten am: 4. August 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>14</sup>:**

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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 Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

ca. 86 000 bis 200 000 Patienten

<sup>14</sup> laut Zulassung vom 14.01.2016



## 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 [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf) frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016)

## Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>15</sup>	
Brivaracetam	2 646,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>15</sup>	
Eslicarbazepin	2 343,38 - 3 515,07 €
Gabapentin	280,43 - 1 078,71 €
Lacosamid	1 834,17 - 3 014,38 €
Lamotrigin	108,28 - 421,83 €
Levetiracetam	230,22 - 690,67 €
Oxcarbazepin	314,56 - 1 033,90 €
Pregabalin	427,85 - 893,59 €
Topiramate	491,58 - 895,86 €
Valproinsäure	164,14 - 410,81 €
Zonisamid	2159,83 - 3 299,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15.07.2016)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** Keine

<sup>15</sup> Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. August 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

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 Dienstag, 27. September 2016  
BAnz AT 27.09.2016 B4  
Seite 1 von 2

## 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**

**Vom 4. August 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 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 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brivaracetam wie folgt ergänzt:

#### **Brivaracetam**

Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 86 000 bis 200 000 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf) frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016).

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>2</sup>	
Brivaracetam	2 646,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>2</sup>	
Eslicarbazepin	2 343,38 – 3 515,07 €
Gabapentin	280,43 – 1 078,71 €
Lacosamid	1 834,17 – 3 014,38 €

<sup>1</sup> laut Zulassung vom 14. Januar 2016

<sup>2</sup> Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffs abgebildet.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Lamotrigin	108,28 – 421,83 €
Levetiracetam	230,22 – 690,67 €
Oxcarbazepin	314,56 – 1 033,90 €
Pregabalin	427,85 – 893,59 €
Topiramat	491,58 – 895,86 €
Valproinsäure	164,14 – 410,81 €
Zonisamid	2 159,83 – 3 299,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. August 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Februar 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Brivacetam eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Patientengruppen"*

##### **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 Ärztesellschaften 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 /](#)
- [Brivaracetam](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 17.05.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208)

- [Modul 1 \(151.0 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1360/2016-02-10\\_Modul1\\_Brivaracetam.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1360/2016-02-10_Modul1_Brivaracetam.pdf))
- [Modul 2 \(85.8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1361/2016-02-10\\_Modul2\\_Brivaracetam.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1361/2016-02-10_Modul2_Brivaracetam.pdf))
- [Modul 3 \(842.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1362/2016-02-10\\_Modul3A\\_Brivaracetam.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1362/2016-02-10_Modul3A_Brivaracetam.pdf))
- [Modul 4 \(21.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1363/2016-02-10\\_Modul4A\\_Brivaracetam.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1363/2016-02-10_Modul4A_Brivaracetam.pdf))



## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(389.8 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-97-5-1365/2016-05-17_Brivaracetam_Info-zVT.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-97-5-1365/2016-05-17\\_Brivaracetam\\_Info-zVT.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-97-5-1365/2016-05-17_Brivaracetam_Info-zVT.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brivaracetam (Briviact®)

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (1) oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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.

(1) nur für Erwachsene Patienten

Stand der Information: November 2014

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.05.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(401.3 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12\\_A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2016
- Mündliche Anhörung: 20.06.2016

### 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\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_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 Ärztesellschaften 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 **07.06.2016** 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)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Brivaracetam%20-%202016-02-15-D-208>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Brivaracetam - 2016-02-15-D-208*). 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 20.06.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.06.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang August 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20.06.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 14.06.2016

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	07.06.2016
Eisai GmbH	02.06.2016
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	07.06.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
UCB Pharma GmbH	Leffers, Hr.
UCB Pharma GmbH	Häck, Hr. Dr.
UCB Pharma GmbH	Hummel, Hr.
UCB Pharma GmbH	Rippin, Hr. Dr.
Eisai GmbH	Mehlig, Hr.
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Hamer, Hr. Prof. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Holtmann, Hr. Prof. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Werner, Hr. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Leffers, Hr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Häck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Hummel, Hr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Rippin, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hamer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Holtmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	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	07.06.2016
Stellungnahme zu	Brivaracetam/Briviact® (A16-08)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i> Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort zur Stellungnahme:</b></p> <p>Am 17. Mai 2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Bewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Brivaracetam (Briviact®) gemäß § 35a SGB V.</p> <p>Im Ergebnis bewertet das IQWiG das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorgelegt habe. Damit folgt das IQWiG nicht der Einschätzung der UCB Pharma GmbH (UCB) als pharmazeutischem Unternehmer, der im Ergebnis einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam nachweist.</p> <p>UCB nimmt zur Dossierbewertung des IQWiG nachfolgend Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das IQWiG folgt bezüglich der zVT nicht den Vorgaben des G-BA. UCB hat die zVT im Nutzen-dossier entsprechend den Vorgaben des G-BA umgesetzt.</li><li>• Das IQWiG hat in seiner Bewertung einzelne Studien bzw. Studienarme für die Nutzenbewertung ausgeschlossen. Diese sind jedoch zu berücksichtigen, da die Studien zulassungskonform durchgeführt wurden, eine adäquate Studiendauer aufweisen und vergleichbare Patientenpopulationen einschließen. Gleichwohl wurden von UCB umfangreiche zusätzliche Analysen mit den vom IQWiG akzeptierten Studien bzw. Studienarmen und weiteren vorgeschlagenen Endpunkten</li></ul>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchgeführt. Auch diese zusätzlichen Analysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse und bestätigen weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insbesondere wird erneut ein Zusatznutzen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) gezeigt. Darunter fallen Ereignisse, die z.B. zu schweren Unfällen, Krankenhauseinweisungen und lebensbedrohlichen Vorkommnissen führen. Ein Zusatznutzen wird auch für einzelne Unerwünschte Ereignisse (UE) und einzelne UE-Gruppierungen (Systemorganklassen, SOC) gezeigt.</li><li>• Alle vom IQWiG vorgeschlagenen Zusatzanalysen wurden umgesetzt.</li></ul> <p>Zusammenfassend bestätigen sowohl die im Dossier bereits gezeigten Ergebnisse als auch die zusätzlichen umfangreichen Analysen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Zeile 12 ff.	<p><b>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p><b>a) Umsetzung der zVT</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Die Wirkstoffe, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, stellen keine Alternativen dar, aus denen der pU wählen kann.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung nicht den vom G-BA definierten Vorgaben hinsichtlich der zVT. Die vom G-BA festgelegte zVT lautet <i>„Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, [...] mit <b>einem</b> der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin <b>oder</b> Gabapentin <b>oder</b> Lacosamid <b>oder</b> [...]“</i> [Hervorhebungen von UCB].</p> <p>Der G-BA definiert damit mehrere gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien. Insgesamt werden 10 Wirkstoffe genannt, die durch eine Verknüpfung mit dem Wort <i>„<b>oder</b>“</i> in einem Alternativverhältnis zueinander stehen. Daraus ergibt sich ein Wahlrecht, welches durch die Wörter <i>„mit <b>einem</b> der folgenden Wirkstoffe“</i> klarstellend beschrieben ist. UCB hat davon Gebrauch gemacht und hat nicht nur einen, sondern sogar zwei Vergleichswirkstoffe ausgewählt. Die Interpretation des IQWiG, dass alle vom G-BA genannten Wirkstoffe zu berücksichtigen seien, geht über den Wortlaut der vom G-BA festgelegten zVT hinaus und lässt das bestehende</p>	<p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin<sup>3</sup> Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin<sup>3</sup>, Retigabin<sup>3</sup>, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid<sup>3</sup> zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets von Brivaracetam, benannt und einzeln aufgezählt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Zeile 16 ff.	<p>Wahlrecht von UCB unberücksichtigt. Damit widerspricht die Bewertung des IQWiG der vom G-BA vorgegebenen Fragestellung.</p> <p><b>b) Optimale antiepileptische Therapie</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre daher jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>In seiner Bewertung führt das IQWiG aus, dass der Nachweis einer „optimalen“ Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten nicht erbracht worden sei. Diese Forderung ist jedoch nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT.</p> <p>Abgesehen davon, dass die Definition einer „optimalen“ Therapie offen gelassen wird, lässt sich zudem zum Zeitpunkt einer Therapieentscheidung nicht feststellen, ob eine Behandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen optimal ist, da keine Voraussage getroffen werden kann, welche Wirkung und Nebenwirkungen bei einem Patienten zu beobachten sein werden. Auch im Nachgang lässt sich nicht feststellen, ob eine Therapie optimal war.</p> <p><b>c) Patientenindividuelle antiepileptische Therapie</b></p>	<p>Aufgrund der in den Studien EP0008 und SP755 über das Studiendesign per Randomisierung strikt vorgegebenen Therapie mit Lacosamid im Vergleichsarm ist keine patientenindividuelle Therapie der refraktären Epilepsie-Patienten im Sinne der Vergleichstherapie erfolgt, sondern vielmehr wurden alle Patienten ohne Berücksichtigung der Vortherapien oder anderer zu berücksichtigender Aspekte mit Lacosamid behandelt</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Zeile 23 ff.	<p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Die patientenindividuelle Wahl der Vergleichstherapie sieht der pU durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und die Dokumentation der jeweiligen Vortherapie der Patienten gegeben. Die Auswahl der Therapie soll in den vom pU eingeschlossenen Studien vor Randomisierung gemeinsam von Arzt und Patienten in Form einer Therapieempfehlung bzw. der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme getroffen worden sein. Diese Begründung des pU ist nicht nachvollziehbar. In den vom pU eingeschlossenen Studien war für Arzt und Patienten keine individuelle Wahl der Therapie möglich, da neben Placebo nur ein Wirkstoff eingesetzt wurde. Einen Nachweis, dass dieser Wirkstoff für die Patienten die individuell optimale Therapie war, liefert der pU nicht.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Aussage, dass die Therapie in den eingeschlossenen Studien nicht patientenindividuell erfolgt sei, ist nicht zutreffend.</p> <p>Eine Heilbehandlung - auch in klinischen Studien - muss immer im individuellen Interesse eines Patienten liegen. Der Arzt muss immer individuell und unter Berücksichtigung aller Umstände des Einzelfalls (einschließlich der Vortherapien und der verfügbaren Studienwirkstoffe) alle Therapieoptionen gegeneinander abwägen. Damit wird durch die individuelle ärztliche Entscheidung, den Patienten in eine Studie einschließen zu wollen, das Erfordernis der patientenindividuellen Therapie im Vorhinein sichergestellt.</p>	<p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Zeile 4 ff.	<p><b>2. Eignung der Studien mit Brivaracetam</b></p> <p><b>a) Titration</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Eine patientenindividuelle Anpassung der Dosis von Brivaracetam gemäß d-er Fachinformation wurde lediglich in der Studie N01254 durchgeführt. [...] In den Studien N01193, N01252, N01253 und N01358 wurden die Patienten demgegenüber randomisiert einer festen Brivaracetam-Dosierung bzw. Placebo zugeordnet. Die Anwendung von Brivaracetam erfolgte in den Studien demnach ohne eine patientenindividuelle Titration entweder mit zu hoher Startdosis oder ohne die Möglichkeit einer Dosisescalation. Beides ist weder inhaltlich sinnvoll noch zulassungskonform.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Studien wurden zulassungskonform durchgeführt. Das IQWiG kommt hingegen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Brivaracetam in den Zulassungsstudien N01193, N01252, N01253 und N01358 nicht zulassungskonform sei, da diese ohne eine patientenindividuelle Titration entweder mit zu hoher Startdosis oder ohne Möglichkeit der Dosisescalation erfolgt sei.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Briviact® (1) ist die empfohlene Anfangsdosis 50 oder 100 mg/Tag. Beide Dosierungen sind bereits therapeutisch wirksam. Eine „Titration“ (Erhöhung der Dosis bis zu einer therapeutisch wirksamen Dosis) ist somit nicht erforderlich und wird auch</p>	<p>Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hatten eine unterschiedliche Dauer der einzelnen Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase). In den beiden Lacosamid-Studien sind die Studienphasen gleich lang (Titrationsphase 4 Wochen, Erhaltungsphase 12 Wochen). Die Titrationsphase der Brivaracetam-Studie ist mit 8 Wochen doppelt so</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Zeile 20 ff.	<p>nicht in der Fachinformation erwähnt. Dies ist im Vergleich zu anderen Antiepileptika ein Vorteil von Brivaracetam und für Patienten von besonderem Nutzen. Auch ist die Behandlung mit einer höheren Anfangsdosis (z.B. 200 mg/Tag) laut Fachinformation nicht ausgeschlossen.</p> <p>Bei der in der Zulassung erwähnten Dosisanpassung handelt es sich um eine „Kann“-Regelung. Da Wirksamkeit und Verträglichkeit über alle Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich sind, ist dies auch aus medizinischer Sicht sinnvoll und zulassungskonform. Dies berücksichtigend, sind auch die vom IQWiG ausgeschlossenen Studien zu verwenden.</p> <p>Selbst wenn, wie vom IQWiG vorgeschlagen, nur die Studie N01254 zur Zusatznutzenbewertung herangezogen wird, resultiert daraus weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam (2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).</p> <p><b>b) Studiendauer</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU wählt in seinen Ein- / Ausschlusskriterien zur Studienausswahl eine Mindeststudien-dauer von 6 Wochen. Obwohl die EMA in ihren Leitlinien zu klinischen Studien bei Epilepsie eine Dauer der Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen empfiehlt [20], sind nach Ansicht des pU 6 Wochen Erhaltungsphase ausreichend um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam, Lacosamid und Eslicarbazepin untersuchen zu können. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt. Eine Erhaltungsphase von 12 Wochen wird als sinnvoll und notwendig erachtet.“</i></p>	<p>lang wie die der Lacosamid-Studien, die Erhaltungsphase der Brivaracetam-Studie ist dagegen mit 8 Wochen 4 Wochen kürzer als die Erhaltungsphase der Lacosamid-Studien.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die von der EMA geforderte Studiendauer von mindestens 12 Wochen dient dem Ausschluss lediglich kurzfristiger Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit (3). Die Bewertung der dauerhaften Wirksamkeit von Brivaracetam wurde durch die EMA vorgenommen und im Rahmen der Zulassung bestätigt. Daher entfällt die Voraussetzung für die Begründung einer Mindeststudien-dauer von 12 Wochen für die Zusatznutzenbewertung.</p> <p>Somit und wie im Dossier ausführlich dargelegt (Modul 4, S. 70-73 und Anhang 4), ist eine Studiendauer von 6 Wochen für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Zusatznutzenbewertung festzusetzen.</p> <p>Eine zusätzliche Analyse aller Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen (4 von 6 Studien) liegt im Dossier bereits vor (Modul 5) (5). Auch hier zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam.</p> <p>Die Vorschläge des IQWiG dennoch aufgreifend, wird in einer zusätzlichen Analyse allein die Studie N01254 (Studiendauer ≥ 12 Wochen und flexible Dosierung) mit den vom IQWiG vorgegebenen zVT-Dosisarmen verglichen. Hierin bestätigt sich wiederum ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam (2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).</p>	<p>In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden nur Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.</p>
	<p><b>3. Indirekte Vergleiche</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 11, Zeile 6 f.</p> <p>S. 14, Zeile 16 ff.</p>	<p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><b>Lacosamid:</b>  <i>„Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid abzuleiten.“</i></p> <p><b>Eslicarbazepin:</b>  <i>„Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin abzuleiten.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>UCB ist weiterhin davon überzeugt, dass die indirekten Vergleiche geeignet sind, den Zusatznutzen von Brivaracetam aufzuzeigen. Zum einen folgen sie den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers (6) und der Dossiervorlage. Zum anderen werden umfangreiche zusätzliche Auswertungen und Sensitivitätsanalysen in dieser Stellungnahme vorgelegt, die die vom IQWiG adressierten Punkte aufgreifen und dennoch das gleiche qualitative Ergebnis liefern. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche sind demnach robust. Aus der Sicht von UCB zeigt sich damit insgesamt, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche geeignet sind, aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.</p> <p>Im Folgenden wird zur Begründung auf die Eignung der Dosisarme der zVT und die Ähnlichkeit der Studienpopulation eingegangen. Anschließend werden die vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Analysen weiterer Endpunkte dargestellt.</p>	<p>Für einen indirekten Vergleich wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 15 Studien identifiziert, 6 mit Brivaracetam, 4 mit Lacosamid sowie 5 mit Eslicarbazepin. In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie mit Placebo verglichen.</p> <p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p> <p>Um über den Zusatznutzen von Brivaracetam beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Bewertet</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Zeile 33 ff.	<p><b>a) Eignung der Dosisarme der zVT</b></p> <p><b>(1) Dosierung Lacosamid-Studien:</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u>  <i>„Bei den Behandlungsarmen mit 200 mg Lacosamid/Tag kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Wirkstoff für einen Teil der Patienten zu gering dosiert war. [...] Für die Nutzenbewertung relevant sind daher lediglich die Behandlungsarme mit 400 mg Lacosamid/Tag.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die EMA hat auch die 200 mg Lacosamid-Dosierung als wirksam bewertet (7). Die Zulassung hat sich in der klinischen Praxis bestätigt, da eine große Zahl von Patienten mit 200 mg/Tag Lacosamid erfolgreich behandelt wird (8, 9, 10). Somit sind auch indirekte Vergleiche gegen 200 mg/Tag Lacosamid sinnvoll und notwendig.</p> <p>Die vom IQWiG für die Nutzenbewertung als relevant betrachteten Vergleiche gegen 400 mg/Tag Lacosamid sind für alle 6 Brivaracetam-Studien bereits im Dossier enthalten und zeigen analog zu den Hauptauswertungen des Dossiers ebenfalls den beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam (Modul 4).</p>	<p>werden soll der indirekte Vergleich der Brivaracetam-Studie N01254 mit den für diesen indirekten Vergleich möglicherweise geeigneten Studien mit Lacosamid. In die Nachbewertung durch das IQWiG (Addendum A16-38) wurden die Studien EP0008 und SP755 (hier jeweils die Studienarme mit 400 mg Lacosamid täglich) und die Brivaracetam-Studie N01254 in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Alle 3 Studien waren placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien. Eingeschlossen waren Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren. Brückenkomparator ist jeweils die Basistherapie + Placebo.</p> <p>Lacosamid ist nur eine der Optionen zur Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer Epilepsie. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs und des Studiendesigns der herangezogenen Einzelstudien im Placebovergleich sind alle Patienten</p>



Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Zeile 30 ff.	<p>Auch die vom IQWiG vorgeschlagene Zusatzanalyse mit der Brivaracetam-Studie N01254 zeigt im Vergleich mit 400 mg/Tag Lacosamid wiederum den beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam (2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6, 2.7).</p> <p><b>(2) Dosierung Eslicarbazepin-Studien:</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Lediglich 4 der 13 vom pU eingeschlossenen Behandlungsarme sind hinsichtlich der Dosierung und Anwendung von Eslicarbazepin zulassungskonform.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Das IQWiG hat einzelne Behandlungsarme von Eslicarbazepin für die Zusatznutzenbewertung nicht berücksichtigt. Um potenziell relevante Daten nicht im Vorhinein auszuschließen, hatte UCB alle Studienarme eingeschlossen.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen der verschiedenen Eslicarbazepin-Dosierungen sind weiterhin sinnvoll (Modul 1; S. 15). Dosisarme mit von der Fachinformation abweichender Titration wurden in den Auswertungen berücksichtigt, da ähnliche (homogene) Therapieeffekte zu beobachten sind.</p> <p>Bei einer dennoch durchgeführte Zusatzanalyse mit den vom IQWiG als relevant erachteten Eslicarbazepin-Dosisarmen zeigt sich wiederum ein beträchtlicher Zusatznutzen für Brivaracetam (2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).</p>	<p>im (indirekten) Vergleichsarm ohne Berücksichtigung individueller Kriterien wie Vortherapie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Lacosamid behandelt worden. Der behandelnde Arzt hatte keinen Einfluss auf die Wahl der aktiven Therapie. Da die aktive Substanz Lacosamid zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in den jeweiligen Studienzentren ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel war, war darüber hinaus auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte zum spezifischen Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Kontraindikationsprofil von Lacosamid nur eingeschränkt gegeben.</p> <p>Insgesamt kommt der G-BA zum Ergebnis, dass der indirekte Vergleich auf Basis der nachgereichten Auswertung sowohl wegen der oben angeführten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch wegen weiterer Aspekte nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 11, Zeile 16 ff.</p> <p>S. 15, Zeile 1 ff.</p>	<p><b>b) Ähnlichkeit der Studienpopulationen</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><b>Lacosamid:</b></p> <p><i>„Dabei zeigte sich, dass teilweise die Patienten der Studien mit Lacosamid im Mittel schwerer erkrankt sind als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie der Angaben zur Vorbehandlung und zur Krankheitsdauer.“</i></p> <p><b>Eslicarbazepin:</b></p> <p><i>„Dabei zeigte sich im indirekten Vergleich von Brivaracetam vs. Eslicarbazepin, dass teilweise die Patienten der Studien mit Eslicarbazepin im Mittel weniger schwer erkrankt sind als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Studienpopulation ist aus methodischer und medizinischer Sicht hinreichend ähnlich und daher für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>Die Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien für einen indirekten Vergleich ist nach den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (6) durchgeführt worden: es konnte gezeigt werden, dass die Studien unabhängig von verschiedenen Ausgangswerten gleiche (d.h. homogene) Therapieer-</p>	<p>Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden die Patientencharakteristika verglichen. Dabei zeigte sich, dass teilweise die Patienten der Studien mit Lacosamid im Mittel schwerer erkrankt waren als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie der Angaben zur Vorbehandlung und zur Krankheitsdauer. Somit ist die</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Zeile 12 f.	<p>gebnisse aufweisen. Somit liegt kein Grund vor, einzelne Studien von der Analyse auszuschließen. Daher sind alle im Dossier eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>Für den Schweregrad einer Epilepsie existiert keine Definition. Bei der Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulation geht es nicht um den Schweregrad, sondern um die Frage, ob potentielle Unterschiede der Patientenpopulationen einen Effekt auf das Therapieergebnis haben. Aus medizinischer Sicht hängt diese Bewertung von vielen Faktoren ab und kann allein anhand der genannten Faktoren (Zahl der Anfälle, Zahl der Vortherapien, Dauer der Erkrankung) nicht vorgenommen werden. Die in der Bewertung benannten Unterschiede sind zudem ab einem bestimmten Krankheitsstadium nur noch von gradueller Art, da es zu keiner weiteren Änderung der Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges kommt. Dies wurde z.B. an der Zahl der Vortherapien durch Schiller und Najjar (11) gezeigt.</p> <p>Eine dennoch angefertigte zusätzliche Analyse, bei der ausschließlich die vom IQWiG als ausreichend ähnlich beschriebenen Studien (EP0008, SP755, BIA-2093-304) mit der Brivaracetam-Studie N01254 verglichen werden, zeigt erneut den beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam (2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7).</p> <p><b>c) Patientenrelevante Endpunkte</b> <u>Bewertung IQWiG:</u></p>	Vergleichbarkeit insgesamt stark eingeschränkt.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 14, Zeile 8 ff.</p> <p>S. 19, Zeile 32 ff.</p>	<p><i>„Als sinnvolle Ergänzung zur 50%-Responder-Rate wird daher die Änderung der Anfallsfrequenz gesehen.“</i></p> <p><i>„Eine Auswertung der UE auf der Ebene der SOC (System Organ Class) legt der pU jedoch nicht vor, obwohl ihm dies möglich gewesen wäre. Die Auswertung der UE ist damit unvollständig. Auf psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen oder Suizid / Suizidgedanken weist auch die EMA in ihrer Bewertung zu Brivaracetam hin [20].“</i></p> <p><i>„Die Mortalitätsrate ist nicht unmittelbar aus der Gesamtrate der SUE ablesbar. Auch wenn hinsichtlich der Mortalität kein Unterschied zwischen den Wirkstoffen bestehen sollte, ist eine Darstellung der Daten im Sinne der Vollständigkeit notwendig.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p><b>(1) Anfallsfrequenz:</b></p> <p>Der Endpunkt „Änderung der Anfallsfrequenz“ liegt bereits im Dossier vor, kategorisiert als eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% (Endpunkt „50%-Responder-Rate“).</p> <p>Dies entspricht den Forderungen des IQWiG-Methodenpapiers (6), da im Gegensatz zur Änderung der Anfallsfrequenz die Möglichkeit besteht, den Nutzen auf individueller Patientenbasis zu bewerten (S. 168).</p> <p>Dennoch greift UCB den Vorschlag des IQWiG auf und legt für diesen Endpunkt zusätzlich die prozentuale Veränderung der Anfallsfrequenz vor (2, 2.7). Wiederum bleibt durch diese zusätzliche Auswertung der beträchtliche Zusatznutzen von Brivaracetam bestehen.</p>	<p>Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete indirekte Vergleiche mit jeweils angepasstem Studienpool ein. Diese umfassten zudem die zuvor fehlenden Endpunkte (Anfallsfrequenz und spezifische unerwünschte Ereignisse). Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wiegen die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>(2) Systemorganklassen (SOC):</b></p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Analyse auf Basis der zusammenfassenden Systemorganklassen kann zu einer potenziellen Vermengung von relevanten UE-Reduktionen mit nicht-signifikanten Befunden führen.</p> <p>Dennoch legt UCB eine solche Analyse zusätzlich vor. Wiederum zeigt sich der beträchtliche Zusatznutzen von Brivaracetam (2, 2.1, 2.2). Insbesondere für die psychiatrischen Erkrankungen ergibt sich durch die zusätzlichen neuen Analysen ein signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (Anhang 2.1, S. 38, RR=0,44 [0,20; 0,94]). Durch die zusätzliche SOC-Analyse konnte somit ein weiterer positiver Verträglichkeitsaspekt herausgearbeitet werden.</p> <p><b>(3) Mortalität:</b></p> <p>In dem Studienpool des Dossiers handelt es sich bei der Mortalität um 9 von über 5.000 Patienten, die sich auf 3 Entwicklungsprogramme verteilen (Brivaracetam, Lacosamid und Eslicarbazepin). Für die aus Sicht des IQWiG relevante Studie N01254 ist ein Todesfall dokumentiert. Die entsprechende Analyse weist keine statistische Signifikanz auf (2, 2.6).</p>	<p>uneindeutigen Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten umso schwerer., sodass sich der im indirekten Vergleich gezeigte Vorteil bei den UE Schwindel, Augenerkrankungen (vorrangig Doppeltsehen und verschwommenes Sehen) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (vorrangig Husten und Schmerzen im Oropharynx) schwer interpretieren lässt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Zeile 14 ff.	<p><b>4. Dosiseffekt von Brivaracetam</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU legt in seinem Dossier eine Analyse vor, um zu überprüfen, ob die eingesetzte Dosis von Brivaracetam einen Effektmodifikator darstellt. Der Dosiseffekt wurde dabei in einem generalisierten linearen Modell untersucht. Diese Analyse ist zwar prinzipiell methodisch geeignet, basiert jedoch zum einen auf einem Studienpool, der auch die beiden Studien mit zu kurzer Studiendauer – N01114 und N01193 – einschließt. Zum anderen ist der Studienpool vergleichsweise klein. Einzelne Dosierungen sind nur mit einer Studie besetzt, sodass die Analyse eine geringe Power zur Aufdeckung von Dosisunterschieden hat. Schließlich hat der pU die Analyse nicht für alle interessierenden Endpunkte durchgeführt, insbesondere fehlen Analysen zur Anfallsfrequenz und zu UE zum Komplex psychiatrischer Ereignisse.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Alle 6 Brivaracetam-Studien sind für die Betrachtung des Dosiseffektes geeignet, da alle Studien homogen dieselben Effekte zeigen. Der Studienpool ist mit 1.940 Patienten ausreichend groß, und für die Methodik ist es nicht erforderlich, dass in jeder Studie alle Dosierungen besetzt sind. Für alle 16 betrachteten Endpunkte zeigte sich keine Dosis-Wirkungskurve. Eine Erweiterung der Endpunkte mit der Veränderung der Anfallsfrequenz oder mit SOC führt wegen</p>	<p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosis titration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Ähnlichkeit der Endpunkte zu korrelierenden Ergebnissen mit den vorhandenen Analysen. Für die Mortalität gibt es keine ausreichende Inzidenz, um eine Analyse durchzuführen.</p> <p>Die Dosisäquivalenz von Brivaracetam ist auch ohne ein komplexes statistisches Modell gut zu beurteilen, da z.B. das Relative Risiko für die 50%-Responder-Rate leicht über die steigenden Dosierungen abfällt (Modul 4, S. 211), also das Gegenteil von dem zu beobachten ist, was durch die Behauptung einer ansteigenden Dosis-Wirkungskurve impliziert wird. Auch die UE-Rate liegt für die 200 mg/Tag-Dosis leicht unterhalb der 100 mg/Tag-Dosis. Ebenso liefern auch einzelne UE keine signifikanten Signale einer Dosis-Wirkungskurve (Modul 4, S. 212-215). Eine strikte Trennung von potenziell unterschiedlichen Brivaracetam-Dosiseffekten ist somit durch die vorhandene Evidenz der Daten nicht abgedeckt.</p> <p>Durch das Vorgehen des IQWiG, trotz der vorliegenden Daten (Modul 4, S. 211-215) von einer Dosis-Wirkungskurve auszugehen, wird der Studienpool letztlich auf eine einzige klinische Studie reduziert (N01254). UCB ist weiterhin der Auffassung, dass alle 6 Studien für die Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen werden müssen.</p> <p>Würde man für einen indirekten Vergleich nur die Studie N01254 als geeignet ansehen, dann erübrigt sich die Analyse einer Dosis-Wirkungskurve, da keine unterschiedlichen Dosierungen über mehrere Studienarme hinweg zusammengefasst werden können. In dieser Studie wurde die Dosis in einem einzigen Verum-Arm nach Ermessen des Arztes angepasst.</p>	<p>Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Zeile 17	<b>5. Bibliographische Recherche zum direkten Vergleich</b> <u>Bewertung IQWiG:</u> <i>„Die Suchstrategie in MEDLINE weist mehrere Verknüpfungsfehler auf.“</i> <u>Stellungnahme UCB:</u> Die bibliographische Literaturrecherche findet sich im Anhang dieser Stellungnahme aktualisiert. Es ergibt sich kein neues Suchergebnis (12).	
S. 21, Zeile 23	<b>6. Bibliographische Recherche für indirekten Vergleich</b> <u>Bewertung IQWiG:</u> <i>„Die Suchstrategie in Embase weist mehrere Verknüpfungsfehler auf.“</i> <u>Stellungnahme UCB:</u> Die bibliographische Literaturrecherche findet sich im Anhang dieser Stellungnahme aktualisiert. Es ergibt sich kein neues Suchergebnis (13).	
S. 28, Zeile 17 ff.	<b>7. GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> <b>a) Aktuelle Daten des Statistischen Bundesamtes</b> <u>Bewertung IQWiG:</u>	



Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Zeile 2 ff.	<p>„Der pU legt seinen Berechnungen Angaben des statistischen Bundesamtes zur Größe der Bevölkerung Deutschlands aus dem Jahres 2012 zugrunde, obwohl für das Jahr 2014 aktuellere Angaben verfügbar sind.“</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes zum Jahr 2014 (14) ergeben sich folgende Neuberechnungen:</p> <p>Bevölkerung Deutschland <math>\geq 16</math> Jahre: 69.724.153 Personen (zuvor: 69.072.265)</p> <p>Anteil GKV-Versicherte: 86,57% (zuvor 86,76%)</p> <p>daraus folgt:</p> <p>Größe der Zielpopulation: 64.169 bis 148.817 Patienten (zuvor 63.710 bis 147.752 Personen).</p> <p><b>b) Berechnungsschritt von Patienten</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p>„Die Möglichkeit einer Zusatztherapie nach einer ersten Monotherapie bei Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte, findet sich auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter [30]. Laut der Studie von Brodie et al. [28] kommen aufgrund der</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:</p> <p>ca. 86 000 bis 200 000 Patienten</p> <p>Bei diesen 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.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Formulierung der Fachinformation eher circa 50% statt circa 40% der Patienten für eine Behandlung mit Brivaracetam infrage.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Empfehlungen der DGfE (15) werden unvollständig angeführt. Die Empfehlungen beschreiben eindeutig, dass sich die Möglichkeit einer Zusatztherapie nach der ersten Monotherapie nur auf einen kleinen Teil der entsprechenden Patienten bezieht: „<i>In <b>selteneren Fällen</b> kommt auch als zweites Präparat bereits eines aus der Liste der AED fernerer Wahl (Monotherapie) oder der Liste der AED zur Zusatztherapie in Betracht.</i>“ [Hervorhebung von UCB]</p> <p>Laut den Empfehlungen der DGfE, auf die in der Bewertung Bezug genommen wird, sprechen 15% der Patienten auf ein zweites Medikament an. Selbst unter einer weitgehenden Auslegung sollten nicht mehr als ca. 2,5% der Patienten in einer Zusatztherapie behandelt werden. Die von UCB durchgeführte Kalkulation der in Frage kommenden Patienten von 37,7% wird somit auch durch die Empfehlung der DGfE gestützt.</p> <p>Um zusätzliche Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zum Ordnungsverhalten neuer Antiepileptika zu erhalten, wird zurzeit mit einem wissenschaftlichen Institut eine Studie auf Basis von anonymisierten GKV-Routinedaten für den Zeitraum 2007-2014 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kürze vorliegen und publiziert.</p>	
S. 30, Zeile 7 ff.	<p><b>8. Kosten GKV; Verbrauch</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Bei Eslicarbazepin legt der pU seinen Berechnungen mit 400 mg pro Gabe nur die anfängliche Dosierung als Minimum einer Verbrauchsspanne zugrunde. Die Fachinformation sieht aber eine Erhaltungsdosis von 800 mg pro Gabe als Minimum vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung einer Dosisspanne von 800 mg – 1200 mg betragen die neu berechneten Arzneimittelkosten in der Erhaltungstherapie 2.344,38 € - 3.516,07 € pro Jahr. Basis der Berechnung ist das wirtschaftlichste Arzneimittel „Zebinix® Eisai 800 mg Tabletten“ (AVP=612,92 €) mit Stand 01. Februar 2016.</p>	
S. 30, Zeile 17 f.	<p><b>9. Kosten GKV</b></p> <p><b>a) Arzneimittelkosten pro Jahr von Oxcarbazepin und Pregabalin</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Bei Oxcarbazepin wählt der pU fälschlicherweise ein Importpräparat, wodurch sich niedrigere Kosten ergeben. Bei Pregabalin ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Arzneimittelkosten in der Erhaltungstherapie von Oxcarbazepin betragen 314,56 € - 1.183,62 € pro Jahr auf Basis des wirtschaftlichsten Generikums „Oxcarbazepin Stada 300 mg</p>	Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packun-

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 30, Zeile 19 f.</p> <p>S. 31, Zeile 5 f.</p>	<p>Filmtabletten“ (AVP=91,78 €, HR=3,83 €) bzw. „Oxcarbazepin Stada 600 mg Filmtabletten“ (AVP=171,53 €, HR=7,62 €) mit Stand 01. Februar 2016.</p> <p>Die Arzneimittelkosten in der Erhaltungstherapie von Pregabalin betragen 441,07 € - 927,39 € pro Jahr auf Basis des wirtschaftlichsten Arzneimittels „Pregabalin beta 75 mg Hartkapseln“ (AVP=64,74 €, HR=2,55 €) bzw. „Pregabalin beta 300 mg Hartkapseln“ (AVP=134,68 €, HR=5,87 €) mit Stand 01. Februar 2016.</p> <p><b>b) Abzug eines zu hohen Herstellerrabattes bei Oxcarbazepin, Pregabalin und Zonisamid</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Bei Oxcarbazepin, Pregabalin und Zonisamid zieht der pU einen zu hohen Herstellerrabatt für Arzneimittel ab, die der Festbetragsregelung unterliegen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt aus Gründen der Vereinfachung mit einem pauschalen 10%igen Herstellerrabatt. Insgesamt wird die Berechnung der Jahrestherapiekosten als plausibel angesehen. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der Herstellerrabatte mit Stand 01. Februar 2016 ist dem Anhang beigefügt (16).</p> <p><b>c) Jahrestherapiekosten</b></p> <p><u>Bewertung IQWiG:</u></p>	<p>gen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2016</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der pU lässt Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika sowie den Zulassungsstatus nur als Mono- oder Zusatztherapie außer Acht.“</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Eine valide materielle Quantifizierung eventueller Wechselwirkungen, einer häufig komplexen Therapie mit mehreren Antiepileptika und anderen Therapeutika sowie insbesondere deren Zuordnung zu einem Präparat, ist angesichts der Komplexität der Therapie ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus hat Brivaracetam keine Zulassung für die Monotherapie. Deswegen kann der Zulassungsstatus (Mono- oder Zusatztherapie) nicht in Betracht gezogen werden. Die Argumentation des IQWiG ist daher nicht nachvollziehbar, auch weil Antiepileptika mit ausschließlicher Monotherapie-Zulassung nicht verfügbar und nicht in der Liste der zVT des G-BA enthalten sind.</p>	<p>Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich.</p>
	<p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>In der Bewertung zum Nutzendossier von Brivaracetam hat das IQWiG u.a. Anmerkungen zur zVT, der Eignung von Studien und Endpunkten vorgebracht. Die darin zum Ausdruck gebrachten Bewertungen werden von UCB nicht geteilt.</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme greift UCB dennoch die Vorschläge des IQWiG auf und legt umfangreiche zusätzliche Auswertungen vor. Die Ergebnisse bestätigen die bereits im Dossier vorgelegten Auswertungen und sind demnach robust.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (individuelle antiepileptische Zusatztherapie) vorgelegt, da in keiner Studie die zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend zeigt sich, dass Brivaracetam sowohl unter Berücksichtigung der im Dossier getroffenen Feststellungen, als auch im Hinblick auf die vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Analysen einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Brivaracetam, begründet durch im Vergleich zu Lacosamid und Eslicarbazepin statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in verschiedenen Verträglichkeitsendpunkten.</p>	<p>Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer gibt zwar an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen indirekten Vergleich mit zwei der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Somit wurden nicht alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie eingesetzt. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden nur Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.</p> <p>Unter Berücksichtigung aller angeführten Aspekte kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die vorgelegte Evidenz, insbesondere der indirekte Vergleich, nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet ist. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literatur- und Anlagenverzeichnis

1. Fachinformationen Brivaracetam 2016. Briviact<sup>®</sup>, UCB Pharma GmbH
2. N01254 Ergebnisse Zusatzanalysen
  - 2.1. N01254-SOC
  - 2.2. N01254-SOC\_Sensitivitätsanalyse
  - 2.3. N01254-Dossierendpunkte-LCM
  - 2.4. N01254-Dossierendpunkte-Sensitivitätsanalyse
  - 2.5. N01254-Dossierendpunkte ausgewählte ESL-Arme
  - 2.6. N01254-Mortalität
  - 2.7. N01254-Anfallsfrequenz
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders [online]. 22.07.2010 [Zugriff: 06.06.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070043.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf)
4. Grafik UE-Rate
5. BRV ohne N01114 und N01193
6. IQWiG Methodenpapier, Version 4.2
7. Fachinformation Lacosamid 2014. Vimpat<sup>®</sup>, UCB Pharma GmbH
8. Stephen LJ; Kelly K, Parker P et al. Adjunctive lacosamide – 5 Year´s clinical experience. *Epilepsy Research* (2014). 108: 1385-1391.
9. Kamel JT, DeGruyter MA, D´Souza WJ et al. Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. *Acta Neurol Scand* (2013). 127:, 149-153
10. Flores L, Kemp S, Colbeck KJ et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: A multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure* (2012). 21: 512-517
11. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. Effect of past treatment history. *Neurology* (2008). 70:54-65
12. Suchstrategie Medline
13. Suchstrategie Embase
14. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2014), Altersjahre (unter 1 Jahr - 85 Jahre und mehr) [online]. In: Genesis-Online. [Zugriff: 06.06.2016]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>
15. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie. Empfehlungen der DGfE zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter. Ergänzend zu den Leitlinien „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 [Zugriff 05.06.2016] URL: [http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlung%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf](http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlung%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf)
16. Kosten neue Zielpopulation



## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	02.06.2016
Stellungnahme zu	Brivaracetam / Briviact®
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i> <i>Lyoner Straße 36</i> <i>60528 Frankfurt</i> Dr. Edgar Kockelmann, Hilmar Mehlig

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung:</u></b></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. die Antiepileptika Zonegran® und Zebinix® in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Zonegran® lautet: „Zonegran® ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ Darüber hinaus ist Zonegran® auch indiziert als „Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie“ (Eisai Limited 2016).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Zebinix® lautet: „Zebinix® wird zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet“ (BIAL 2015).</p> <p>Zudem ist das Präparat Fycompa® (Perampanel) ein europaweit seit dem 23.07.2012 zugelassenes Antiepileptikum von Eisai mit folgendem Anwendungsgebiet: „Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie. Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.“</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Eisai Europe Limited 2015). Fycompa® wurde zum 01.07.2013 in Deutschland von der Eisai GmbH außer Vertrieb gesetzt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Briviact® lautet: „Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.“ (UCB Pharma S.A. 2016), also in einem für unsere Präparate vergleichbaren Anwendungsgebiet.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Brivaracetam betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	
<p><b><u>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und Interpretationen und Ausführungen des IQWiG dazu:</u></b></p> <p>In Modul 3A des Nutzendossiers zu Brivaracetam ist unter 3.1.1 die Festlegung des G-BA zur ZVT ausgeführt:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid (G-BA, 2015).</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten (G-BA, 2015).“ (UCB Pharma GmbH 2016a).</p> <p>Diese Festlegung ist sinn- und nahezu wortidentisch mit der Festlegung, die seinerzeit auch für das erneute Nutzenbewertungsverfahren von Perampanel getroffen wurde, wie in den Tragenden Gründen zum 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 6. November 2014 nachvollzogen werden kann (G-BA 2014a):</p> <p>„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:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>2</sup> oder Gabapentin oder Lacosamid<sup>3</sup> oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ist: Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind. Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin<sup>16</sup> Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin<sup>16</sup>, Retigabin<sup>16</sup>, Tiagabin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid<sup>16</sup> zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets von Brivaracetam, benannt und einzeln aufgezählt. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin sowie Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage. Für den Wirkstoff Perampanel konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Dieser Wirkstoff wurde ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis – und den Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des</p>

<sup>16</sup> Nur für erwachsene Patienten zugelassen

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>2 Für Erwachsene. 3 Für Patienten ab 16 Jahren“. (G-BA 2014a)</p> <p>Auf S. 17 seiner Nutzenbewertung zu Brivaracetam (IQWiG 2016) kommentiert das IQWiG nun aktuell das Vorgehen der Firma UCB Pharma GmbH, im Sinne einer umfassenden Begutachtung insgesamt 3 Gruppen von indirekten Vergleichen vorzulegen (Brivaracetam gegen Lacosamid, Brivaracetam gegen Eslicarbazepin, sowie Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse von Lacosamid und Eslicarbazepin) wie folgt: „Die Wirkstoffe, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, stellen keine Alternativen dar, aus denen der pU wählen kann. Vielmehr soll die Vergleichstherapie patientenindividuell gewählt werden. Eine Beschränkung auf Lacosamid und Eslicarbazepin ermöglicht keine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre daher jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht. Bei einem entsprechenden Nachweis wäre eine Aussage zum Zusatznutzen von Brivaracetam</p>	<p>Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zudem nur für Patienten möglich, für die Lacosamid oder Eslicarbazepin die individuell optimale Therapie darstellt. Zu anderen Patienten liegen keine Daten vor.“ (IQWiG 2016)</p> <p>Dies ist nicht nachvollziehbar und widerspricht auch den einleitenden Ausführungen des unparteiischen Vorsitzenden Prof. Hecken in der mündlichen Anhörung zu Perampanel im G-BA vom 22. September 2014 (G-BA 2014b):</p> <p>„Die zentrale Frage, mit der wir uns auseinandersetzen müssen, ist, warum ein aktiver Vergleich Perampanel versus eine der zehn von uns benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien – wir hatten immerhin zehn verschiedene Wirkstoffe als Alternative dargestellt – nicht möglich war, wieso man auf diesen Placebovergleich gegangen ist, der dann erhebliche methodische Probleme auslöst.“ (G-BA 2014b)</p> <p>Eindeutig war ein aktiver Vergleich gegen eine von 10 alternativ benannten und damit als gleichermaßen zweckmäßig erachteten Vergleichstherapien erwartet worden. Die methodischen Probleme, die diese Erwartung mit sich bringt, sind immer wieder auch von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) kommentiert worden und hier nicht Gegenstand der Stellungnahme (DGfE 2013).</p> <p>Vielmehr ist offensichtlich, dass das IQWiG eigene, vom G-BA abweichende Interpretationen der vom G-BA festgelegten ZVT vornimmt.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies spiegelt sich auch in der Forderung wider, dass für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nachzuweisen wäre, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Das IQWiG führt also das Kriterium „patientenindividuell optimale Therapie“ ein, ohne aber eine Operationalisierung insbesondere des Adjektivs „optimal“ vorzunehmen, die notwendig wäre für die Entscheidung, ob oder ob nicht dieses Kriterium in einer Studie erfüllt wurde. Damit ist die im IQWiG Bericht vorgenommene Schlussfolgerung nicht begründet und dadurch auch nicht nachvollziehbar.</p>	
<p><b><u>Eignung der Studien mit Brivaracetam für die indirekten Vergleiche / Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext:</u></b></p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Nutzenbewertung zu Brivaracetam (IQWiG 2016), dass von den sechs Studien mit Brivaracetam, die im Nutzendossier zu Brivaracetam der Firma UCB Pharma GmbH für die darin durchgeführten indirekten Vergleiche eingeschlossen wurden, nur eine, nämlich Studie N01254 potenziell relevant sei. Die Designs der übrigen Studien enthielten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstünden. Die Aspekte ließen sich gemäß IQWiG in zwei Kategorien zuordnen, zum einen die Kategorie „keine Titration“ und zum anderen „zu kurze Studiendauer“.</p>	<p>Für einen indirekten Vergleich wurden vom pharmazeutischen Unternehmen 15 Studien identifiziert, 6 mit Brivaracetam, 4 mit Lacosamid sowie 5 mit Eslicarbazepin. In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie mit Placebo verglichen.</p> <p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es überrascht, dass ein ganz wesentlicher Aspekt der Studie N01358 und ihrer Vergleichbarkeit mit Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin im Bericht des IQWiG überhaupt nicht erwähnt wird und, ebenso überraschenderweise, in der Studienbeschreibung in Modul 4A des Nutzendossiers im Abschnitt 4.3.1.2 „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ fehlt (UCB Pharma GmbH 2016b).</p> <p>Gemeint ist die Tatsache, dass in Studie N01358 alle Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam einnahmen oder innerhalb der letzten 90 Tage vor der ersten Visite eingenommen hatten, von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Hintergrund waren die Ergebnisse der Studien N01252 und N01253, die der Studie N01358 vorausgegangen waren und die eine reduzierte Wirksamkeit von Brivaracetam bei Patienten, die gleichzeitig Levetiracetam einnahmen, nahelegten (Klein 2015).</p> <p>Gemäß Arzneiverordnungsreport 2015 ist Levetiracetam mit 65,5 Millionen verordneten Tagesdosen (DDD) das meist verordnete Antiepileptikum in Deutschland nach Pregabalin, wobei Pregabalin allerdings fast ausschließlich für die Behandlung neuropathischer Schmerzen, nicht von Epilepsien, verwendet wird (Schwabe 2015).</p> <p>Im EPAR zu Briviact® (EMA 2015) wurden die Studien N01252, N01253 und eben die Studie N01358 als Hauptstudien berichtet, und die Ergebnisse im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Levetiracetam mit Brivaracetam wurden in der Fachinformation zu Briviact® wie folgt charakterisiert: „In zwei randomisierten, pla-</p>	<p>hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p> <p>Um über den Zusatznutzen von Brivaracetam beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Stufenverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Bewertet werden soll der indirekte Vergleich der Brivaracetam-Studie N01254 mit den für diesen indirekten Vergleich möglicherweise geeigneten Studien mit Lacosamid.</p> <p>In die Nachbewertung durch das IQWiG (Addendum A16-38) wurden die Studien EP0008 und SP755 (hier jeweils die Studienarme mit 400 mg Lacosamid täglich) und die Brivaracetam-Studie N01254 in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Alle 3 Studien waren placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien. Eingeschlossen waren Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren. Brückenkomparator ist jeweils die Basistherapie + Placebo.</p> <p>Lacosamid ist nur eine der Optionen zur Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer Epilepsie. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs und des Studiendesigns der herangezogenen Einzelstudien im Placebovergleich sind alle Patienten im (indirekten) Vergleichsarm ohne Berücksichtigung individueller Kriterien wie Vortherapie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Lacosamid behandelt worden. Der behandelnde Arzt hatte keinen Einfluss</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zebokontrollierten Phase 3-Studien wurde Levetiracetam gleichzeitig als Antiepileptikum bei etwa 20 % der Patienten angewendet. Obwohl die Zahl der Probanden begrenzt ist, wurde kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten, was möglicherweise an der Konkurrenz der SV2A-Bindungsstelle liegen kann. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet.“ (UCB Pharma S.A. 2016).</p> <p>In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in einer gepoolten Analyse von drei randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten Studien mit Lacosamid als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen 381 der insgesamt 1.308 Patienten (29,1%) gleichzeitig Levetiracetam einnahmen (Biton 2015). Die Studien dieser gepoolten Analyse (SP667, SP754 und SP755) wurden als drei von insgesamt vier Studien für die indirekten Vergleiche zwischen Brivaracetam und Lacosamid über den Brückenkomparator Placebo im Nutzendossier zu Brivaracetam herangezogen.</p> <p>Für die Studie N01358 scheint weder die Vergleichbarkeit mit Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin noch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ohne weiteres gegeben zu sein.</p>	<p>auf die Wahl der aktiven Therapie. Da die aktive Substanz Lacosamid zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in den jeweiligen Studienzentren ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel war, war darüber hinaus auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte zum spezifischen Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Kontraindikationsprofil von Lacosamid nur eingeschränkt gegeben.</p> <p>Insgesamt kommt der G-BA zum Ergebnis, dass der indirekte Vergleich auf Basis der nachgereichten Auswertung sowohl wegen der oben angeführten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch wegen weiterer Aspekte nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

### **Neue Therapieoptionen im klinischen Alltag**

Die Relevanz der Gruppe mit Levetiracetam behandelter Patienten im deutschen Versorgungskontext, vor allem aber auch die Wertigkeit neuer Therapieoptionen nach Versagen multipler antiepileptischer Vortherapien, wird aus einer erweiterten retrospektiven Analyse unmittelbar nach Markteinführung gewonnener klinischer Daten zu Perampanel deutlich. Ergänzend zu den bereits in 2014 veröffentlichten in einem spezialisierten Epilepsiezentrum (Kork) gewonnenen klinischen Erfahrungen zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Retention von Perampanel (Steinhoff 2014a) wurden bei den ersten n=70 in diesem Zentrum konsekutiv auf Perampanel eingestellten Patienten antiepileptische Vor- und Begleittherapien so vollständig wie möglich erfasst (Eisai 2016).

Zunächst wird deutlich, dass die ersten Patienten, denen in einem spezialisierten Epilepsiezentrum eine Behandlung mit Perampanel angeboten wurde, eine sehr lange Erkrankungsdauer (im Median 24 Jahre) und eine sehr hohe Anzahl erfolgloser Vortherapien (Anzahl vorheriger AEDs vor Beginn der Therapie mit Perampanel im Median 8,5; individuell bis zu 19 AEDs) aufwiesen. Bezogen auf antiepileptische Vor- und Begleittherapien lagen die Expositionsraten insgesamt (vorherige oder aktuelle Anwendung) gegenüber den vier am häufigsten eingesetzten AEDs bei 94,3% für Levetiracetam, 90,0% für Lamotrigin, 82,9% für Valproinsäure und 81,4% für Carbamazepin. Levetiracetam war mit 42,9% auch das bei weitem am häufigsten gleichzeitig mit Perampanel angewendete AED. Die Expositionsraten gegenüber den weiteren fünf gemäß DGN-Leitlinien (DGN 2012) als vergleichbar wirksam anzusehenden AEDs der Gruppe 1 mit Zulassung zur Monotherapie fokaler Anfälle waren immer noch hoch und lagen für Oxcarbazepin bei 77,1%, für Topiramamat bei 72,9%, für Phenobarbital bei 70%, für Phenytoin bei

Für den Wirkstoff Perampanel konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Dieser Wirkstoff wurde nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>64,3% und für Zonisamid bei 54,3%. Jedoch kamen in beiden Patientengruppen nicht nur „gängige“ und in den Leitlinien vorrangig empfohlene AEDs zum Einsatz; auch in der klinischen Praxis aufgrund ihres nicht unproblematischen Sicherheitsprofils insgesamt eher selten verwendete Substanzen waren bereits häufig eingesetzt worden, beispielsweise Vigabatrin (in 18,5% der Fälle). Trotz einer aktuellen Therapie mit im Median zwei weiteren AEDs als Basistherapie hatten die Patienten vor Eindosierung von Perampanel weiterhin eine hohe Zahl von Anfällen (im Median 19,0 pro Monat), darunter häufig auch sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle (im Median 2,0 pro Monat).</p> <p>Nach sechs Monaten wurden noch 67,1% der Patienten mit Perampanel behandelt. Im Falle eines Therapieabbruchs erfolgte dieser im Median bereits nach 12 Wochen. Dieses Ergebnis stützt Aussagen zur im Zusammenhang mit vorherigen Nutzenbewertungen von AEDs (Retigabin, Perampanel) seitens der Experten u.a. in den mündlichen Anhörungen beschriebenen Vorgehensweise, dass neue AEDs nach nicht ausreichendem Behandlungserfolg im Zuge eines Therapieversuchs auch nach relativ kurzer Zeit wieder aus dem Therapieregime herausgenommen werden (DGfE 2013; G-BA 2014b).</p> <p>Die nach sechs Monaten berichtete Responderrate (Anteil von Patienten mit mindestens 50%iger Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline) lag bei 48,6% (34/70 Patienten), Anfallsfreiheit (bestehend seit mindestens drei Monaten zum 6-Monatszeitpunkt) wurde von 14,3% (10/70 Patienten) berichtet. Von den 23 Patienten, die</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Therapie mit Perampanel innerhalb von sechs Monaten abgebrochen hatten, wurden unerwünschte Ereignisse bei drei Patienten (13%) als primärer Grund für den Behandlungsabbruch genannt; der häufigste Abbruchgrund war „mangelnde Wirksamkeit“ (18 Patienten, 78%).</p> <p>Generalisiert tonisch-klonische Anfälle sind in Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko bei Epilepsien von besonderer Bedeutung; hinsichtlich des Auftretens eines plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie (engl. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) besteht ein starker prädiktiver Zusammenhang mit der jährlichen Anzahl generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (OR bei <math>\geq 3</math> Anfällen 15,3) (Hesdorffer 2012). Daher wurde der Effekt auf diese Anfallsart nochmals gesondert ausgewertet. Bei n=35 Patient lagen Informationen zur Anfallsfrequenz von sekundär generalisierten Anfällen zu Baseline vor. Die Responderrate für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle lag unter Perampanel bei 37,1% (13/35 Patienten). Anfallsfreiheit für mindestens drei Monate zum 6-Monatszeitpunkt wurde bei 22,9% der Patienten (8/35) erreicht. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Hemery et al. (Hemery 2014), welche Perampanel in Zusatztherapie als einem von nur drei AEDs einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil in der Reduktion sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gegenüber Placebo auf Basis randomisiert kontrollierter Studien bescheinigt.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die Analyse zunächst, dass sich der Einsatz neuer Antiepileptika wie Perampanel in einem spezialisierten</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsiezentrum auf Patienten mit hochgradig refraktärer Epilepsie beschränkt. Dies wird durch weitere in einem großen deutschen Epilepsiezentrum (Bonn) erhobene retrospektive Daten gestützt (Eisai 2015): Die querschnittliche Auswertung demographischer und epilepsiebezogener Daten von 100 Patienten mit fokaler Epilepsie, bei denen zwischen September 2012 und Juni 2013 eine medikamentöse Behandlung mit Perampanel eingeleitet worden war, ergab, dass die Diagnosestellung zu Behandlungsbeginn im Median 23 Jahre zurücklag (in Kork: 24 Jahre). Die antikonvulsive Vormedikation dieser Patienten umfasste bis zu 17 AEDs (in Kork: bis zu 19), im Median waren in Bonn zuvor 8 Antikonvulsiva (in Kork: 8,5) eingesetzt worden.</p> <p>Weiterhin zeigt diese Analyse monozentrischer Daten, deren Ergebnisse zur Wirksamkeit in Einklang mit den Beobachtungen einer multizentrischen Erhebung zu ersten Erfahrungen mit Perampanel in deutschen und österreichischen Epilepsiezentren stehen (Steinhoff 2014b), dass durch neue AEDs auch nach Versagen multipler Vortherapien bei langjährig therapierefraktären Patienten eine relevante Besserung der Anfallssituation herbeigeführt werden kann, mit Anfallsfreiheitsraten bis zu 15%. Ein Medikament mit neuem Wirkmechanismus könnte dabei ggf. von besonderer Relevanz sein. Die berichteten Ergebnisse insbesondere zu Anfallsfreiheit unter Perampanel ähneln zumindest jenen einer früheren monozentrischen Arbeit von Luciano und Shorvon aus dem Jahre 2007 (Luciano 2007): In dieser Untersuchung wurde der Behandlungserfolg bei einer Gruppe therapierefraktärer Patienten, die in</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Jahren 2002 bis 2004 durch eine Änderung der antiepileptischen Medikation (entweder Hinzugabe eines neuen AED oder Austausch eines bestehenden gegen ein neues) behandelt worden waren, ebenfalls retrospektiv analysiert. Die Erkrankungsdauer der betrachteten Patienten betrug im Median 18 Jahre. Die Patienten waren in dieser Zeit mit einer mittleren Anzahl von 5,8 AEDs vortherapiert worden, wobei Vortherapien bei einem Teil der Patienten nur unvollständig erfasst waren. Therapieversuche mit neuen AEDs führten auch in dieser Gruppe schwer behandelbarer Patienten vergleichsweise häufig zu Anfallsfreiheit oder einer bedeutsamen Reduktion der Anfallsfrequenz: 16% der Patienten wurden anfallsfrei, weitere 21% wurden als Responder klassifiziert. In 80% der Fälle wurden „neue“ im Sinne von „nach 1989“ eingeführte AEDs eingesetzt. Dabei erschien am häufigsten Levetiracetam, zu dieser Zeit ein relativ neues Medikament mit neuartigem Wirkmechanismus, als Mittel der Wahl.</p> <p>Ohne Frage besteht weiterhin eine Notwendigkeit zur Entwicklung neuer antikonvulsiver Wirkstoffe, um den ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zu erfüllen. In diesem Sinne hat die Firma Eisai Perampanel auch in der Indikation Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie weiterentwickelt. Auf Basis einer qualitativ hochwertigen Studie der Phase III mit 164 randomisierten Patienten (French 2015), in der Perampanel eine Überlegenheit in der Reduktion primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle zeigen konnte (Anfallsfrequenz pro 28 Tage -76,5%</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vs. -38,4% unter Placebo, <math>p &lt; 0,0001</math>; Responderrate 64,2% vs. 39,5% unter Placebo, <math>p = 0,0019</math>), erteilte die Europäische Kommission im Juni 2015 die entsprechende EU-weite Zulassung. Perampanel ist somit einer von nur vier antiepileptischen Wirkstoffen (die weiteren sind Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramaten), deren Zulassung auf klinischer Evidenz aus inhaltlich vergleichbaren und von der Qualität akzeptablen Studien beruht. Die Basistherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in dieser Studie konnte aus einem bis maximal drei AEDs in stabiler Dosierung bestehen. 33,7% der Patienten nahmen dabei ein AED, 46,0% zwei AEDs, und 19,6% der Patienten nahmen gleichzeitig drei antiepileptische Wirkstoffe als Basistherapie ein. Die häufigsten Wirkstoffe dabei waren Lamotrigin (39,3%), Valproinsäure (33,7%) und Levetiracetam (31,3%).</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme



## Literaturverzeichnis

1. BIAL 2015. *Fachinformation Zebinix® 800 mg Tabletten: Stand Mai 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 30.05.2016.
2. Biton V., Gil-Nagel A., Isojarvi J. et al. 2015. *Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials*. *Epilepsy & behavior* 52 (Pt A), S. 119–127.
3. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) 2013. *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED): Vorlage für einen Runden Tisch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 04.07.2013*. Verfügbar unter: [http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf), abgerufen am: 01.06.2016.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012. *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Anfälle und Bewusstseinsstörungen*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-0411\\_S1\\_Erster\\_epileptischer\\_Anfall\\_und\\_Epilepsien\\_im\\_Erwachsenenalter\\_2013-08\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf), abgerufen am: 01.06.2016.
5. Eisai 2015. *Abschlussbericht der querschnittlichen und längsschnittlichen epidemiologischen Erhebungen im Auftrag der Firma Eisai*. Data on File.
6. Eisai 2016. *Protocol E2007 REMOCO: Selected Tables*. Data on File.
7. Eisai Europe Limited 2015. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten: Stand Juni 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 30.05.2016.
8. Eisai Limited 2016. *Fachinformation Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 30.05.2016.
9. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment report Briviact. International non-proprietary name: BRIVARACETAM. Procedure No. EMEA/H/C/003898/0000: EPAR Briviact*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002542/WC500154697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002542/WC500154697.pdf), abgerufen am: 01.06.2016.
10. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. 2015. *Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial*. *Neurology* 85 (11), S. 950–957.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Tragende Gründe zum 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*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2997/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_2014-05-15-D-106\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2997/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_TrG.pdf), abgerufen am: 30.05.2016.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Perampanel*. Stenografisches Wortprotokoll. Data on File.
13. Hemery C., Ryvlin P. und Rheims S. 2014. *Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis*. *Epilepsia* 55 (11), S. 1789–1799.
14. Hesdorffer D. C., Tomson T., Benn E. et al. 2012. *Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis*. *Epilepsia* 53 (2), S. 249–252.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung, Auftrag A16-08: IQWiG-Berichte – Nr. 391*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12\\_A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), abgerufen am: 30.05.2016.
16. Klein P., Schiemann J., Sperling M. R. et al. 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures*. *Epilepsia* 56 (12), S. 1890–1898.
17. Luciano A. L. und Shorvon S. D. 2007. *Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy*. *Annals of neurology* 62 (4), S. 375–381.
18. Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.) 2015. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer, Berlin, S. 1318 S.
19. Steinhoff B. J., Bacher M., Bast T. et al. 2014a. *First clinical experiences with perampanel - The Kork experience in 74 patients*. *Epilepsia* 55 Suppl 1, S. 16–18.
20. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinkla E. et al. 2014b. *A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria*. *Epilepsy research* 108 (5), S. 986–988.
21. UCB Pharma GmbH 2016a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brivaracetam - Modul 3 A*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1362/2016-02-10\\_Modul3A\\_Brivaracetam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1362/2016-02-10_Modul3A_Brivaracetam.pdf), abgerufen am: 30.05.2016.
22. UCB Pharma GmbH 2016b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brivaracetam - Modul 4 A*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1363/2016-02-10\\_Modul4A\\_Brivaracetam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1363/2016-02-10_Modul4A_Brivaracetam.pdf), abgerufen am: 30.05.2016.
23. UCB Pharma S.A. 2016c. *Fachinformation Briviact® Filmtabletten: Stand Januar 2016*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 30.05.2016.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	<< 07.06.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Brivaracetam >>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust haben sie häufig auch soziale Ausgrenzung zur Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatienten macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander.</p> <p>Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich. Als pharmakoresistent werden Epilepsien bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Davon sind ca. 30% aller Epilepsiepatienten, also ca. 200.000 Patienten in Deutschland betroffen.</p> <p>Es ist gut bekannt, dass Epilepsiepatienten sehr unterschiedlich auf die Behandlung mit Antiepileptika reagieren (auch Patienten, die an der gleichen Form der Epilepsie leiden). Dies betrifft sowohl die Wirkung der Medikamente als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen sprechen manche Patienten auf ein bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren.</p>	<p>Es gibt deutliche Hinweise in der Literatur, dass die Therapieergebnisse bei therapierefraktären Patienten abhängig von Anzahl und Art der Vortherapien (Schiller et al.)<sup>17</sup> sind.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.</p>

<sup>17</sup> Schiller, "Quantifying the response to antiepileptic drugs Effect of past treatment history", *Neurology* 2008;70:54

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prinzipiell begrüßen die DGfE und die DGN die Möglichkeit, im Rahmen der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ eine individuelle anti-epileptische Zusatztherapie zu berücksichtigen. Dies aber dahingehend zu interpretieren, dass diejenigen Wirkstoffe, die der G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, keine Alternativen darstellen, ist aus Sicht der DGfE nicht zielführend. Ebenso ist das Argument wenig überzeugend, dass eine Beschränkung auf einzelne Präparate im Rahmen von Vergleichsstudien eine „umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie“ nicht ermöglicht. Es ist im Gegenteil davon auszugehen, dass zu dem Zeitpunkt, als sich Behandler und Patient gemeinsam und einvernehmlich entschlossen, an einer Vergleichsstudie teilzunehmen, dies eine individuelle Entscheidung darstellt zwischen der Studie und möglicherer anderer Therapieoptionen bis hin zu unveränderten Fortführung der bisherigen Medikation</p> <p>Die Kriterien, die das IQWiG an die Studien gelegt hat, um sie in den indirekten Vergleich mit einzubeziehen, sind nicht in Gänze nachvollziehbar. So wird eine Studiendauer von mindestens zwölf Wochen gefordert in Anlehnung an die EMA. Deren Leitlinien werden dazu referenziert, in denen zur Überprüfung der „efficacy“ die „maintenance period“ mindestens zwölf Wochen dauern sollte. Warum diese Forderung bei Überprüfung des „Nutzens“ eines Medikaments im Rahmen der Zulassung auch für die Überprüfung des „Zusatznutzens“ gelten muss, begründet das IQWiG nicht. Kürzer dauernde Vergleichsstudien könnten beispielsweise das nebenwirkungsfreie Ansetzen einer Medikation bis zur ersten therapeutischen Dosis zum Ziel haben. Ähnliche Überlegungen gelten für die Argumente des IQWiG hinsichtlich der Dosierungen der einzelnen Medikamente, die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in praxi immer individueller gewählt werden, als dies in randomisierten Studiendesigns möglich ist.</p> <p>Somit bleiben die DGfE und die DGN weiterhin der Meinung, dass aufgrund eines individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie der Zusatznutzen eines Antiepileptikums, wie auch der von Brivaracetam, nicht über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen Antiepileptika definiert werden kann. Aus unserer Sicht sollte deshalb ein Kompromiss zwischen dem formalen Vorgehen des G-BA und den Ansichten der Fachvertreter von DGfE und DGN angestrebt werden, wie man den Zusatznutzen von neuen Antiepileptika bewerten sollte, damit diese Substanzen deutschen Patienten nicht vorenthalten werden. Die DGfE hat dazu Vorschläge unterbreitet, die im Folgenden nochmals dargelegt sind.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; <a href="http://www.dgfe.org">www.dgfe.org</a>) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener Antiepileptika durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von &gt;50% Anfallsreduktion). Dabei spielt es aus wissenschaftlich gut belegten Gründen keine Rolle, welche Antiepileptika zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen Antiepileptika besteht (Kwan et al. 2010).</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patienten wird dauerhaft auf ein neues Antiepileptikum eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30% ausgegangen, so steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5 - 10% zunächst lediglich für unter 20.000 Personen eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen eine sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen Antiepileptika in Deutschland (Hammer et al. 2012).</p> <p>Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antiepileptika vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, sich dies jedoch langfristig nicht auszahlt. Für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit bei unzureichender und komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen (wie durch weitere Krankenhausaufenthalte, Führerschein- oder Arbeitsplatzverluste).</p> <p>In Analogie zu „adaptive licensing“/„adaptive pathways“ schlägt die DGfE vor, dass die Ersttherapie bei neu zugelassenen Antiepileptika zunächst durch festgelegte Experten (z.B. Inhaber des DGfE-Zertifikats Epileptologie) mit der Auflage erfolgen sollte, weitere Studienergebnisse (Register, Observationsstudien) im Sinne einer Post-Marketing-Evidenz in einem befristeten Zeitraum zu generieren. Dann könnte einige Jahre nach Verfügbarkeit eines neuen Antiepileptikums der G-BA in Zusammenarbeit mit der DGfE/DGN und ggf. AWMF gemeinsam neu bewerten, ob die bisherige Einschätzung der Substanz geändert werden muss.</p>	

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG und G-BA sind bedauerlicherweise bisher nicht auf die Angebote der DGfE zu einer konstruktiven Zusammenarbeit zum Wohl der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingegangen. Bzgl. weiterer spezifischer Anmerkungen verweisen wir auf die früheren Stellungnahmen der DGfE aus den letzten Jahren (<a href="http://www.dgfe.org">www.dgfe.org</a>; Ordner Mitteilungen).</p>	



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- 1) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karapampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
- 2) Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
- 3) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.06.2016
Stellungnahme zu	Brivaracetam (Briviact®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Mai 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Brivaracetam (Brivact®) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie festgelegt, welche eine Vielzahl von Wirkstoffen umfassen kann (Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid).</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an.</p> <p>Der Hersteller hatte indirekte Vergleiche gegenüber Lacosamid sowie Eslicarbazepin vorgelegt – einem Vorgehen, welches seitens des IQWiG nicht gefolgt werden könne, da alle Wirkstoffe für eine individuelle Therapie zu berücksichtigen seien. Des Weiteren sieht das IQWiG auch in den vorgelegten Studien die Anforderungen an eine patientenindividuelle Therapie nicht adäquat umgesetzt, da der Hersteller nicht nachgewiesen hätte, dass die Wirkstoffe je-</p>	<p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weils die patientenindividuell optimale Therapie für die eingeschlossenen Patienten darstellen würden. Darüber hinaus sieht das IQWiG die indirekten Vergleiche aus weiteren Gründen als nicht geeignet an und verweist u.a. auf eine unzureichende Ähnlichkeit der Studien.</p>	
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA</b></p> <p>Der Hersteller legt mehrere indirekte Vergleiche gegenüber Lacosamid sowie Eslicarbazepin vor. Das IQWiG bewertet die Auswahl von 2 Alternativen als nicht adäquat, da nach Ansicht des IQWiG alle Wirkstoffe für eine individuelle Therapie zu berücksichtigen seien. Des Weiteren sieht das IQWiG in den vorgelegten Studien die Anforderungen an eine patientenindividuelle Therapie nicht adäquat umgesetzt, da der Hersteller nicht nachgewiesen hätte, dass die Wirkstoffe jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die eingeschlossenen Patienten darstellen würden. Der Hersteller sieht die patientenindividuelle Wahl der Vergleichstherapie durch den Einschluss der entsprechenden Patienten in die Studien und die Dokumentation der jeweiligen Vortherapie der Patienten als gegeben an. Das IQWiG bewertet jedoch diese Aspekte als unzulänglich und argumentiert, dass ein Nachweis über die patientenindividuell optimale Therapie nicht erbracht worden wäre. Die vorgelegten Studien wären demnach ungeeignet.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist nicht nachvollziehbar, warum die vorgelegten Studien vom IQWiG als ungeeignet bewertet werden. Das IQWiG sieht den „Nachweis“ über die patientenindividuell optimale Therapie in den Studien als nicht erbracht an. Es ist demnach für</p>	<p>Lacosamid ist nur eine der Optionen zur Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer Epilepsie. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs und des Studiendesigns der herangezogenen Einzelstudien im Placebovergleich sind alle Patienten im (indirekten) Vergleichsarm ohne Berücksichtigung individueller Kriterien wie Vortherapie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Lacosamid behandelt worden. Der behandelnde Arzt hatte keinen Einfluss auf die Wahl der aktiven Therapie. Da die aktive Substanz Lacosamid zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in den jeweiligen Studienzentren ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel war, war darüber hinaus auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte zum spezifischen Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Kontraindikationsprofil von Lacosamid nur eingeschränkt gegeben.</p> <p>Insgesamt kommt der G-BA zum Ergebnis, dass der indirekte Vergleich auf Basis der nachgereichten Auswertung sowohl wegen der oben angeführten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch wegen weiterer Aspekte nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG „lediglich“ unklar, ob tatsächlich die „patientenindividuell optimale Therapie“ angewendet wurde. Damit ist offensichtlich nicht ausgeschlossen, dass die „patientenindividuell optimale Therapie“ tatsächlich angewendet wurde. Im Gegenteil: die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und die individuelle Situation der Patienten, die eine Studienteilnahme in Betracht zogen (mit den jeweils dokumentierten Vortherapien der Patienten) sprechen für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Vor diesem Hintergrund ist nach Ansicht des vfa ein Ausschluss der vorgelegten Studien aus der Nutzenbewertung nicht gerechtfertigt. Die Studien sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p><b>Ausschluss von relevanten Brivaracetam Studien aufgrund Dosierung</b></p> <p>Das IQWiG untersucht die Eignung der Studien mit Brivaracetam und argumentiert, dass bei 4 von 6 Studien nicht zulassungskonforme Dosisaspekte gegen einen Einschluss in die Nutzenbewertung sprechen würden. Dabei wird darauf verwiesen, dass lediglich bei der Studie N01254 die in der Fachinformation vorgegeben patientenindividuelle Titration eingehalten wurde. Bei den verbleibenden Studien wurden feste Brivaracetam-Dosierungen eingesetzt, die nach Einschätzungen des IQWiG nicht sinnvoll und nicht zulassungskonform seien. Die Studien des Herstellers umfassten dabei eine Reihe von festen Dosisanwendungen, die eine Spannweite von 20 mg/Tag bis 200 mg/Tag aufwiesen, wobei am häufigsten die 50 mg/Tag bzw. 100 mg/Tag Dosierung angewendet wurde.</p>	<p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Brivaracetam entweder 50 oder 100 mg/Tag. Diese Anfangsdosis <i>kann</i> in Abhängigkeit des Ansprechens und der Verträglichkeit im Bereich 50 bis 200 mg/Tag weiter angepasst werden. Gemäß diesen Angaben in der Fachinformation ist eine nachträgliche Anpassung von Brivaracetam demnach nicht notwendigerweise vorgesehen, welches sich in der „<i>kann</i>“-Formulierung widerspiegelt. Die Festlegung der Zulassungsbehörde wird dabei teilweise mit pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Zusammenhängen begründet (S. 6, Fachinformation). Es ist demnach nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Studien mit fester 50 oder 100 mg/Tag Dosierung ausschließt. Gemäß Fachinformation handelt es sich um zulassungskonform durchgeführte Studien. Diese sind gemäß §5 Abs. 3 AM-NutzenV in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>Keine Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse zu Dosisunterschieden</b></p> <p>Der Hersteller legt für die 6 Studien mit Brivaracetam eine Untersuchung zur Dosis-Wirkungsbeziehung über alle Endpunkte vor, um zu demonstrieren, dass die eingesetzte Dosis von Brivaracetam keine Effektmodifikationen verursacht. Diese Auswertungen können die Grundlage dafür liefern, auch Studienarme mit weiteren Dosierungen von Brivaracetam in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, auch wenn diese streng genommen nicht gemäß Zulassung verabreicht wurden.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz der Feststellung des IQWiG, dass das methodische Vorgehen dieser Auswertungen prinzipiell geeignet sei, berücksichtigen die Autoren die vorgelegten Ergebnisse nicht. Als Begründung wird auf den „zu weiten Studienpool“ hingewiesen, der auch Studien mit zu kurzer Studiendauer einschließen würde (N01114 und N01193). Des Weiteren wird angeführt, dass der Studienpool vergleichsweise klein sei, sodass die Analyse eine zu geringe Power zur Aufdeckung von Dosisunterschieden hätte. Darüber hinaus hätte der Hersteller die Analyse nicht für alle interessierenden Endpunkte durchgeführt (hier würden Analysen zur Anfallsfrequenz und zu psychiatrischen UEs fehlen).</p> <p>Aus Sicht des vfa ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Analysen sollten im Einzelfall unter Berücksichtigung der vom IQWiG identifizierten „Problemfelder“ für alle vorgelegten Endpunkte einzeln bewertet werden. Eine generelle Ablehnung dieser Auswertungen ist unangemessen, da sie dem Einzelfall nicht gerecht wird. Des Weiteren sind die vom IQWiG angeführten Gründe einer Nichtberücksichtigung dieser Auswertungen zu hinterfragen. Beispielsweise ist nicht einsichtig, warum der Einschluss von 2 weiteren Studien mit kürzerer Studiendauer ein Problem für die Bewertung von Dosisunterschieden darstellen soll, insbesondere wenn es sich um Endpunkte zu Nebenwirkungen handelt. Des Weiteren wird auch nicht im Einzelfall dargelegt, warum der mutmaßlich „kleine“ Studienpool eine zu unzureichende Power zur Aufdeckung von Dosisunterschieden liefern würde. Darüber hinaus erscheint es unverhältnismäßig, dass das IQWiG die im Dossier</p>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgelegten 16 Endpunkte nicht bewerten möchte, mit der Begründung, dass 2 weitere Endpunkte fehlen würden (Anfallsfrequenz und psychiatrische UEs).</p> <p>Insgesamt ist der Umgang des IQWiG mit den Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Brivaracetam grundsätzlich zu hinterfragen. Eine erneute Bewertung dieser Untersuchungen sollte durch den G-BA vorgenommen werden. Nach Auffassung des vfa sollten die vorgelegten Auswertungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da sie eine geeignete Grundlage für die Berücksichtigung der gesamten Zulassungsevidenz zu Brivaracetam in einem indirekten Vergleich bilden können.</p>	
<p><b>Umgang mit indirekten Vergleichen – ungenügende Ähnlichkeit nicht nachvollziehbar / ggf. überschätzt</b></p> <p>Das IQWiG bewertet den vorgelegten indirekten Vergleich als ungeeignet. Wie oben beschrieben, bewertet das IQWiG mehrere Studien mit Brivaracetam aufgrund von Dosisaspekten als nicht relevant. Teilweise beruht dieses Urteil auf Fehlinterpretationen bezüglich der zulassungskonformen Anwendung von Brivaracetam sowie der fragwürdigen Nichtberücksichtigung von vorgelegten Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung des Wirkstoffs. Zudem wird auf die „zu kurze“ Studiendauer von 2 Studien verwiesen, die ungeeignet wären – eine Fehleinschätzung, die zumindest für Aussagen zu Nebenwirkungen nicht nachvollzogen werden kann.</p> <p>Neben den o.g. Ablehnungsgründen spricht laut IQWiG die unzureichende Ähnlichkeit der Studienpopulation gegen eine Berücksichtigung des indirekten Vergleichs. Hierbei argumentiert das</p>	<p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWIG zum indirekten Vergleich gegenüber Lacosamid, dass die Patienten in der Brivaracetam-Studie (N01254) auf Basis der Anfallsfrequenz „offenbar deutlich schwerer erkrankt waren“ im Vergleich zu 2 Lacosamid-Studien (SP667, SP754). Dies würde auch durch die Vorbehandlung sowie Krankheitsdauer der Patienten gestützt werden. Ebenso wird für den indirekten Vergleich gegenüber Eslicarbazepin auf die unzureichende Ähnlichkeit der Studienpopulation für 2 potenziell relevante Studien mit dem Wirkstoff verwiesen (BIA-2093-301, BIA-2093-303). Patienten in diesen Studien wären weniger schwer erkrankt, als Patienten in der Brivaracetam-Studie (N01254). Hier würde die Anfallsfrequenz deutlich unter der der Brivaracetam-Studie liegen.</p> <p>Diese Einschätzungen sind nach Ansicht des vfa nicht nachvollziehbar. Zum einen sind die Angaben des IQWIG zur ungenügenden Ähnlichkeit der Eslicarbazepin-Studien nicht überprüfbar, da keine Tabellen über die tatsächlichen Werte der Anfallsfrequenz informieren. Dies ist im Sinne der Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Bewertung unzureichend. Zum anderen liegen bei den Lacosamid-Studien die postulierten „höheren“ Anfallsfrequenzen bzw. deren Abweichungen von der Brivaracetam-Studie in einem Bereich zufälliger Abweichungen, die bereits in einer einzelnen Studie durch die Randomisierung auftreten können (vgl. SP755 MW Laco vs. Plc [42 vs. 21,8]; SP745 Median Laco vs. Plc [11,5 vs. 15,0]). Die postulierte „ungenügende Ähnlichkeit“ der Studienpopulation wird demnach möglicherweise überschätzt. Des Weiteren lässt das IQWIG unklar, inwieweit die postulierten Abweichungen tatsächlich das Ergebnis der Nutzenbewertung beeinflussen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>könnten. Dies gilt umso mehr für die vom IQWiG postulierten Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer.</p> <p>Aus der Sicht des vfa sollten deshalb die vom IQWiG postulierten „Abweichungen“, insbesondere hinsichtlich ihrer Relevanz vom G-BA erneut bewertet werden.</p>	
<p><b>Indirekte Vergleiche unter bestimmten Bedingungen möglich, aber Daten nicht berücksichtigt – Bewertungspraxis unangemessen</b></p> <p>Ungeachtet der vom IQWiG postulierten ungenügenden Ähnlichkeit von 2 Lacosamid-Studien (SP667, SP754) bzw. 2 Eslicarcazepin-Studien (BIA-2093-301, BIA-2093-303), stellt sich die Frage nach einer möglichen Verwendung von 2 verbleibenden Studien mit Lacosamid (EP0008, SP755) bzw. der verbleibenden Studie mit Eslicarcazepin (BIA-2093-304). Bei diesen Studien hätten laut IQWiG Aspekte der Ähnlichkeit den Einschluss in den indirekten Vergleich <i>nicht</i> verhindert. Indirekte Vergleiche mit Lacosamid (über die Studien N01254, EP0008 und SP755) und Eslicarcazepin (über die Studien N01254 und BIA-2093-304) wären demnach möglich gewesen.</p> <p>Für den vfa ergibt sich in diesem Zusammenhang die grundsätzliche Frage, warum das IQWiG keine eigenen Berechnungen unter Ausschluss der als „nicht relevant“ erachteten Studien unternommen hat, um einen <i>verwertbaren</i> indirekten Vergleich zu berechnen. Mit einem solchen Vorgehen wäre es möglich gewesen, die vom Hersteller vorgelegten Daten zumindest teilweise zu berücksichtigen.</p>	<p>Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sichtigen. Der vfa ist der Ansicht, dass eine solche Bewertungspraxis dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht angemessen ist, da relevante Studienergebnisse in der Folge nicht berücksichtigt wurden. Diese Bewertungspraxis weicht zudem vom regelhaften Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung direkter Vergleichsstudien ab, wo eigene Berechnungen unter Ausschluss der als „nicht relevant“ erachteten Studien regelhaft zur Anwendung kommen. Es ist nicht ersichtlich, wie unterschiedliche Bewertungspraktiken direkter Vergleiche bzw. indirekter Vergleiche sachgerecht begründet werden können.</p> <p>Aus Sicht des vfa sollten demnach zumindest diese Studien vom G-BA berücksichtigt werden. Eine erneute Bewertung dieser Datenlage ist somit zu fordern.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



## gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des **Gemeinsamen Bundesausschusses** hier: **Brivaracetam**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 20. Juni 2016

von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Häck

Herr Hummel

Herr Dr. Rippin

Herr Dr. Leffers

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Kockelmann (nicht anwesend)

Herr Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE)** und die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr Prof. Dr. Holtkamp

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Herren, herzlich willkommen zur Anhörung hier beim Unterausschuss Arzneimittel, Nutzenbewertung Briviact®. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die IQWiG-Bewertung vom 12. Mai 2016, zu der zum einen UCB Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, dann Eisai GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Teilnehmer feststellen. Für UCB Pharma sind Herr Hummel, Herr Dr. Rippin und Herr Dr. Leffers da, Herrn Dr. Häck sehe ich auch; da gab es Unklarheiten. Für Eisai ist Herr Dr. Mehlig da, Herr Dr. Kockelmann fehlt; er kommt nicht. Für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie sind Herr Professor Dr. Hamer und Herr Professor Dr. Holtkamp da. Weiter sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner anwesend. – Seien Sie herzlich willkommen.

Wir werden, wie wir das immer tun, dem pharmazeutischen Unternehmer gleich Gelegenheit geben, zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Vorher der Hinweis – das kennen Sie ja schon –: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, Name und entsendende Institution oder Unternehmen nennen.

Mich würde heute in der Anhörung vor allen Dingen interessieren, wieso hier nur ein Placebovergleich erfolgt ist, wieso Studien mit einem aktiven Komparator fehlen.

Dann ist die Frage, ob die Studiendauern adäquat oder zu kurz sind, um daraus Bewertungen ableiten zu können.

Dann geht es um die Punkte, die auch schon im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Rolle gespielt haben: sehr weite Zulassungspopulationen, Zusatztherapie ohne Berücksichtigung der Vortherapien. Diese sehen wir als problematisch an, da hier bereits eine ganze Reihe von Alternativen zur Behandlung zur Verfügung stehen. Deshalb würde uns mit Blick auf die Kliniker interessieren – diese Frage stellen wir hier immer, weil wir hier regelhaft an die Grenzen der generierbaren und verfügbaren Evidenz stoßen –: Gäbe es hier nicht eine Möglichkeit jenseits der Zulassung, die Population, für die dieser Wirkstoff infrage kommt, auf eine irgendwie definierbare Gruppe einzugrenzen, für die man einen Bedarf definieren könnte?

Dann müssen wir uns noch über die vom pU nachgereichten Ergebnisse, die hier auch noch eine Rolle spielen werden, unterhalten. Hier geht es zum einen um den indirekten Vergleich mit Einschluss nur der vom IQWiG hierfür als geeignet beurteilten Studien, zum anderen um die ergänzenden Auswertungen für zugelassene Dosierungen eines Antiepileptikums der zVT und für weitere im Dossier nicht berücksichtigte bzw. anders operationalisierte Endpunkte. Das sind zwar technische Fragestellungen, die aber sicherlich auch eine Rolle spielen werden.

Unbeschadet dieser Punkte zunächst die Option für den pharmazeutischen Unternehmer, kurz auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die Sie auch schriftlich bezugnehmend auf die Dosierbewertungen vorgetragen haben. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Leffers.

**Herr Dr. Leffers (UCB Pharma):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Einladung und die damit verbundene Gelegenheit, mit Ihnen über die Nutzenbewertung Brivaracetam in der Indikation Epilepsie sprechen zu können.



Ich möchte zu Beginn ganz kurz meine Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken Herr Dr. Hermann-Josef Häck; er ist Arzt, leitet bei uns die Abteilung für Medizinische Nutzenbewertung und ist dementsprechend auch federführend für die Erstellung des Dossiers zuständig. Weiter zu meiner Linken Herr Dr. Gerd Rippin; er ist Biostatistiker, auch in dieser Funktion bei UCB tätig und wird entsprechend Fragen zu statistischen Details rund um das Dossier beantworten können. Zu meiner Rechten Herr Florian Hummel; er ist Biologe, in der medizinischen Abteilung von UCB tätig und wird somit Fragen rund um medizinische Details, die Herr Professor Hecken gerade auch schon zum Teil adressiert hat, beantworten können. Mein Name ist Dr. Karl-Werner Leffers, ich leite die Neurologie bei UCB für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

UCB ist ein klassischer Mittelständler in der pharmazeutischen Industrie. Wir sind in der Immunologie und in der Neurologie tätig und in der Neurologie wiederum seit circa 30 Jahren mit dem Schwerpunkt Epilepsie. Im Rahmen unserer Forschung rund um die Epilepsie haben wir bisher drei Therapieoptionen zur Verfügung gestellt. Das eine ist das Keppra<sup>®</sup>, dann das Vimpat<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Lacosamid und eben jetzt Anfang des Jahres das Briviact<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Brivaracetam. Darüber hinaus hat UCB aber auch in jüngster Vergangenheit weitere Anstrengungen unternommen, die Expertise im Bereich der Epilepsie weiter auszubauen. So haben wir vor kurzem, soweit uns bekannt, die erste Versorgungsforschungsstudie in der Epilepsie angestoßen. Dabei geht es um Therapiekaskaden von Antiepileptika in der Epilepsitherapie. Ein besonderer Fokus liegt natürlich auch auf den neuen Antiepileptika. Das erfolgt gerade anhand von anonymisierten Krankenkassendaten in Deutschland aus den letzten sieben Jahren. Die Ergebnisse liegen heute leider noch nicht vor. Es ist für uns aber natürlich ganz interessant, das in Zukunft mit Ihnen diskutieren zu können.

Man sieht also, die Begriffe UCB und Epilepsie sind ganz eng miteinander verwoben. Wir möchten daher Patienten, die bisher noch nicht zufriedenstellend behandelbar sind, mit Brivaracetam von der Expertise von UCB profitieren lassen.

Wir sind damit auch beim ersten Thema, dem therapeutischen Bedarf. Hier ist es ja so, dass wir nach der Monotherapie in die Kombinationstherapie übergehen, und im Bereich dieser Kombinationstherapie haben wir eben die Problematik, dass heute nicht alle Patienten zufriedenstellend behandelbar sind, und zwar aus zwei Hauptgründen:

Zum einen gibt es immer noch eine Reihe von Patienten, die eine mangelhafte Anfallskontrolle haben mit den daraus resultierenden Konsequenzen, dass die Patienten weiterhin Anfälle erleiden und sich dann oft ins häusliche Umfeld sozial zurückziehen. Wenn sie dort einen Anfall haben, kann es zu Dingen wie Unfällen und Stürzen kommen mit den entsprechenden Konsequenzen von Krankenhauseinweisungen usw.

Zum zweiten wichtigen Grund: Ein ganz wichtiges Ziel bei der Epilepsitherapie sind die Nebenwirkungen. Nebenwirkungen sind natürlich dann besonders ärgerlich, wenn ein Patient gerade eine therapeutische Option gefunden hat, die ihn anfallsfrei macht, und dann unter schweren Nebenwirkungen leidet; das kann anfangen mit Dingen wie Schwindel oder auch Doppeltsehen, die immer wieder dazu führen, dass er zum Beispiel stürzt mit den entsprechenden Konsequenzen und eine Krankenhauseinweisung bekommt.

Deswegen stellen die Kollegen von den Fachgesellschaften in ihren Leitlinien zwei ganz wichtige Aspekte in der Epilepsitherapie in den Vordergrund, nämlich einmal die effektive Anfallskontrolle und zum anderen die Nebenwirkungsarmut. Diese Nebenwirkungsarmut bzw. die

Verträglichkeit sind auch genau der Punkt, den wir ins Zentrum des Dossiers zu Brivaracetam gestellt haben.

UCB hat in diesem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt, und zwar entsprechend der G-BA-Vorgabe zu zweckmäßigen Vergleichstherapien und dem IQWiG-Methodenpapier folgend. Es hat sich im Rahmen dieser adjustierten indirekten Vergleiche eine deutlich bessere Verträglichkeit von Brivaracetam gezeigt, die in einem Zusatznutzen gegenüber den gewählten Vergleichstherapien Eslicarbazepin und Lacosamid resultiert. Das ist insbesondere deswegen bemerkenswert, weil diese beiden Antiepileptika neue Antiepileptika sind und bereits per se als gut verträglich gelten. Wir haben somit also die aus unserer Sicht bestverfügbare Evidenz für diesen Sachverhalt zur Verfügung gestellt.

Das IQWiG ist bekanntermaßen zu einem anderen Schluss gekommen, nämlich dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Deswegen würden wir gerne zur Einleitung der Diskussion die aus unserer Sicht drei wichtigsten Punkte, die sich zum Teil auch schon mit denen, die Herr Professor Hecken genannt hat, decken, zusammenfassend darstellen.

Der erste Punkt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier heißt es: Die individuelle anti-epileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: ...

Und dann folgen die zehn Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit „oder“ verknüpft. Da der G-BA ja auch unterstützt hat, dass die Auffassung zu vertreten ist, dass man einen Wirkstoff aus diesen mit „oder“ verknüpften Wirkstoffen auswählen kann, hat UCB das getan, hat mit Eslicarbazepin und Lacosamid sogar zwei Wirkstoffe statt einem ausgewählt und entsprechende indirekte Vergleiche durchgeführt, sodass die Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sind.

Der zweite ganz wichtige Inhalt – das adressiert einen der ersten Punkte – ist die individuelle Auswahl der Zusatztherapie. Die individuelle Auswahl haben wir geprüft und haben nach dem Beratungsgespräch, das wir auch durchgeführt haben – da hatten wir diese Frage gestellt –, geschaut: Was sind die Bedingungen, die diese individuelle Auswahl möglichst genau definieren? Hier geht es vorrangig darum, dass der Arzt die Möglichkeit einer individuellen Wahl bekommen hat und dass dann entsprechend eine Dokumentation der Vortherapie erfolgt wie auch der Gründe für Therapieabbruch oder Therapiewechsel. Diese Punkte sind im Vorfeld der Studien, die UCB durchgeführt hat, gegeben und finden sich auch so im Dossier wieder, sodass auch in diesem Punkt und damit vollumfänglich die Vorgaben für die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens UCB umgesetzt worden sind.

Der zweite Punkt ist die Frage, ob die Studien zulassungskonform durchgeführt worden sind. Dabei dreht es sich im Wesentlichen um die Frage, ob es bei Brivaracetam eine Titration geben muss oder nicht. Dafür ist der Blick in die Zulassung ganz wichtig, in der es heißt, dass eine Tagesdosis von 50 oder 100 mg die empfohlene Anfangsdosis ist. Und da diese beiden Dosierungen bereits therapeutisch wirksam sind, sind diese einstellbar, ohne dass eine Titration erforderlich ist. Auch eine Dosierung von 200 mg pro Tag als Anfangsdosis ist in der Zulassung nicht ausgeschlossen, sodass auch mit einer solchen Dosis ab Tag 1 gestartet werden kann.

Darüber hinaus ist beim Thema Titration wichtig, die weitere Dosisanpassung im Verlauf zu beachten. Hier ist auch zu schauen, wie dieser Punkt in der Zulassung behandelt ist. Er wird

dort entsprechend als Kann-Regelung behandelt. Das heißt, es ist natürlich nötig, im Individualfall individuell dosieren zu können. Es ist aber eine Kann- und keine Muss-Regelung, sodass die UCB-Studien mit dem fixen Dosisschema, wie sie durchgeführt wurden, der Zulassung nicht widersprechen, sondern dieser folgen und somit in dieser Form auch als medizinisch sinnvoll zu betrachten sind, durchführbar sind und somit auch für das Nutzendossier zu berücksichtigen sind.

Der dritte Punkt ist nun – das ist auch eingangs erwähnt worden – die Ähnlichkeit der Studienpopulationen. Hier stehen das IQWiG-Methodenpapier zentral im Mittelpunkt und die Anforderungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, wie er durchgeführt wurde. Hier ist besonders hervorzuheben, dass es bei einem solchen adjustierten indirekten Vergleich unabhängig von den Ausgangswerten zum Start der Studie, zum Beispiel der Anfallsfrequenz, wichtig ist, dass die therapeutischen Effekte am Ende vergleichbar und somit homogen sind. Das ist eine wichtige Voraussetzung für einen korrekten adjustierten indirekten Vergleich. Diese Voraussetzung haben wir seitens UCB geprüft, sie ist in den Studien auch gegeben. Die therapeutischen Effekte sind bei den berücksichtigten Studien homogen, was wiederum dazu führt, dass die Studien für das Nutzendossier verwendbar sind.

In Summe ergibt sich also aus diesen drei Punkten – zum einen ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt worden, dann gilt Zulassungskonformität der Studien und schließlich ist auch die Ähnlichkeit der Studienpopulation gegeben –, dass diese Studien für die Nutzenbewertung genutzt werden können.

Folgt man nun den Anregungen des IQWiG in seiner Bewertung, wo es unter anderem um das Thema Studiendauer geht – 6 Wochen vs. 12 Wochen –, dann um die Titration und letztendlich auch um die Fokussierung auf eine als potenziell geeignet bezeichnete Studie, die Studie 1254, so ist festzuhalten: Wir haben Zusatzanalysen eingereicht, die dieses berücksichtigen oder die zum Teil auch im Dossier schon vorhanden waren, wie zum Beispiel die Analyse der 6- vs. der 12-Wochen-Ergebnisse, und bei all diesen Zusatzanalysen bestätigt sich wiederum der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den Vergleichstherapien. Und dieser wird nicht nur bei den unerwünschten Ereignissen bestätigt, sondern auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, was eben besonders relevant ist, wie ich eingangs erwähnte, mit Folgen wie Krankenhauseinweisung bis hin zu lebensbedrohlichen Vorkommnissen.

Einmal übersetzt, was das konkret heißt: Das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, ist unter Eslicarbazepin im Vergleich zu Brivaracetam dreifach erhöht. Im Vergleich zwischen Lacosamid und Brivaracetam ist dieses Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, sogar fast um das Vielfache erhöht. Wenn man berücksichtigt, dass diese neuen Antiepileptika, mit denen wir uns da verglichen haben, auch per se als gut verträglich gelten, sieht man also, dass der beträchtliche Zusatznutzen bestätigt worden ist – auch in den Zusatzanalysen –, dass er statistisch signifikant ist und dass diese Faktoren relevant sind.

Damit möchte ich gerne schließen und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls danke für die Ausführungen. – Ich komme zu den drei Punkten, die Sie genannt haben, zunächst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben jetzt in Ihren Ausführungen die Darlegungen des G-BA nur unvollständig dargestellt; das gilt insbesondere

dann, wenn Sie sich einmal das Protokoll des Beratungsgespräches anschauen, aber auch hinsichtlich dem, was in der zweckmäßigen Vergleichstherapie selber beschrieben war. Dort wird eben beschrieben, dass eine individuelle Auswahl zu erfolgen hat. Eine alleinige Dokumentation, welche Basistherapie vorgegeben ist, ist ja keine individuelle Auswahl, die in der Studie getroffen worden ist.

Was in den Studien konkret gemacht worden ist, ist, dass Patienten, die mit der bisherigen Therapie unzureichend behandelt waren, zwei neuen experimentellen Armen – im einem Fall Lacosamid, im anderen Fall Brivaracetam –, von denen man jeweils noch nicht wusste, ob das jeweilige Arzneimittel überhaupt eine ausreichende Wirksamkeit hat, weil das zum Zeitpunkt vor Zulassung war, gegenüber einer Placebo-Therapie zugeordnet wurden. Wenn Sie also argumentieren, für die Ärzte war klar, dass sie eigentlich diese Therapie benötigen, dann hätten Sie an der Stelle eigentlich keine placebokontrollierte Studie machen dürfen, sondern dann hätten Sie den Patienten entsprechend genauso behandeln müssen und nicht anders, insbesondere dann, wenn Sie davon ausgehen, dass man über das Arzneimittel schon Bescheid wusste. Aber das Gegenteil war ja der Fall: Man wusste weder zu Lacosamid noch zu Brivaracetam Bescheid, weil die Arzneimittel einfach noch nicht zugelassen waren. Das waren ja Teststudien.

Es ist auch in sich widersprüchlich, wenn immer wieder gesagt wird, die Therapie in der Epilepsie müsse individuell gewählt werden, aber man an der Stelle dann sagt, es sei ja ausreichend, wenn wir hier einfach gegen eine Substanz testen. Das mag in einer bestimmten Konstellation ausreichend und sinnvoll sein; wir haben ja nicht geschrieben, dass das vom Grundsatz her ungeeignet ist. Der G-BA hat auch in seinem Beratungsgespräch ganz explizit darauf hingewiesen, dass das eine Option ist. Im Gegensatz zu dem, was Sie aber eben beschrieben haben, hat der G-BA nicht die Oder-Formulierung oder die Auswahl einer Therapie unterstützt, sondern er hat gesagt: Wenn Sie eine Therapie auswählen, dann müssen Sie darlegen, dass für genau diese Patientenklientel die dort ausgewählte Therapie diejenige ist, die man in diesem konkreten Fall auswählen würde. – Das hätte man zum Beispiel durch eine entsprechende Selektion in der Studie oder eine Zuordnung vor Randomisierung solcher Therapien machen können. Das ist aber nicht gemacht worden. Das vielleicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu der Dosis: Ja, Sie haben eine Kann-Formulierung in der Brivaracetam-Fachinformation. Aber Sie machen natürlich eine künstliche Beschränkung, indem Sie in Ihren Studien nicht die Möglichkeit geben, über 100 mg, im Zweifelsfall sogar über 50 mg zu dosieren, je nachdem, welche Studie Sie durchgeführt haben. Man sieht an der einzigen Titrationsstudie 1254, dass das offensichtlich für einen Großteil der Patienten sehr wohl notwendig war. Unabhängig von der Frage der Zulassung heißt das: Die Studien, die bei dieser Dosis stehenbleiben, können für die tatsächliche Behandlung keine abschließende Antwort geben, weil sie gar nicht die Therapie in den Fällen ausreizen, wo sie notwendig ist. Und für die konkrete Frage: „Haben sie einen Vorteil für Nebenwirkungen?“, ist das natürlich ganz relevant; denn da müssen Sie genau gucken, ob Sie durch eine mögliche Dosissteigerung auch mehr Nebenwirkungen bekommen.

Ihre Analysen zum Dosisvergleich sind vom methodischen Grundsatz her geeignet, von der Datenmenge her aber viel zu gering, weil Sie einerseits für manche Dosen kaum Daten haben und zum anderen das natürlich auch teilweise mit Studien gemacht haben, die sehr kurz gelaufen sind bzw. irrelevant sind, und es auch nicht für alle Endpunkte gemacht haben – übrigens auch in den Stellungnahmen nicht nachgereicht.

Ich komme zum indirekten Vergleich. Sie haben eben gesagt, es reiche, wenn man beim adjustierten indirekten Vergleich eine homogene Datenlage hat. Das kann man ja durch Homogenitäts- oder Heterogenitätstests innerhalb des Stratums einer jeweiligen Therapie machen, also auf der einen Seite Brivaracetam-Studien, auf der anderen Seite die Lacosamid-Studien. Das beurteilt aber nicht die inhaltliche Ähnlichkeit der Brivaracetam-Studien vs. der Lacosamid-Studien. Genau damit kommen Sie dort nicht raus.

Was wir gemacht haben: Wir haben beschrieben, wie sich die Studien bezüglich der Anzahl der vorherigen antiepileptischen Medikamente und bezüglich der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn unterscheiden. Interessanterweise haben Sie eine Publikation zu einem anderen Sachverhalt eingereicht, nämlich zu der Frage, wie stark eigentlich die Effekte sein können, abhängig davon, wie viele antiepileptische Medikamente man in einem Zeitraum von fünf Jahren zuvor bekommen hat. Sie zeigen da in einer Kurve auf, dass, wenn man bisher noch kein Arzneimittel bekommen hat, der mögliche Effekt relativ hoch ist und bei den hier aufgeführten bis zu sieben Medikamenten bis auf nahezu 0 Prozent runtergeht. Diese Analyse zeigt, dass von allen dort untersuchten Basisparametern – und das waren mehrere – genau die beiden von uns dargestellten – Anzahl vorheriger antiepileptischer Medikamente und Anfallsfrequenz zu Studienbeginn – diejenigen sind, die eine Aussage darüber treffen können – zumindest in dieser Kohorte –, wie groß die antiepileptische Wirkung ist, sprich: Eigentlich bestätigt diese Publikation genau unser Vorgehen, eine solche Vergleichbarkeit anhand dieser Parameter zu untersuchen, weil nichts anderes vorliegt.

Zu Ihrem indirekten Vergleich selbst gibt es eine konkrete methodische Frage. Sie haben ja in Ihrem Dossier – erst einmal unklar, warum, aber es ist jetzt so, obwohl es ein definierter und auch ein gebräuchlicher Endpunkt in der Indikation war – die Anfallsfrequenz nicht ausgewertet. Sie haben einen vollständigen Responder, also Anfallsfreiheit, und eine Reduktion um 50 Prozent der Anfallsfrequenz ausgewertet. Aber einen Mittelwert der Anfallsfrequenz haben Sie nicht ausgewertet. Das haben Sie jetzt in den Stellungnahmen nachgereicht.

Allerdings besteht folgendes Problem: Sie haben in den Brivaracetam-Studien – darauf haben wir auch in unserer Bewertung hingewiesen – eine Operationalisierung dahin gehend, dass Sie die Anfallsfrequenz über die letzte Woche untersucht und erhoben haben, und Sie haben in den Lacosamid-Studien eine Erhebung dahin gehend, dass Sie das über vier Wochen erhoben haben. Sie müssen ja versuchen, das zwischen den Studien irgendwie anzugleichen. Was Sie jetzt gemacht haben: Sie haben die Brivaracetam-Studie quasi vervierfacht. Da steckt zunächst erst einmal die Annahme dahinter, dass das, was in der einen beobachteten Woche passiert ist, genauso auch in den anderen drei anderen nicht beobachteten Wochen passiert sein soll. Das ist erst einmal eine Annahme, von der man nicht genau weiß, ob sie tatsächlich so zu halten ist.

Zusätzlich kommt das Problem, dass Sie zwar eine bestimmte statistische Methode angewandt haben, nämlich log-Transformation, was auch aufgrund der Verteilung nachvollziehbar und sinnvoll ist, Sie aber diese Vervierfachung durchgeführt haben, also von einer auf vier Wochen, nachdem Sie die log-Transformation vorgenommen haben, aber nicht, bevor Sie die log-Transformation vorgenommen haben, was schlicht und einfach dazu führt, dass Sie die Präzision völlig verringern, die Streuung aufblähen und damit – das sieht man auch an den Daten – zu einer sehr unpräzisen Schätzung für Ihre Brivaracetam-Studie kommen und, obwohl diese für sich genommen einen deutlichen geringeren Effekt zeigt, im indirekten Vergleich kein Nachteil da ist. Wenn man das anders macht, haben Sie plötzlich einen Nachteil in der

Wirksamkeit für Brivaracetam. Dann wundert einen natürlich auch nicht mehr, dass Sie weniger Nebenwirkungen haben.

Die Frage ist also: Wie sind die konkreten Daten, wenn Sie die log-Transformation andersherum machen würden, und wie ist der indirekte Vergleich, wenn Sie nicht die Brivaracetam-Studie von einer auf vier Wochen aufblähen würden, sondern – Sie haben ja die Daten – die Lacosamid-Studien, was viel sinnvoller wäre, von vier Wochen auf eine Woche runterbrechen würden, weil Sie die eine beobachtete Woche haben? Dann haben Sie darin auch keinen Fehler.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt eine ganz einfache Fragestellung von Herrn Kaiser. Ich muss gestehen, am Schluss habe ich es intellektuell nicht mehr ganz nachvollziehen können. Deshalb hoffe ich jetzt, dass Herr Rippin es beantworten kann. – Bitte schön.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Vielen Dank für die Fragen. – Zur ersten Frage nach der zVT: Ich denke, es ist hilfreich, zwischen der Forderung nach einer optimalen Therapie und der Forderung nach einer patientenindividuellen Therapie zu unterscheiden. Wir haben uns mit Ärzten unterhalten – die DGfE sitzt ja hier; insofern kann sie dazu auch Stellung nehmen –: Eine vorhersehbar optimale Therapie in der Epilepsie gibt es nicht. Das heißt, es gibt keinen Arzt, der im Vorhinein sagen kann: Für einen Patienten ist diese Therapie oder jene Therapie die beste. Man weiß nämlich nicht, welche Wirkung sich entfalten wird, und man weiß auch nicht, welche Nebenwirkungen bei einem Patienten auftreten werden. Allerdings ist es möglich, einen Patienten patientenindividuell zu behandeln. Das ist auch genau die Vorgabe des G-BA, und diese haben wir auch genau befolgt. Der G-BA schreibt, dass die Therapie „nach Wahl des Arztes“ auszuwählen ist. Das ist in allen Phase-II- und Phase-III-Studien passiert. Insofern sind demgemäß die Vorgaben des G-BA auch zu 100 Prozent erfüllt.

Dass die Therapie patientenindividuell ist, ist natürlich auch sehr nachvollziehbar; denn der Arzt wird einen Patienten immer individuell betrachten, und er wird immer auch mit einer individuellen Therapieempfehlung zum Patienten kommen. Auch der Patient selbst wird immer individuell entscheiden, ob er an dieser klinischen Studie teilnehmen will oder nicht. Das ist nicht automatisch oder gar zwangsweise, sondern das ist auf beiden Seiten immer sehr individuell. Insofern haben wir die Vorgaben zur zVT zu 100 Prozent befolgt.

Zum Kommentar, dass die Studien womöglich nicht zulassungskonform durchgeführt sind: Wir haben noch eine Analyse in unserem Dossier, die nicht sehr stark in Betracht gezogen wurde, und zwar haben wir gezeigt, dass wir im Bereich ab 50 mg Brivaracetam einen Plateau-Effekt haben. Dass wir im zugelassenen Bereich zwischen 50 mg und 200 mg diesen Plateau-Effekt hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, bedeutet, dass wir da eigentlich keine signifikanten Unterschiede sehen. Wir haben natürlich eine Dosiswirkungskurve bis dahin – bis 50 mg im nicht zugelassenen Bereich –, aber da gibt es halt diese Plateau-Phase. Insofern sind auch hier alle sechs Studien zu betrachten und nicht nur die Studie 1254.

Die Datenmenge, Herr Kaiser, ist nicht zu gering, um zu sagen, dass wir eine Dosisäquivalenz haben. Ich habe denselben Test für Lacosamid gerechnet – das sind etwas weniger Patienten –: Da sieht man die signifikante Dosis-Kurve.

Zu den indirekten Vergleichen: Die indirekten Vergleiche sind gültig. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass in der Dossievorlage standardmäßig ein Kapitel „Indirekte Vergleiche“ zementiert ist. Das heißt, es ist ein voll gültiges Verfahren. Es sind ja auch adjustierte indirekte

Vergleiche, und das bedeutet, dass wir eine Standardisierung über die jeweilige Placebogruppe haben. Ich glaube, ich muss da etwas aufklären: Wenn es hier verschiedene Schweregrade gibt, wäre es ein Problem, wenn wir diese Schweregrade direkt vergleichen würden. Das tun wir aber nicht. Wir haben hier einen adjustierten indirekten Vergleich.

Sie haben recht, Herr Kaiser, dass es da eine Abhängigkeit zu der Anzahl der Vortherapien gibt, aber das betrifft die Placebogruppe genauso. Das heißt, indem wir mit der Placebogruppe vergleichen, haben wir diese interne Standardisierung durchgeführt. Wir vergleichen letztendlich nicht die Placebogruppe, sondern erst einmal standardisieren wir über die Placebogruppe die Brivaracetam-Studie. Dann standardisieren wir die Lacosamid-Studien auch über die Placebogruppe, dasselbe für Eslicarbazepin. Und dann kommt dieser adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher, der auch im IQWiG-Methodenpapier als adäquat bezeichnet wird und eine anerkannte Methode darstellt.

Sie haben auch recht, dass wir den kontinuierlichen Parameter der Anfallsfrequenz zuerst nicht dargestellt hatten. Wir hatten das Methodenpapier so verstanden, dass eine Kategorisierung erwünscht und auch hilfreich ist, weil auf der patientenindividuellen Ebene dann von einer Response ausgegangen werden kann. Diese 50 Prozent Response bedeuten, dass ein Patient mindestens 50 Prozent weniger Anfälle hat. Das heißt, nicht genau 50 Prozent, sondern mindestens. Das können auch 70, 75, 100 Prozent sein. Im Durchschnitt werden das auch 70 oder 75 Prozent sein. Das heißt, das ist wirklich eine relevante Verbesserung für den Patienten.

Wir haben dann die stetige Version desselben Endpunktes nachgereicht. In unserer Stellungnahme haben wir geschrieben, dass es derselbe Endpunkt ist. Nur der, den wir eingereicht haben, war kategorisiert, wobei wir davon ausgehen, dass es eigentlich gern gesehen ist – auch vom IQWiG-Methodenpapier her –, dass wir die Kategorisierung durchgeführt haben. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass die EMA genau eine Hauptzielgröße in der Epilepsie kennt, und das ist die 50-Prozent-Responder-Rate.

Bei der wöchentlichen und monatlichen Umrechnung kann, glaube ich, ein Missverständnis vorliegen, jedenfalls so, wie ich es initial verstanden habe, aber vielleicht kann man das noch einmal klären. Dadurch, dass in einem Entwicklungsprogramm bei Brivaracetam pro Woche gemessen wurde und in dem anderen Entwicklungsprogramm pro Monat, ist es eigentlich nur eine mathematische Umrechnung. Es ist jetzt also nicht vom Studiendesign irgendwie anders, sondern es ist nur eine mathematische Umrechnung. Es gibt tatsächlich methodische Probleme, diesen stetigen Parameter in das Dossier mitaufzunehmen. Deswegen haben wir es auch nicht gemacht. Wir haben ja auch in der Zusatzanalyse geschrieben, dass in der Indikation Angaben fehlen: Zum Beispiel sind bei Eslicarbazepin 800 und 1200, die man zusammennehmen muss, diese Daten in der Originalpublikation nicht verfügbar; das muss man dann näherungsweise herleiten. Insofern ist es auch theoretisch nicht sehr attraktiv, genau diesen Parameter zu nehmen.

Dann hatten Sie kommentiert, dass man den Faktor 4 vor der log-Transformation nehmen sollte und nicht nachher. Da muss ich gestehen, das muss ich mir erst überlegen. Dazu kann ich Ihnen jetzt nicht antworten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange einmal mit dem Letzten an. Sie haben natürlich bei indirekten Vergleichen auf Basis publizierter Daten anderer Hersteller das Problem, dass Sie möglicherweise

eine mangelhafte Datenverfügbarkeit haben. Gut, da muss ich sagen, da sind die Hersteller selber gefragt, alles das zu veröffentlichen, was sie haben, einschließlich Studienberichten, sonst fallen sie eben selber in dem einen oder anderen Fall rein. Das ist hier aber gar nicht so das Problem, weil Sie ja zu Lacosamid selber die Studien haben. Das heißt, es wäre für Sie überhaupt kein Problem, das für Lacosamid auf eine Woche zu rechnen. Denn der Unterschied ist: Wenn Sie in den Lacosamid-Studien vier Wochen beobachtet haben und dann einfach die letzte Woche nehmen, wie Sie das auch bei Brivaracetam gemacht haben, haben Sie keinen Extrapolationsfehler, während Sie den haben, wenn Sie von Brivaracetam die eine Woche auf vier Wochen hochbringen. Es geht hier einfach um eine Reduktion eines Extrapolationsfehlers.

Der zweite Punkt. Die log-Transformation – das kann man hier nicht mathematisch aufzeichnen; sie ist ja einfach nur eine Formel – führt dazu, dass Sie die Streuung deutlich aufblähen, und mit einer deutlich aufgeblähten Streuung haben Sie weniger Präzision im indirekten Vergleich und damit nur eine vermeintlich fehlende statistische Signifikanz. Wenn man das nämlich anders macht – das können wir nur näherungsweise rechnen, weil wir die individuellen Daten nicht haben –, dann resultiert daraus gegebenenfalls eine Unterlegenheit von Brivaracetam bezüglich der Wirksamkeit. Das ist ein wichtiger Punkt, weil Ihre Aussage zum Zusatznutzen nicht auf einer überlegenen Wirksamkeit beruht, sondern auf einer geringeren Rate unerwünschter Ereignisse, was ein relevanter Punkt ist, aber natürlich ganz anders zu werten ist, wenn Sie eine geringere Wirksamkeit haben. Je stärker die Wirkung, umso stärker die Nebenwirkung. Das ist ein alter pharmakologischer Grundsatz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Rippin, bitte.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Darauf möchte ich gerne antworten. Noch einmal: Die EMA-Hauptzielgröße ist 50-Prozent-Responder-Rate. Sie haben die Publikation zu der Studie gesehen, und da sind wir hochsignifikant. Und das ist auch der relevante Endpunkt für die Epilepsie. Wir haben, was die 50-Prozent-Responder-Rate angeht, einen p-Wert von 0,006 über die gesamte Studiendauer, über die 16-Wochen-Dauer. Insofern gibt es hier ein ganz klares Wirksamkeitssignal. Es wäre ja auch verwunderlich: Die EMA hat ganz klar bestätigt, dass Briviact® wirksam ist, und in dieser Studie sehen Sie das auch ganz klar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe den Eindruck, Sie reden immer noch ein bisschen aneinander vorbei. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Sagen wir einmal so: Ich glaube, es gibt unterschiedliche Argumente. Es geht mir nicht darum, zu sagen, die EMA hätte Brivaracetam nicht zulassen dürfen. Das ist nicht der Punkt, sondern es geht hier um die Frage – deswegen macht auch der Verweis darauf, was die EMA sagt, wenig Sinn – eines Vergleiches mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht um die absolute Wirksamkeit von Brivaracetam. Ich rede davon, dass Sie – je nachdem, wie Sie das auswerten – möglicherweise eine unterlegene Wirksamkeit von Brivaracetam haben – ich kann es Ihnen nur beschreiben; Ihre Auswertungen sind so statistisch nicht sachgerecht – gemessen an der Anfallsfrequenz, was hier einerseits durch die Extrapolation auf vier Wochen und andererseits durch das falsche statistische Verfahren maskiert worden ist. Das hat mit einer Infragestellung der EMA-Entscheidung überhaupt nichts zu tun. Selbstverständlich kann Brivaracetam wirksam sein, wird es auch sein, sonst wäre es nicht zugelassen worden. Aber es kann natürlich geringer wirksam sein. Das ist eine ganz übliche Sache, die entstehen kann, die ja auch schon in frühen Nutzenbewertungen in anderen Fällen entstanden ist.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, ich habe Sie jetzt so verstanden, dass der statistisch erzeugte Nachteil auf der anderen Seite zu einem Vorteil führt. So habe ich das jedenfalls verstanden.

**Herr Dr. Kaiser:** Na, vielleicht so: Wenn man davon redet, dass es einen Zusatznutzen – und das ist jetzt erst einmal ganz unabhängig von der Diskussion über Vergleichstherapie etc. – aufgrund geringerer Nebenwirkungen gibt, dann sollte man sich sicher sein, dass man wenigstens die gleiche Wirkung erreicht. Das ist auf Basis der nachgereichten Daten infrage zu stellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Rippin.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** UCB sieht das anders. Wir haben in unserem Dossier über 5.000 Patienten, bei denen wir immer die 50-Prozent-Responder-Rate haben, wie auch dargestellt. Im Gegenteil: Es ist sehr erstaunlich, dass Briviact® eine fast identische Wirksamkeit zu sowohl Lacosamid als auch zu Eslicarbazepin hat. Das relative Risiko insgesamt ist fast genau 1, für Lacosamid sogar etwas besser, für Eslicarbazepin etwas schlechter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, das müssen wir jetzt einfach so stehen lassen. Das muss jeder für sich selbst bewerten.

Ich erlaube mir jetzt einmal, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu stellen. Ich schicke voraus: Ich bin kein Pharmakologe, kein Mediziner, ich bin Jurist. Mich würde interessieren, um das Ganze bei dem Wirkstoff – das ist ja eine Zusatzbehandlung – überhaupt zu verstehen: Wie ist eigentlich der pharmakinetische Wirkmechanismus des Präparates? Ich weiß nicht, wer dazu Auskunft geben kann. – Herr Hummel.

**Herr Hummel (UCB Pharma):** Der pharmakologische Wirkmechanismus ist für Brivaracetam die Interaktion mit SV2A. Das ist ein Protein, das in die Ausschüttung von Neurotransmittern eingebunden ist. Das ist für Brivaracetam der einzige bekannte Wirkmechanismus. Viele andere Substanzen entfalten ihre Wirkung über verschiedene Wirkmechanismen. Für Brivaracetam liegt nur diese eine vor. Es ist bekannt, dass über diese Interaktion die Ausschüttung von Neurotransmittern moduliert wird und somit Anfälle unterdrückt werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Das war ganz gut, ich habe da einmal ein, und zwar würde mich der Stellenwert von Brivaracetam zu Levetiracetam interessieren. Ganz konkret ist es ja so, dass Sie in der Studie 1358 – das ist die pivotale Zulassungsstudie – Patienten ausgeschlossen haben, die Levetiracetam bekommen haben oder bekommen. Warum das nicht der Fall bei den Studien war, die Sie im indirekten Vergleich zu Lacosamid herangezogen haben, wäre eine Frage. Jetzt ist es ja so, dass Levetiracetam wahrscheinlich in Deutschland das am häufigsten verordnete Antiepileptikum ist, zumindest in der Indikation Epilepsie, sodass ich schon infrage stellen würde, ob Sie hier tatsächlich eine patientenindividuelle Therapie für die Patienten in der Studie 1358 zulassen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Ausführungen der EMA in der Fachinformation. Die EMA sagt im EPAR, aber auch in der deutschen Fachinformation, dass Brivaracetam keinen Nutzen gegenüber Placebo für Patienten hat, die Levetiracetam einnehmen. Nun ist ja Levetiracetam

auch ein Bestandteil der zVT. Also einmal zugespitzt: Wo ist denn die Evidenz, dass Brivaracetam nicht ein Me-too zu Levetiracetam ist? Was können Sie denn auf den Tisch legen, dass wir hier für die Versorgung der Patienten ein Plus gegenüber der Substanz Levetiracetam haben?

**Herr Hummel (UCB Pharma):** Zur ersten Frage. In den Zulassungsstudien – das war ja nicht nur die 1358, sondern auch die Studien 1252 und die 1253; das waren die im Entwicklungsprogramm früheren Studien – war Levetiracetam ja zugelassen. Man hat dann nach Abschluss dieser Studien gesehen, dass, wenn Brivaracetam zu Levetiracetam dazugegeben wurde, da kein Effekt war bzw. man keinen beobachten konnte, einerseits hinsichtlich Wirksamkeit, auf der anderen Seite hat es auch keine erhöhten Raten an Nebenwirkungen gegeben. Daraufhin hat man gesagt: Nun gut, wenn jetzt bei den beiden Substanzen in Kombination gar kein Effekt zu beobachten ist, dann macht es auch wenig Sinn, bei der dritten Studie, die wir aufsetzen, Levetiracetam zuzulassen. Das wäre auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen, einem Patienten eine Therapie zu geben, von der man annehmen muss, dass der Effekt, sofern denn überhaupt vorhanden, äußerst gering ist. Deswegen sind diese Patienten ausgeschlossen gewesen.

Dazu, dass Sie gefragt haben: Individuell, ist das dann überhaupt gegeben? – Natürlich. Sie haben ja gesagt, dass in der Fachinformation steht, dass da kein Effekt zu erwarten ist. Einem Patienten, der aktuell Levetiracetam bekommt, würde man dann also individualisiert natürlich kein Brivaracetam geben. Für alle anderen Patienten, die als Begleittherapie Levetiracetam nicht haben, ist die Substanz natürlich außerordentlich gut geeignet, auch wegen des Zusatznutzens der verbesserten Verträglichkeit.

Um jetzt auf Ihre Frage hinsichtlich Me-too einzugehen: Brivaracetam ist ganz klar kein Me-too von Levetiracetam. Wenn man mit der Pharmakologie startet und sich das Thema Wirkmechanismus anschaut, sieht man, dass beide Substanzen an SV2A binden, allerdings auf sehr unterschiedliche Art und Weise. Prinzipiell ist die theoretische Annahme, dass unterschiedliche Bindungen zu unterschiedlichen räumlichen Änderungen der Protein- und Molekülstrukturen führen und dadurch zu einer anderen Wirkung. Das ist jetzt schöne Theorie; das hilft für die Klinik natürlich nicht. Deswegen: Wie sieht es mit der Klinik aus? Diese Theorie der unterschiedlichen Bindungen und unterschiedlichen Wirkungen wird durch klinische Daten gestützt. In Post-hoc-Analysen haben wir gesehen, dass Patienten, die unter Levetiracetam nicht angesprochen haben, also Therapieversager waren, von der Kombination mit Brivaracetam eindeutig profitieren konnten, und zwar unabhängig davon, ob die Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit versagt hatte.

Ein weiterer Punkt ist, dass Levetiracetam zusätzlich zu SV2A über Kalziumkanäle und über AMPA-Rezeptoren wirkt. AMPA-Rezeptoren sind auf der Verträglichkeitsseite mit dem Thema Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung gebracht worden. Es gibt eine Studie, die Patienten untersucht hat, die unter Levetiracetam Verhaltensauffälligkeiten zeigten, die ein Absetzen von Levetiracetam erforderten. Nachdem diese Patienten auf Brivaracetam umgestellt wurden, hatten zwei Drittel von ihnen keine Verhaltensauffälligkeiten mehr. Das ist eine offene Studie. Die Aussagekraft ist jetzt nicht mit einer randomisierten doppelblinden Studie vergleichbar. Allerdings ist die Stärke des Effekts in dieser Studie doch ein deutliches Signal. Das spiegelt sich jetzt auch in den Erfahrungen, die wir aus der Versorgung der Patienten von den Neurologen zurückgespiegelt bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Müller, dann Herr Kaiser.

**Herr Müller:** Ich möchte noch einmal rückfragen. Sie hatten ja gesagt, dass Levetiracetam in der großen Studie 1358 ausgeschlossen war und dass es dennoch patientenindividuell war. Aber was spricht denn dagegen, für die Patienten Levetiracetam freizugeben, um dann zu sehen, ob es tatsächlich zwischen Brivaracetam und Levetiracetam überhaupt einen Unterschied gibt? Das, was Sie jetzt beschreiben, sind ja zum Teil theoretische Annahmen und zum Teil dann so sequenzielle Bewertungen. Da würde mich auch die Erfahrung bzw. die Position der Kliniker interessieren, wo denn jetzt die Evidenz dafür liegt, warum die Patienten, wenn man die beiden Substanzen gegeneinanderhält und schaut, wo sie profitieren, nicht auch Levetiracetam nehmen können, was in der Versorgung ja schon präsent ist.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN):** Die Evidenz, dass Levetiracetam kein Me-too ist, sondern ein eigenständiges Profil, eine eigenständige Wertigkeit hat und einen eigenständigen Platz in der antikonvulsiven Therapie haben soll und wird, haben wir noch nicht. Die Stellungnahme und die vielen Rückmeldungen von unseren Mitgliedern, den behandelnden Ärzten, die wir bekommen, zeigen, dass es in der präklinischen bzw. in der Prä-Zulassungsphase überhaupt nicht möglich ist, eine fundierte klinische Evidenz zu schaffen, um dieses Profil herauszuarbeiten. Da gab es zum Beispiel bei Carbamazepin und Oxcarbazepin eine lange Diskussion, und es hat sich jetzt in der klinischen Praxis erwiesen, dass Oxcarbazepin, obwohl es primär ein Me-too hätte sein können, doch einen Platz hat, der jenseits von Carbamazepin zu sehen ist, und aus ihm durchaus eine relevante Medikation geworden ist, die vielen Patienten geholfen hat. Und das ist genau das, was wir uns vonseiten der Behandler wünschen, dass wir beim Briviact® wieder über Zulassungsstudien vor dem Inbetriebnehmen streiten.

Wenn man sich die Historie der anderen beiden Antikonvulsiva anschaut, dem Retigabin und dem Perampanel, stellt man fest: Es wurden ähnliche Diskussionen geführt, methodisch sicher ähnlich fundiert, aber klinisch wenig zielführend. Zwei Antikonvulsiva, zwei verschiedene Wirkstoffe, ein Urteil sozusagen bzw. eine Bewertung, nämlich kein Beleg für einen Zusatznutzen; aber dann gibt es in der klinischen Praxis – jenseits von Deutschland, Deutschland nimmt sich da raus, wir müssen uns jetzt auf Erfahrungen im europäischen Ausland von Rumänien bis Frankreich verlassen – ganz verschiedene Bewertungen dieser beiden Arzneimittel. Einmal Retigabin mit der Nebenwirkung, die erst Monate bis Jahre später aufgetaucht ist, hat maximal ein Nischendasein, während Perampanel eine gute Akzeptanz gefunden hat, viele Patienten, viele Behandler dieses Medikament nicht mehr missen wollen – außerhalb Deutschlands, in Deutschland nicht mehr in den Vertrieb genommen. Also konnte in diesem AMNOG-Prozess, in dieser Phase, bevor es in den Vertrieb gekommen ist, die Bewertung letztendlich nicht abschließend getroffen werden. Es gibt durchaus methodische Grundsätze in jedem Verfahren dieser drei Antikonvulsiva, die dann nicht aufgelöst wurden. Es gab keinen Beleg für den Zusatznutzen.

Unser Appell wäre: Lassen Sie uns auch die Post-Marketing-Phase anschauen. Dort gibt es die Evidenz, die genau diese Frage beantworten kann: Ist es ein Me-too-Präparat? Wenn ja, wie sieht auf der einen Seite die Evidenz aus oder hat es doch einen eigenständigen Zusatznutzen? Denn wir haben ja das Levetiracetam. Die Post-Marketing-Phase ist, glaube ich, viel, viel wichtiger; da können wir in Deutschland diese Evidenz für den Patienten finden; denn dass der Need, also der Bedarf groß ist, das ist in allen drei Verfahren deutlich geworden, und bisher konnten wir es nicht sinnvoll umsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zunächst Herr Kaiser, dann Herr Hummel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde aus gegebenem Anlass gerne mit der Mär der nicht durchführbaren Studien aufräumen, insbesondere auch hinsichtlich des Zeitverlaufs. Die Studien zu Brivaracetam, die der Hersteller eingereicht hat, sind über zehn Jahre gelaufen. Ob das jetzt an dem Entwicklungsprogramm gelegen hat oder nicht, das mag dahingestellt sein. 2005 bis 2014 war die Studiendurchführung. Ihre eigene Firma hat gerade eine aktiv kontrollierte Studie zu Levetiracetam, nämlich gegenüber Topiramat, abgeschlossen, sprich: Es geht, im Bereich der Epilepsie eine aktiv kontrollierte Studie durchzuführen. Wenn Sie diese Levetiracetam-Studie nicht gegen Topiramat, sondern gegen Brivaracetam durchgeführt hätten, dann hätten wir jetzt eine direkt vergleichende Studie. Dann käme noch die Frage der individuellen Therapie, aber das wäre genau das, was Herr Müller eben angesprochen hat.

Es ist also erstens eine Mär, dass diese Studien nicht durchführbar sind, sondern sie werden schlicht und einfach nicht durchgeführt, weil sie von der Zulassungsbehörde nicht angefordert werden. Aber da muss man sich eben überlegen, dass man für die Nutzenbewertung etwas anderes braucht, weil es eine andere Fragestellung ist.

Zweitens. In diesem konkreten Fall – mindestens in diesem konkreten Fall – wäre es aufgrund des Zeitverlaufes mehr als machbar gewesen.

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

**Herr Hummel (UCB Pharma):** Ich möchte zur Frage von Herrn Müller noch einmal kurz einen Kommentar abgeben. Sie hatten ja gefragt, ob man hätte ausschließen können, dass es nicht auch mit Levetiracetam möglich gewesen wäre. Prinzipiell kann man das nicht ausschließen, weil in der Epilepsie die Therapie sehr individuell ist und Sie vorher nie sagen können, ob eine Substanz wirkt oder nicht wirkt, und auch, ob sie Nebenwirkungen hervorruft oder nicht. Die Frage, ob das möglich gewesen wäre, kann man insofern mit Ja oder Nein beantworten. Man weiß es nicht. Es kommt auf den individuellen Patienten an. Die Frage, die wir hier haben, ist ja: Hat Brivaracetam im Vergleich zu anderen Substanzen einen zusätzlichen Nutzen für die Patienten? Den haben wir ja in unserem Dossier hinsichtlich der Verträglichkeit nachgewiesen. Da die Therapie eben eine individuelle ist, kann von dem individuellen Patienten dieser Vorteil der besseren Verträglichkeit genutzt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe auch noch eine Frage zur Individualität der Therapie. In den Studien wurden relativ kranke Patienten eingeschlossen. Diese hatten ungefähr einen Anfall pro Woche, das über vier Wochen vorher oder teilweise acht Wochen vorher stabil. Viele von denen hatten eine Basistherapie. Sie sind in die Studien eingeschlossen worden, aus welchen Gründen auch immer. Bei einer Placebo-Studie ist das schon schwierig, dass sie da einfach so eingeschlossen worden sind, wie sie behandelt worden sind.

Was ich nicht ganz verstehe, ist, dass auch im Laufe der Studie an den Basistherapeutika weder im Placebo- noch im Experimentalarm irgendetwas geändert worden ist. Das widerspricht meinem Verständnis von individueller Therapie. Man hatte doch bei diesen Patienten, wenn sie Bedarf gehabt hätten, eigentlich die Therapie verändern können/müssen bis hin auch zu einem Wechsel der Therapeutika; aber das ist, soweit ich es verstanden habe, in keiner der Studien erfolgt. Da ist für mich so der große Knackpunkt hinsichtlich individueller Therapie,

zumal das über 12 oder 16 Wochen – wie lange die Studien auch insgesamt inklusive Titrationsphasen immer gelaufen sein mögen – ja doch eine relativ lange Zeit ist. Wenn sich da in der Anfallsfrequenz nichts ändert, würde man da in der Praxis die Patienten so lange auf derselben unveränderten Therapie lassen? Das scheint mir sehr lang zu sein. Die Frage geht auch gerne an die Fachgesellschaft.

**Herr Prof. Dr. Holtkamp (DGfE/DGN):** Jetzt bin ich kein Statistiker. Da sitzen sozusagen zwei Experten. Aber rein statistisch, rein technisch gesehen, kann man ja nicht an zwei Schrauben auf einmal drehen. Wenn man beweisen möchte, dass eine Substanz einen Vorteil hat – sei es auf der Wirksamkeitsseite oder der Verträglichkeitsseite versus Placebo –, dann kann man ja nicht noch an einer zweiten Schraube parallel drehen. Da ist ja gar nichts mehr vergleichbar. Vielleicht ist das eine total banale Antwort, aber ich kann mir gar nicht so ein Design vorstellen, was Sie gerade vorschlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Klar, wenn man den isolierten Effekt der Substanz herausarbeiten möchte, dann geht das so. Die Frage war ja: Ist das in der Praxis so üblich, Patienten in dem Arm so lange auf der gleichen Therapie zu belassen? Ich glaube, es ist in der Medizin nicht unüblich, dass man im Grunde genommen in einer randomisierten Studie zwei Strategien vergleicht, statt sozusagen den isolierten Effekt einer einzigen Substanz unter fragwürdigen Bedingungen der Konstanthaltung sämtlicher Restbedingungen herauszuarbeiten. Das ist nicht die Fragestellung, die wir hier bearbeiten. Meine Frage noch einmal: Ist es Standard, Patienten in dieser Situation so lange unter der gleichen Therapie zu belassen, wenn sie so hohe Anfallsfrequenzen haben?

**Herr Prof. Dr. Holtkamp (DGfE/DGN):** Der Zeitraum von zwölf Wochen, in dem Placebo gegen das neue Verum, das hier untersucht worden ist, verglichen wurde – darüber reden wir gerade –, ist überschaubar, und es ist auch im klinischen Alltag, wie ich finde, überhaupt nicht abwegig, Patienten ein neues Medikament zu geben, sei es aufdosiert oder nicht. Die Patienten kommen üblicherweise einmal im Quartal zum Arzt. Ein Abstand von drei Monaten macht auch Sinn. Dass man den Patienten erst einmal auf einem Medikament oder auf zwei oder drei Basismedikamenten belässt, eines dazu gibt und nach drei Monaten mit ihm bespricht, wie es aussieht, ist absolut klinische Routine. Der artifizielle Ansatz dieser Studie – diese Studien werden ja nicht für die EMA und die FDA gemacht – reflektiert sogar relativ gut die klinische Praxis. Ein solches Vorgehen ist aus meiner Sicht nicht absurd – für drei Monate, nicht für ein ganzes Jahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Hamer, dann Herr Hummel.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN):** Ich möchte dazu noch ergänzen. Prinzipiell stimme ich Herrn Holtkamp bei; das ist gar keine Frage. Für einen begrenzten Zeitraum diese Substanz auszuprobieren oder den Patienten damit arbeiten zu lassen, das ist durchaus klinische Praxis.

Einschränkend muss man vielleicht sagen: Es hängt natürlich davon ab, welche Art von Anfällen vorliegt. Wenn jemand pro Woche oder jeden Tag eine Aura hat, dann kann man durchaus einen längeren Zeitraum in Kauf nehmen, als wenn es ein tonisch-klonischer Anfall pro Tag gewesen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Es ist ja so, dass die Patienten relativ hohe Anfallsfrequenzen haben. Es waren natürlich fokale Anfälle. Würden Sie da sagen, dass eine Konstanthaltung von drei Monaten bei Patienten, die jede Woche einen Anfall haben, das normale Vorgehen ist, das man machen würde, auch in der Placebogruppe? Ich meine, bei den Patienten in der Placebogruppe ist eigentlich nichts geändert worden, außer dass sie Placebo dazubekommen haben.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN):** Noch einmal: Nein, ich glaube nicht, dass es grundsätzlich eine Standardtherapie ist, nichts zu tun; das ist gar keine Frage. Aber darüber reden wir ja gerade: Die Entscheidung über die individuelle Therapie bei einem Patienten passiert, wenn ich mir die Behandlungssituation vorstelle, bei Einschluss des Patienten in die Studie. Genau zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses passiert die hochindividuelle Entscheidung. Ich kann da nichts tun. Es gibt wirklich Situationen, in denen ich sage: Es liegen bei dem Patienten viele Anfälle vor, aber die Verträglichkeit ist gut. Es steht irgendetwas an. Wir probieren, die Stabilität erst einmal vorzuschreiben.

Es kann aber auch passieren, dass wir verzweifelt sind und fragen. Was können wir überhaupt machen? Da haben wir dann folgende Möglichkeiten: Wir können auf eine vielleicht besser verträgliche, aber nicht wirksame Therapie zurückgehen; wir können ein Medikament, das wir für sehr nebenwirkungsreich halten, einsetzen. Oder wir können sagen: Wir haben eine Option, eine neue Chance. Diese ist leider nur in dieser Situation, in diesem Package zu bekommen. In dieser Situation haben wir die individuelle Entscheidung. Ich könnte mir sehr viel bessere Situationen vorstellen, in denen ich sage: Ich will 15 Studien, ich will noch viel bessere Medikamente in der präklinischen Phase haben usw. – gar keine Frage. Aber in dieser Behandlungssituation, in der wir refraktäre Patienten haben, müssen wir das nehmen, was wir haben, und entscheiden dann individuell für den einzelnen Patienten. Natürlich ist eine placebokontrollierte Studie nicht das Optimale für mich. Aber offensichtlich habe ich nichts Optimales in dieser Situation, denn sonst wäre der Patient schon lange anfallsfrei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding, dann Herr Kaiser, dann Herr Hummel.

**Herr Dr. Eyding:** Sie würden also wirklich sagen, dass das für die Mehrheit der Patienten auch im Placebo-Arm der bestmögliche individuelle Ansatz wäre und dass man das in der Praxis auch so machen würde? Für mich ist die Frage – die Nutzenbewertung soll ja abbilden, was tatsächlich in der Behandlungssituation passiert –: Machen wir das so, dass ein Patient mit einem Anfall pro Woche vier oder acht Wochen vor der Studie und dann auch noch zwölf Wochen in der Studie mit der konstanten Medikation behandelt wurde? Ist das auch für die Mehrheit der Placebo-Patienten in diesen Studien das optimale Verfahren? Das ist die Rückfrage, damit Sie das bestätigen können; denn das war ungefähr die Aussage, die Sie gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Antwort, Herr Hummel. Dann Herr Kaiser.

**Herr Hummel (UCB Pharma):** Wenn es um die Durchführung von Studien geht, ist das, auch aus Sicht der EMA, wirklich das optimale Design. Ich erläutere den Grund dafür. Sie sagen, man könnte, wie in vielen anderen Indikationen auch, hingehen und die neue Substanz gegen

einen existierenden Standard vergleichen. Diese Patienten bekommen damit auch eine Behandlung. In der Epilepsie gibt es aber nun einmal keinen Standard. Wenn Sie Patienten in dieser Situation einfach auf einen bestimmten Standard oder auf die Testsubstanz randomisieren würden, wäre das Risiko – das hat die EMA jetzt bewertet – für diese Patienten, die, wie Sie gesagt haben, viele Anfälle haben, durch eine andere aktive Substanz, die nicht individuell für diese Patienten ausgesucht wurde, größer als der Vergleich gegen Placebo. Das ist der Grund, warum man in der Epilepsie im Vergleich zu vielen anderen Substanzen gegen Placebo vergleicht.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Jetzt wird es irgendwie eine ganz andere Diskussion. Hier ist ja ein indirekter Vergleich vorgelegt worden. Eine Diskussion darüber, ob im Placebo-Arm eine Individualisierung stattgefunden hat oder nicht, halte ich hier für nachrangig. Die eigentliche Kernfrage ist, ob die aktive Therapie in den Studien zu Lacosamid eine individuelle Therapie war. Dass Sie die Studien für die Zulassung so durchführen, ist, wie es ist, das haben wir auch bei Verapamil ausführlich diskutiert. Man kann sagen: „Wir haben leider nichts Besseres“, oder man kann sagen: „Wir müssen uns darum bemühen, es besser zu machen.“ Das ist auch schon einmal versucht worden, leider ohne Erfolg. Dazu gab es keine Rückmeldung. Insofern kann man nur sagen: Aktiv kontrollierte Studien sind möglich. Sie haben das selber nachgewiesen; viermal UCB. Zukünftig sollte man es so machen. Hier muss man jetzt überlegen, wie man mit dem indirekten Vergleich umgeht, aber sollte nicht noch einmal mit der Diskussion über placebo-kontrollierte Studien anfangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rippin, dann Herr Rasch.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Auch die Therapie mit Lacosamid war patientenindividuell durchgeführt. Auch hier sind alle Kriterien des G-BA erfüllt. Die Lacosamid-Therapie erfolgte nach Wahl des Arztes genau so, wie es im Text des G-BA stand, und zwar individuell. Der Arzt ist also individuell zu einem Patienten gegangen, hat den Therapievorschlag getätigt, und wiederum individuell ist der Patient auf dieses Angebot eingegangen.

**Herr Dr. Kaiser:** Man kann dazu nur sagen: Nicht alle Patienten haben Lacosamid bekommen, sondern diejenigen, die zu Lacosamid zugeordnet worden sind. Wenn alle Patienten zwingend hätten Lacosamid bekommen müssen und das die optimale individuelle Therapie gewesen wäre, hätten Sie keine Studie mit ihnen durchführen können, keine placebokontrollierte zumindest.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Ich hatte vorhin ausgeführt: Die optimale Therapie bei Epilepsie ist nicht existent. – Das gilt auch hier. In der Studie wiederum haben die Patienten entweder Lacosamid bekommen oder Placebo. Das ist auch 100-prozentig nach der Vorgabe des G-BA; denn da steht, dass die Therapiewahl vor der Randomisierung erfolgen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** In einem Punkt folge ich Herrn Kaiser. Wir sollten hier wirklich nicht wieder die Grundsatzdebatte eröffnen, ob Studien machbar sind oder nicht.

Ebenso wenig kann ich nachvollziehen, warum die Diskussion zum Zusatznutzen dieses Präparates hier anhand der pharmakokinetischen Eigenschaften oder des Wirkprinzips geführt wird. Nach unserer Auffassung sollte man sich hier über den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche unterhalten auf Basis der evidenzbasierten Medizin anhand der vorliegenden Endpunkte.

Der erste Punkt ist: Der Hersteller hat ja eine Stellungnahme vorgelegt, in der auch den IQWiG-Kritikpunkten gefolgt wurde. Soweit ich das verstanden habe, wird die Robustheit der Ergebnisse gezeigt zu zwei der Optionen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der andere Punkt ist: Es dreht sich auch sehr viel um die Anfallsfrequenz. Das hat mich ebenso verwundert. Wir haben hier einen Endpunkt, der eindeutig patientenrelevant ist, das ist die 50-Prozent-Responderrate. Das ist der primäre Endpunkt, das ist der maßgebliche Endpunkt der Zulassung, und es ist eine Operationalisierung, die gemäß dem IQWiG-Methodenpapier prioritär zu wählen wäre im Vergleich zu einer kontinuierlichen Operationalisierung. Dazu sollten wir die Diskussion weiterführen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich wende mich jetzt auch noch einmal dem indirekten Vergleich zu, einfach nur, weil das mit der Kategorisierung offensichtlich ein ganz großes Missverständnis ist. Sie sprechen einen Abschnitt im Methodenpapier an, wo auf Basis einer Skala bestimmte Werte erhoben werden und für die Definition von Responderanalysen definiert werden sollte, welcher minimale Unterschied relevant ist – das ist nichts anderes als ein Response-Kriterium –, um überhaupt festzustellen, dass eine bestimmte Bewegung auf der Skala relevant ist. Hier haben Sie etwas anderes: Hier haben Sie einen unmittelbar relevanten Parameter, nämlich die Anfallsfrequenz. Jeder Anfall ist relevant. Sie beschreiben ja auch nicht, ob 50 Prozent der unerwünschten Ereignisse reduziert worden sind, sondern Sie zählen jedes unerwünschte Ereignis, also jedes Ereignis ist relevant. Das heißt, es ist eine andere Situation als das, was jetzt mit Bezug auf das Methodenpapier beschrieben wird, also eine Übersetzung einer bestimmten Skala in Relevanz aufgrund von Responderkriterien. Zwar haben Sie hier einmal eine Definition – 50 Prozent Veränderung –, aber hier ist jede Veränderung relevant.

Konkrete Nachfragen noch zum indirekten Vergleich.

Erstens. Sie haben – das haben wir auch in der Dossierbewertung geschrieben – ja die Anzahl vorhergehender Antiepileptika, und Sie haben die Publikation benannt, die diese Abhängigkeit zeigt. Jetzt haben Sie in Ihren Studien eine unterschiedliche Erhebung und Beschreibung vorheriger Antiepileptika. Ganz konkret haben Sie in der neuesten Studie zu Lacosamid und der zu Brivaracetam die Antiepileptika nur für den Zeitraum von fünf Jahren vor Studienbeginn erhoben, für die anderen drei Studien für Lacosamid für den lebenslangen Verlauf. Deswegen lassen diese sich nur sehr schwer vergleichen. Wie sind die Daten für den 5-Jahres-Zeitraum vor Studienbeginn für die drei Lacosamid-Studien, wo sie bislang nur für einen lebenslangen Zeitraum berichtet worden sind?

Zweite Frage. Für Brivaracetam haben Sie eine Kategorisierung „1 bis 4 Antiepileptika“ genommen, während Sie für alle anderen Studien „1 bis 3“ genommen haben. Wie viel Prozent der Patienten hatten in der Brivaracetam-Studie 1 bis 3 Antiepileptika und nicht 1 bis 4? Das ist nicht ganz irrelevant, weil genau da so ein Cut für die mögliche Wirksamkeit ist.



**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Sie können sich vorstellen, dass ich diese Daten nicht im Kopf habe. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass der Einschluss der Anzahl der vorhergehenden Antiepileptika sehr gründlich untersucht wurde. Wir haben extra noch eine Subgruppenanalyse gemacht, wo wir die Anzahl der vorhergehenden Antikonvulsiva aufgeteilt haben in  $\geq 3$  und darunter. Auch hier zeigte sich die Robustheit der Ergebnisse; das heißt, jeder Zusatznutzen, den wir für Brivaracetam gefunden haben, wurde nicht durch diese zusätzliche Subgruppenanalyse aufgehoben.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist nicht meine Frage. Es geht hier um die Ähnlichkeitsbetrachtung der Studien zu Brivaracetam auf der einen und zu Lacosamid auf der anderen Seite. Da helfen Ihnen diese Analysen, die Sie beschrieben haben, nicht. Deswegen geht es um eine absolute Betrachtung. – Sie können den Kopf schütteln. Es ist, wie es ist. Ich würde das auch gerne respektiert sehen, dass das notwendig ist.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Zwei Punkte, die für die Nicht-Methodiker wichtig sind – wir führen hier ja eine methodische Diskussion, die aber für alle relevant ist –:

Erstens zur Methode der adjustierten indirekten Vergleiche, adjustiert nach verschiedenen Schweregraden. Es ist kein naiver indirekter Vergleich, der ja vom IQWiG abgelehnt wird, sondern es ist der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher, wo derselbe Schweregrade zuerst mit der Placebogruppe derselben Studie verglichen wird und dann über diesen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Komparator. Insofern ist es ein gültiges Verfahren, und die Diskussion der Schweregrade ist da nicht vorrangig entscheidend.

Darüber hinaus: Wenn man nachsehen möchte, ob die Ergebnisse robust sind, kann man noch zusätzlich eine Subgruppenanalyse machen, wo man Patienten mit identischen Schweregraden hat. Das haben wir durchgeführt. Wir haben Patienten mit identischen Schweregraden genommen –  $\leq 2$  vorhergehende Antiepileptika und  $\geq 3$  Antiepileptika – und wieder wurde kein Zusatznutzen, der für Brivaracetam gesehen wurde, dadurch hinweggenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu, Herr Hummel.

**Herr Hummel (UCB Pharma):** Ich möchte zum Thema 50-Prozent-Responderrate und Anfallsfrequenz noch kurz ergänzen. Es ist richtig, dass bei der Anfallsfrequenz jeder Anfall gemessen wird und zählt, aber für die Gesamtstudienpopulation. Deswegen ist aus unserer Sicht die 50-Prozent-Responderrate viel aussagekräftiger, weil diese besagt, wie viele der Patienten in den Studien wirklich einen klinisch relevanten Nutzen haben, also eine Reduktion der Anfälle um mindestens die Hälfte. Bei uns waren das etwa 40 Prozent. Wenn man die Anfallsfrequenz nimmt, was nicht kategorisiert ist, sondern die gesamte Population umfasst, kann es sein, dass 10 Prozent der Population sehr gut profitiert und 90 Prozent der Population in einem Ausmaß, das einfach keine klinische Relevanz hat. Die 50-Prozent-Responderrate ist eben nichts anderes als die Anfallsfrequenz, aber dann heruntergebrochen auf den einzelnen Patienten.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Wenn ich ergänzen darf, Herr Vorsitzender. – Es ist durchaus so, dass die 50-Prozent-Responderrate vom IQWiG als patientenrelevant bezeichnet worden ist, man muss aber sagen, dass kleinere Veränderungen in der Anfallsfrequenz von Patienten auch nicht immer mit dieser durchschlagenden Wirkung in Verbindung gebracht werden. Das heißt, die Patientenrelevanz der 50-Prozent-Responderrate ist sowohl vom IQWiG bestätigt als auch Hauptzielgröße der EMA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Fragen? Anmerkungen? – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben. Herr Rippin zunächst und dann abschließend Herr Leffers.

**Herr Dr. Rippin (UCB Pharma):** Ein abschließender Punkt, bevor wir zum Abschlussstatement kommen. Wir haben noch nicht die Mindeststudiendauer diskutiert. Das ist vielleicht von allgemeinem Interesse. Die EMA hat eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen vorgeschlagen mit der Begründung, dass nur kurzfristige Effekte ausgeschlossen werden sollten. In der Zwischenzeit haben wir aber die EMA-Zulassung bekommen, und die EMA hat uns bestätigt, dass wir nicht nur eine kurzfristige Wirkung haben. Das heißt, die Begründung für diese 12-Wochen-Frist fällt weg. Ich bitte darum, die Argumentation im Dossier zu beachten, wo wir die Mindeststudiendauer von 6 Wochen sehr gründlich hergeleitet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gelegenheit zur Zusammenfassung. Herr Leffers, bitte.

**Herr Dr. Leffers (UCB Pharma):** Zum Abschluss. Ich denke, es war eine sehr lebhaft Diskussion. Die Anhörung hat wieder gezeigt, dass die Epilepsie kein einfaches Indikationsgebiet ist. Wir haben seitens UCB in unserem Dossier die Punkte aufgegriffen, haben die G-BA-Vorgabe befolgt und das IQWiG-Methodenpapier umgesetzt und haben dann – ich denke, das ist auch im Anschluss an die Bewertung des IQWiG besonders wichtig – noch einmal die angeregten Zusatzanalysen durchgeführt, sowohl was zum Beispiel die Systemorganklassen angeht bei der Verträglichkeit, aber eben auch die besprochenen Einschränkungen, Thema Studiendauer, Thema Titration, und uns in den Zusatzanalysen auf die als potenziell geeignet bezeichneten Studien fokussiert.

Sowohl im Dossier als auch in den nachgereichten Zusatzanalysen hat man den beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien gesehen, was dann unter dem Strich bedeutet – und das war auch der wichtige Punkt aus dem Eingangsstatement –, dass die Patienten von weniger Nebenwirkungen und ganz besonders von weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen profitieren und somit eine bessere Verträglichkeit unter Brivaracetam eindeutig zu sehen ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion in den letzten 75 Minuten. Wir werden uns das ganz sorgfältig anzuschauen haben, auch das, was Sie jetzt noch nachgereicht haben. Dann werden wir auch auf Basis der Stellungnahmen und der heutigen Anhörung eine Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-02-15-D-208 Brivaracetam**

Stand:15.02.2016

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Brivaracetam [Anwendungsgebiet abgekürzt]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen Epilepsiepatienten ab 16 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 oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin<sup>1</sup> oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid<sup>1</sup>.

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.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 20. Mai 2012  
Retigabin  
Beschluss vom 3. Mai 2012  
Retigabin 5b 2015-05-01-D-066  
Beschluss vom 15. Januar 2014  
Erneute Nutzenbewertung Retigabin 2014-01-15-D-098

Beschluss vom 7. März 2013  
Perampanel 2012-09-15-D-36  
Beschluss vom 6. November 2014  
Erneute Nutzenbewertung Perampanel 2014-05-15-D106 Perampanel

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 ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brivaracetam N03AX23 Briivact®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten
Oxcarbazepin ( <b>OXC</b> ) N03AF02	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Eslicarbazepin ( <b>ECB</b> ) N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.
Valproinsäure ( <b>VPA</b> ) N03AG01	Behandlung von - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
Vigabatrin ( <b>VGB</b> ) N03AG04 Sabitril®	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 ( <b>TGB</b> ) N03AG06 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 ( <b>LTG</b> ) N03AX09	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle

Topiramate ( <b>TPM</b> ) N03AX11	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Gabapentin ( <b>GBP</b> ) N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Levetiracetam ( <b>LEV</b> ) N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Zonisamid ( <b>ZON</b> ) N03AX15 Zonegran®	Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.
Pregabalin ( <b>PGB</b> ) N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..
Lacosamid ( <b>LZA</b> ) N03AX18 Vimpat®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.
Retigabin ( <b>RTG</b> ) N03AX21 Trobalt®	Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. (SPC, Stand Juli 2013)
Clobazam ( <b>CLB</b> ) N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

### Abteilung Fachberatung Medizin

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

#### Vorgang: 2014-B-102 Brivaracetam

Auftrag von: Abt.

bearbeitet von: Abt.

Datum: 11. November 2014

FB

AM  
Med



## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei 2014-B-102 (Brivaracetam): 6

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 6

Systematische Recherche: 7

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 9

Cochrane Reviews 12

Systematische Reviews 25

Leitlinien 32

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 33

Literatur: 33

## **Indikation für die Recherche bei 2014-B-102 (Brivaracetam):**

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten

## **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fokale Anfälle bei Epilepsiepatienten**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **28.10.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **641** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **23** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AED	antiepileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRI	Brivaracetam
CAR	Carisbamate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EBZ/ESL	Eslicarbazepin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCS/LAC	Lacosamide
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OXC	Oxcarbazepin
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin

POS	Partial onset seizures
RTG	Retigabin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramate
TRIP	Turn Research into Practice Database

<p>G-BA, 2012 [9]</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2012 [13]</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:</b> Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der pU schließt keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus Lamotrigin ein. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> <li>• Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</li> </ul>
<p>G-BA, 2014</p> <p>Perampanel</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2014 [12]</p>	<p><b>Derzeit wird die Beschlussfassung vorbereitet.</b></p>
<p>G-BA, 2014 [8]</p>	<p>Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6</p>

<p>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 – Retigabin</p> <p>Siehe auch G-BA, 2014 [7] Nutzenbewertung Retigabin</p> <p>Siehe auch: GBA, 2012 [10] Retigabin</p> <p>IQWiG, 2012 [14] Retigabin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Einschränkung des Anwendungsgebiets durch die Zulassungsbehörde). Verweis auf Beschluss vom 15.08.2013.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Retigabin (Trobalt®) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin<sup>2</sup>, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p><b>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 folgenden Wirkstoffe: Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
--	--



<p>Hemming, 2013 [11] Vigabatrin for refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung The primary objectives were to evaluate the short-term efficacy and tolerability of vigabatrin when used as an add-on treatment for patients with drug resistant partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik Population: Patients of any age with drug-resistant partial epilepsy Intervention: treatment with vigabatrin in addition to an existing antiepileptic drug (AED) Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regime Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch Suchzeitraum bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=747 mit 982 Beobachtungen) Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-32, meist 12 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Response: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.58, 95% KI 1.87-3.57; N=982, K=11) Studienabbruch: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.49, 95% KI 1.05-5.88; N=398, K=4) Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Vigabatrin versus Placebo (signifikant für Müdigkeit)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This review of randomised controlled trials showed that vigabatrin can reduce seizure frequency in people with drug-resistant partial epilepsy. Short-term follow-up of patients showed that some side effects were associated with its use. Further analysis of longer-term observational studies is required to evaluate how likely patients are to develop visual field defects and whether such side effects are associated with dose and duration of drug use.</p>
<p>Pulman, 2014 [20]</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Update des Cochrane Reviews aus 2012)</p>	<p>To evaluate the effects of add-on treatment with tiagabine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant localisation related seizures</p> <p>Intervention: tiagabine in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Komparator: placebo or a different add-on AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch, kognitive Effekte, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis November 2013 (Update des Cochrane aus 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=948)</p> <p>Beobachtungszeitraum in den Studien: 7-12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (no new studies included in the update)</p> <p><u>Response:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 3.16, 95% KI 1.97-5.07; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 0.54, 95% KI 0.19-1.58; N=41, K=1)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 1.81, 95% KI 1.25-2.62; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 1.43, 95% KI 0.74-2.74; N=41, K=1)</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Tiagabin versus Placebo (außer Infektionen; signifikant für Dizziness)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiagabine reduces seizure frequency but is associated with some adverse effects when used as an add-on for people with drug-resistant localisation-related seizures.</li> <li>• Doses between 30 and 56 mg per day are likely to reduce the frequency of seizures by 50% or more for between 13% and 20%</li> </ul>
--	--



	<p>of people.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doses higher than 56 mg per day were not tested in the trials included in this review.</li> </ul>
<p>Michael, 2011 [17] Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy, effectiveness and tolerability of clobazam as add-on therapy for refractory generalised onset and partial onset seizures, with or without secondary generalisation, in adults and children.</p> <p>2. Methodik Population: Children (&lt;16 years) or adults with drug-resistant generalised or partial onset seizures (including simple partial, complex partial or secondary generalised seizures) Intervention: clobazam in addition to their usual treatment Komparator: placebo in addition to their usual treatment. Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Reduktion in Häufigkeit von Anfällen, Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität Suchzeitraum bis Januar 2011 (assessed as up to date: 12.04.2011; no change to conclusion) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=196) Beobachtungszeitraum in den Studien: 9-16, 2x 12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (keine Metaanalyse möglich aufgrund Heterogenität) Response: Angaben zu Response in 2 Studien. Größere Response in Interventionsgruppe in beiden Studien (ohne Angabe von P-Werten/Konfidenzintervallen)  Reduktion von Anfällen: Angaben zur Reduktion von Anfällen in 2 Studien. Größere Reduktion in Interventionsgruppe in beiden Studien. Nach Subgruppenanalysen signifikante Reduktion in „partial onset seizures“, nicht in „generalised onset seizures“.  Studienabbruch: unzureichende Daten  Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Clobazam versus Placebo (am häufigsten Drowsiness/Dizziness)  Lebensqualität: Angaben zur Lebensqualität aus einer Studie.'</p>

	<p>Signifikant bessere Lebensqualität in Interventionsgruppe.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>For patients with drug refractory epilepsy, clobazam when used as an add-on treatment may reduce seizure frequency. There are more data to support this for patients with partial onset seizures than for patients with generalised onset seizures. The quality of existing data is poor and it is not possible to define the size of treatment effect. The adverse effects most commonly reported were drowsiness and dizziness, but current data do not adequately define the adverse effect profile of clobazam.</p> <p>5. Anmerkung FB MED:</p> <p>Eingeschlossene Studien alt (1983-1990); aus Vollständigkeitsgründen hier aufgeführt.</p>
<p>Al-Bachari, 2013 [1]</p> <p>Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures)</p> <p>Intervention: gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug Treatment</p> <p>Komparator: placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, Therapieabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=2125), (6 Studien (n=1206) wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen, über die weiteren 5 Studien wurde narrativ berichtet)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Gabapentin versus Placebo (6 trials, n=1206 in der Metaanalyse)</b></p> <p><u>Response</u></p> <p>The overall risk ratio (RR) for 50% or greater reduction in seizures is 1.89 (95%confidence interval (CI) 1.40 to 2.55).</p> <p><u>Drug withdrawal</u></p>

	<p>The overall RR for withdrawal for any reason is 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49), hence there is insufficient evidence to conclude that individuals are more likely to withdraw from gabapentin than placebo.</p> <p><u>Adverse effects</u></p> <p>Ataxia - RR 2.01, 99% CI 0.98 to 4.11  dizziness - RR 2.43, 99% CI 1.44 to 4.12  fatigue - RR 1.95, 99% CI 0.99 to 3.82  somnolence - RR 1.93, 99% CI 1.22 to 3.06</p> <p>No significant differences were found for headache - RR 0.79, 99%CI 0.46 to 1.35 or nausea - RR 0.95, 99% CI 0.52 to 1.73</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of the overall efficacy analysis show that gabapentin reduces seizure frequency when used as an add-on antiepileptic drug (AED) in people with drug-resistant partial epilepsy. The dose response regression analysis shows increasing efficacy with increasing dose. There is considerable discrepancy between the results of the intention-to-treat and best and worst-case analyses, hence the intention-to-treat analyses need to be interpreted with some caution.</p>
<p>Pulman, 2014 [19]  Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy  (Update zu Cochrane Review aus 2012)</p>	<p>1.Fragestellung</p> <p>To summarise evidence from randomised controlled trials regarding the efficacy and tolerability of pregabalin when used as an addon antiepileptic treatment in drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2.Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures). The definitions of drug resistance used will be those employed by the authors of the included trials.</p> <p>Intervention: Pregabalin in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.</p> <p>Komparator: placebo or active control in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2014 (Update zu Cochrane Review aus 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2009)</p>

3. Ergebnisdarstellung (no new studies included in the update)

**Pregabalin versus placebo control**

Response (6 trials)

Those participants allocated pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 2.61; 95% CI 1.70 to 4.01)

Seizure freedom (3 trials)

Pregabalin was significantly associated with freedom from seizures (RR 2.59; 95% CI 1.05 to 6.36)

Treatment withdrawal for any reason

Participants allocated pregabalin were significantly more likely to have withdrawn from treatment (RR 1.39; 95% CI 1.13 to 1.72).

**Pregabalin versus lamotrigine** (1 trial)

Response

Within this study, participants allocated to pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.47; 95% CI 1.03 to 2.12) than those allocated lamotrigine.

Seizure freedom

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for seizure frequency (RR 1.39; 95% CI 0.40 to 4.83).

Treatment withdrawal for any reason

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to any reason (RR 1.07; 95% CI 0.75 to 1.52; Analysis 6.3).

Treatment withdrawal due to adverse effects

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to adverse events (RR 0.96; 95% CI 0.57 to 1.60).

Adverse events

Within this study, patients allocated to pregabalin were significantly more likely to experience dizziness (RR 2.94; 99% CI 1.32 to 6.52) than patients allocated lamotrigine.

No other differences were found for the remaining adverse events between pregabalin and lamotrigine (ataxia: RR 1.72; 99% CI 0.54 to 5.55; fatigue: RR 1.72; 99% CI 0.77 to 3.83; somnolence: RR 1.99; 99% CI 0.91

	<p>to 4.33; weight gain: RR 4.33; 99%CI 0.86 to 21.68; headache: RR 0.52; 99% CI 0.26 to 1.05)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In the short term (12 weeks) 150 mg/day to 600 mg/day of pregabalin given in a three times regimen can significantly reduce seizure frequency and significantly increase seizure freedom rates in people with treatment-resistant partial epilepsy.</p> <p>Adverse events significantly associated with pregabalin were ataxia, dizziness, somnolence and weight gain.</p>
<p>Mbizvo, 2012 [16]</p> <p>Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants of any age, any gender, any ethnic background with drug-resistant focal epilepsy</p> <p>Intervention: levetiracetam in addition to conventional AED treatment.</p> <p>Komparator : placebo in addition to conventional AED treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1861, davon 1565 Erwachsene in 9 Studien und 296 Kinder in 2 Studien)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response - adults</u></p> <p>Levetiracetam statistically significantly reduced focal seizure frequency relative to placebo in adults (significant statistical heterogeneity in the adult trials). The overall RR for 50% responders across these trials was 3.78 (95% CI 2.62 to 5.44) and 39% of adults in these trials responded to levetiracetam and 9% to placebo (implying a 30% 'real' response rate - i.e. not attributable to placebo).</p> <p>The overall RR for 50% responders across these trials was 1.97 (95% CI 1.55 to 2.51) and 49% of adults in these trials responded to levetiracetam and 25% to placebo (implying a 24% real response rate).</p> <p><u>Response - Paediatric trials</u></p> <p>For the two trials that tested levetiracetam on children, the results were sufficiently similar (<math>\text{Chi}^2 = 1.58</math>, <math>\text{df} = 1</math>, <math>P = 0.21</math>) to be combined to give an</p>

	<p>estimated RR for 50% or greater reduction in seizure frequency of 1.91 (95%CI 1.38 to 2.63). The implied real response rate for children was 27% (52% and 25% levetiracetam and placebo responses, respectively).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>The overall RR for discontinuation for any reason, at any age, was 1.03 (95% CI 0.80 to 1.33); thus there was insufficient evidence to conclude that participants were more likely to discontinue levetiracetam than placebo. This conclusion was unchanged when analysis was limited to trials involving children (Chi2 = 3.04, df = 1, P = 0.08; RR for treatment withdrawal 0.80; 95% CI 0.43 to 1.46) and trials involving adults (Chi2 = 5.79, df = 8, P = 0.67; RR for treatment withdrawal 1.09; 95% CI 0.83 to 1.45).</p> <p>(5 most common) <u>Adverse effects</u> (n=1831)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. somnolence: affected 14% of participants (RR 1.58; 99%CI 1.14 to 2.18);</li> <li>2. headache: affected 10% of participants (RR 0.95; 99% CI 0.65 to 1.39);</li> <li>3. fatigue (asthenia): affected 8% of participants (RR 1.53; 99% CI 0.98 to 2.38);</li> <li>4. accidental injury: affected 8% of participants (RR 0.72; 99% CI 0.49 to 1.06);</li> <li>5. dizziness: affected 7% of participants (RR 1.63; 99% CI 0.99 to 2.66).</li> </ol> <p>Only somnolence retained statistically significant risk over placebo.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Levetiracetam is effective as add-on treatment in people with drug resistant focal epilepsy.</p> <p>Substantial amounts of inter-trial heterogeneity have largely prevented provision of overall estimates of effect (ignoring dose).</p>
<p>Pulman, 2014 [21]</p> <p>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Update zu Jette, 2008)</p> <p>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fragestellung</li> </ol> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Methodik</li> </ol> <p>Population: Participants of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalized tonic-clonic seizures).</p> <p>Intervention: topiramate in addition to conventional antiepileptic drug</p>

	<p>treatment</p> <p>Komparator: placebo/different dose/alternative antiepileptic drug in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (Update zur Suche in 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1401)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Response (=50% or greater reduction in seizure frequency)</u></b></p> <p>Topiramate vs placebo (11 trials, n= 1401) ITT analysis (fixed-effect model) RR 2.97 (95% CI 2.38 to 3.72)</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity in a response to topiramate showed no significant heterogeneity between trials (Chi<sup>2</sup> = 13.85, df = 10, P = 0.18).</p> <p><b><u>Seizure freedom</u></b> Topiramate vs placebo (5 trials, n= 633)</p> <p>RR 3.41 (95% CI 1.37 to 8.51)</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity showed no significant heterogeneity between trials (Chi<sup>2</sup> = 0.89, df = 3, P = 0.83).</p> <p><b><u>Treatment withdrawal</u></b> Topiramate vs placebo (10 trials, n= 1315)</p> <p>RR 2.44 (95% CI 1.64 to 3.62). participants were significantly more likely to withdraw from topiramate than placebo</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity suggested no significant statistical heterogeneity (Chi<sup>2</sup> = 7.71, df = 9, P = 0.56)</p> <p><b><u>Side effects</u></b> (11 trials)</p> <p>The RRs for side effects were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia: 2.29 (99% CI 1.10 to 4.77).</li> <li>• Concentration impairment: 7.81 (99% CI 2.08 to 29.29).</li> <li>• Dizziness: 1.54 (99% CI 1.07 to 2.22).</li> <li>• Fatigue: 2.19 (99% CI 1.42 to 3.40).</li> <li>• Headache: 0.99 (99% CI 0.67 to 1.44).</li> <li>• Nausea/vomiting: 1.50 (99% CI 0.71 to 3.15).</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraesthesias: 3.91 (99% CI 1.51 to 10.12).</li> <li>• Somnolence: 2.29 (99% CI 1.49 to 3.51).</li> <li>• Speech difficulty: 3.37 (99% CI 0.80 to 14.13).</li> <li>• Thinking abnormally: 5.70 (99% CI 2.26 to 14.38).</li> <li>• Weight loss/decrease: 3.47 (99% CI 1.55 to 7.79).</li> </ul> <p style="text-align: center;">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The ten trials included in this review used adequate methods of concealment of randomization and were double blinded. All analyses were by intention-to-treat.</p>
<p>Ramaratnam, 2010 [22] (Update zu Version aus 2001)</p> <p>Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the effects of lamotrigine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life, when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures)</p> <p>Intervention: lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment.</p> <p>Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment; also 'No treatment' controls</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, adverse effects</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=1524)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Response (11 Trials, n= 1040)</b></p> <p>Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallshäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%).</p> <p><b>Treatment withdrawal (13 trials, n=1524)</b></p> <p>The overall Peto OR for treatment withdrawal for any reason is 1.13 (95% CI 0.83 to 1.54); thus there is insufficient evidence to conclude that participants are more likely to discontinue lamotrigine than placebo.</p> <p><b>Adverse events</b></p>



	<p>The following adverse events are significantly more likely with lamotrigine: ataxia, dizziness, diplopia nausea and somnolence.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In people with drug-resistant partial epilepsy, lamotrigine when used as an add-on treatment is effective in reducing the seizure frequency.</p>
<p>Chang, 2011 [4] Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of Eslicarbazepine (ESL) when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (that is experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures). In this review, drug resistance was defined as continued seizures despite treatment with one or more antiepileptic agents.</p> <p>Intervention: ESL in addition to an existing antiepileptic drug regimen at the time of randomization.</p> <p>Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regimen at the time of randomization.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=1146)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response</u> (4 trials, n=1146)</p> <p>Those participants allocated to receive ESL were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.86, 95% CI 1.46 to 2.36).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>Participants allocated ESL were not significantly more likely to have treatment withdrawn (RR 1.07, 95% CI 0.73 to 1.57).</p> <p><u>Side effects</u></p> <p>The following side effects were significantly associated with ESL: dizziness (RR 3.09, 99% CI 1.76 to 5.43); nausea (RR 3.06, 99% CI 1.07 to 8.74); and diplopia (RR 3.73, 99% CI 1.19 to 11.64).</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The results of this review show that ESL, when used as an add-on</p>

	treatment, can reduce seizure frequency in adults with drug-resistant partial epilepsy.
<p>Ramaratnam, 2010 [22] (Update zu 2001) Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>Anmerkung FB Med: Der Wirkstoffe ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: Oktober 2014)</p> <p>1. Fragestellung To examine the effects of lamotrigine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life, when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures) Intervention: lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment. Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment; also 'No treatment' controls Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, adverse effects Suchzeitraum bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=1524)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Response (11 Trials, n= 1040) Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallshäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%). Treatment withdrawal (13 trials, n=1524) The overall Peto OR for treatment withdrawal for any reason is 1.13 (95% CI 0.83 to 1.54); thus there is insufficient evidence to conclude that participants are more likely to discontinue lamotrigine than placebo. Adverse events The following adverse events are significantly more likely with lamotrigine: ataxia, dizziness, diplopia nausea and somnolence.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p>

	In people with drug-resistant partial epilepsy, lamotrigine when used as an add-on treatment is effective in reducing the seizure frequency.
Carmichael, 2013 [3] Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of zonisamide when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (that is experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures).</p> <p>Intervention: zonisamide in addition to conventional AED treatment.</p> <p>Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Februar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=949)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Zonisamide vs Placebo</u></b></p> <p><b>50% or greater reduction in seizure frequency</b> (9 trials, n=949) RR 1.92 (95% CI 1.52 to 2.42)</p> <p><b>treatment withdrawal (9 trials, n=949)</b> RR 1.47 (95% CI 1.07 to 2.01)</p> <p><b>Adverse events</b></p> <p>indicating a statistically <u>significant</u> association between zonisamide: ataxia (RR 3.77; 99% CI 1.28 to 11.11) somnolence (RR 1.83; 99% CI 1.08 to 3.11) agitation (RR 2.35; 99% CI 1.05 to 5.27) anorexia (RR 2.71; 99% CI 1.29 to 5.69), All symptoms were more frequent with zonisamide than placebo.</p> <p>indicate that they are <u>not significantly</u> associated with zonisamide: dizziness (RR 1.46; 99% CI 0.88 to 2.44, P = 0.05)</p>

	<p>nausea (RR 1.21; 99% CI 0.61 to 2.40, P = 0.46)          fatigue (RR 1.41; 99% CI 0.76 to 2.62, P = 0.16)</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• People with drug-resistant partial epilepsy were twice as likely to experience at least a 50% reduction in the frequency of their seizures when they took 300 to 500 mg/day of zonisamide compared to a placebo group, when treated over a stable-dose period of up to 18 weeks.</li> <li>• Ataxia, somnolence, agitation and anorexia were the most common adverse effects attributable to zonisamide.</li> <li>• Patients treated with zonisamide were more likely to have treatment withdrawn.</li> </ul>
	<p>Anmerkung FB Med:          Der Wirkstoffe ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: Oktober 2014)</p>

### Systematische Reviews

Bodalia, 2013 [2] Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy	<p>1. Fragestellung</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika (AED)</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: AED (<i>acetazolamide, carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, sodium valproate, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin, or zonisamide; Clobazam nicht untersucht, da Studien nicht Einschlusskriterien entsprachen.</i>)</p> <p>Komparator: Andere AED, Placebo</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 (n=6346)</p>

	<p>(davon 2 direkte Vergleiche: Vigabatrin vs. Valproinsäure und vs. Gabapentin)          Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-23 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.78, 95% KI 3.14-4.55; N=6030)</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.27, 95% KI 2.37-4.52; N=6176)</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse:          Levetiracetam, vigabatrin, sodium valproate and gabapentin emerged as agents with the best combination of short-term efficacy and tolerability.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Of the wide range of AEDs licensed for the treatment of refractory epilepsy, sodium valproate, levetiracetam, and gabapentin demonstrated the best balance of efficacy and tolerability.</p>
<p>Gao, 2013 [6]</p> <p>Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs (AEDs), namely, Eslicarbazepine, Retigabine/Ezogabine, Carisbamate, Lacosamide, Brivaracetam or Perampanel as adjunctive therapy for adults with partialonset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: Eslicarbazepin, Retigabine/Ezogabine, Carisbamat, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel als adjunktive Therapie (Clobazam nicht untersucht, da kein neues AED)</p> <p>Komparator: Placebo bzw. gepoolte Vergleiche von jedem AED vs. alle übrigen AEDs zusammen</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=dddd)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p><u>Response</u>: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 2.16, 95% KI 1.82-2.57; N=6313, K=15), alle AED signifikant besser als Placebo (außer Perampanel: kein signifikanter Unterschied))</p> <p><u>Studienabbruch</u>: signifikanter Effekt für Placebo versus AED (OR= 0.65, 95% KI 0.48-0.89; N=6016, K=14) Lacosamid und Retigabin signifikant schlechter als Placebo Brivaracetam signifikant besser als Placebo</p> <p><u>Nebenwirkungen</u>: mehr Nebenwirkungen für AED versus Placebo (signifikant für Dizziness, Fatigue, Somnolence)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The pooled ORs suggested newer AEDs might be more effective than placebo while with higher incidence of adverse effects.</p>
<p>Costa, 2011 [5] Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluate the clinical comparability of new antiepileptic drugs (AEDs) in partial refractory epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid</p> <p>Komparator: Placebo oder andere AED</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum bis Oktober 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 70 (n=14.272) (davon 8 direkte Vergleiche: 7 Studien von Lamotrigen vs. andere AEDs und 1 Studie Tiagabin vs. Topiramat)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>AEDs versus placebo</b></p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.00, 95% KI 2.63-3.41; N=12218, K=59)</p>

	<p>alle AED signifikant besser als Placebo</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 1.48, 95% KI 1.30-1.68; N=12748, K=60)  alle AED signifikant schlechter als Placebo (außer Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Eslicarbazepin: kein signifikanter Unterschied)</p> <p><b>Combined evidence from indirect and direct comparisons</b></p> <p>8 head-to-head trials (7 LTG vs. other AEDs and 1 TGB vs. TPM)</p> <p><u>LTG versus GBP:</u> Combined results for indirect and direct comparisons showed no differences in responder rate (OR 1.22; CI 95% 0.85–1.75) withdrawal rate (OR 1.23; CI 95% 0.86–1.75) or seizure-free rate (OR 1.08; CI 95% 0.64–1.83)</p> <p><u>LTG versus TPM:</u> Combined analyses favored TPM for responder rate (OR 0.53; CI 95% 0.37–0.77) and seizure-free rate (OR 0.54; CI 95% 0.31–0.93), and LTG for withdrawal rate (OR 0.55; CI 95% 0.37–0.81)</p> <p><u>LTG versus PGB:</u> Combined analyses favored PBG for responder rate (OR 0.61; CI 95% 0.41–0.89). There were no differences in seizure-free rate (OR 0.86; CI 95% 0.26–2.83) or withdrawal rate (OR 0.83; CI 95% 0.61–1.12).</p> <p><u>LTG versus LEV:</u> Combined results showed no significant differences in responder rate (OR 0.77; CI 95% 0.48–1.22), seizure-free rate (OR 1.01; CI 95% 0.62–1.65), or withdrawal rate (OR 1.08; CI 95% 0.77–1.51).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The differences found are of relatively small magnitude to allow a definitive conclusion about which new AED(s) has superior effectiveness.</p>
<p>Maguire, 2009 [15] Epilepsy (partial) – Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of additional drug treatments in people with drug-resistant partial epilepsy?</p> <p>2. Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 83 (n=k.A.)</p> <p>Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nach GRADE.</p> <p>High-quality evidence: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Low-quality evidence: Further research is very likely to have an</p>

important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Moderate-quality evidence: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Very low-quality evidence: Any estimate of effect is very uncertain.

Die vorliegende Übersichtsarbeit inkl. der zugrundeliegenden Recherche stellt die partielle Epilepsie insgesamt dar. Im Weiteren wird nur die Zusatztherapie dargestellt.

### 3. Ergebnisdarstellung

#### **Seizure frequency**

Allopurinol compared with placebo: Adding allopurinol to usual care may be more effective at reducing the total number of seizures over 6 months in people with epilepsy (*low-quality evidence*).

Eslicarbazepine compared with placebo: Adding eslicarbazepine to usual care seems more effective at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Gabapentin compared with placebo: Adding gabapentin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lacosamide compared with placebo: Adding lacosamide to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lamotrigine compared with placebo: Adding lamotrigine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Levetiracetam compared with placebo: Adjunctive levetiracetam seems more effective at reducing partial-onset seizure frequency/week and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Losigamone compared with placebo: Adding losigamone to usual care seems more effective at reducing partial seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Oxcarbazepine compared with placebo: Adding oxcarbazepine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people



	<p>with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Pregabalin</u> compared with placebo: Adding pregabalin is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Retigabine</u> compared with placebo: Adjunctive retigabine seems more effective at reducing the frequency of monthly seizures and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Tiagabine</u> compared with placebo: Adding tiagabine to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Topiramate</u> compared with placebo: Adding topiramate to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Vigabatrin</u> compared with placebo: Adding vigabatrin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Zonisamide</u> compared with placebo: Adding zonisamide to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We found no clinically important results from RCTs about second-line treatment antiepileptic drugs compared with each other in people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>5. Anmerkung FBMed</p> <p>Die vorliegende Übersichtsarbeit hat den Charakter einer Leitlinie.</p>
<p>Sawh, 2013 [23]</p> <p>Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to determine the relative benefits and harm of lacosamide therapy compared to other AEDs or placebo, as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with partial-onset seizures for at least the previous two years despite treatment with at least two AEDs</p> <p>Intervention: adjunctive oral lacosamide in multiple doses</p> <p>Komparator: placebo(no active comparators)</p>

	<p>Endpunkte: change in seizure frequency (per 28 days from baseline to the maintenance period) and 50% responder rate.</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1311)</p> <p>Beobachtungszeitraum: 4-8 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>50% responder rate (ITT), 3 Trials</p> <p>Lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher 50% response rate compared to placebo (RR 1.68, 95% CI 1.36, 2.08).</p> <p>Discontinuation of study, 3 Trials</p> <p>In the meta-analysis of this outcome (ITT), lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher rate of discontinuation with an RR 3.13 (95% CI 1.94, 5.06).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The post-hoc analyses indicate the possible presence of a dose-response for efficacy and adverse effects for lacosamide.</p> <p>All of the included studies (which formed the basis of regulatory approvals) were of a very short duration (three months of maintenance therapy), which may have exaggerated the efficacy of lacosamide as adjunctive AED therapy, given that these therapies are usually administered for many years.</p>

## Leitlinien

<p>NICE, 2012 [18]</p> <p>“The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care”</p>	<p>Leitlinie des National Institute of Health and Care Excellence</p> <p>Fragestellung: “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.”</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review: Einschluss von englischsprachigen systematischen Reviews/Metaanalysen und Primärstudien (RCT); genaue Einschlusskriterien beschrieben</li> <li>• Suchzeitraum bis: 2011 (teilweises Update einer LL aus 2004)</li> <li>• Standardisierte Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien und anschließende Empfehlungen nach GRADE</li> </ul> <p>Low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</p> <p>Very low quality—any estimate of effect is very uncertain</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>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 are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate.</p> <p>(The quality overall was generally low oder very low.)</p>

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 28.10.2014

Suchschritt	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	#1 or #2 or #3 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 28.10.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	epilepsies, partial[MeSH Terms]
#2	("epilepsy/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "epilepsy/therapy"[MeSH Terms]
#3	(epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]
#4	(((((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]
#5	(#2) OR #3
#6	(#4) AND #5
#7	(abdominal epileps*[Title/Abstract]) OR cingulate epileps*[Title/Abstract]
#8	((#1) OR #6) OR #7
#9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#10	(#8) AND (((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])

Suchschritt	Suchfrage
	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])))
#11	(#9) OR #10
#12	(#11) AND ("2009/10/01"[PDAT] : "2014/10/28"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 28.10.2014

Suchschritt	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[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]))
#6	(#5) AND ("2009/10/01"[PDAT] : "2014/10/28"[PDAT])

## Literatur:

1. Al Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD001415.
2. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;
3. Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (12): CD001416.
4. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD008907.
5. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52 (7): 1280-91.
6. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103 (1): 31-44.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für Retigabin nach § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr.6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 2 VerfO, vom 15. August 2013. Berlin: GBA, 2013 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2463/2013-08-15\\_AM-RL-35a\\_Einstellung-Retigabin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2463/2013-08-15_AM-RL-35a_Einstellung-Retigabin_TrG.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum 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: Retigabin, vom 3. Juli 2014. Berlin: GBA, 2014 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2870/2014-07-03\\_AM-RL-XII\\_Retigabin\\_2014-01-15-D-098\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2870/2014-07-03_AM-RL-XII_Retigabin_2014-01-15-D-098_TrG.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel, vom 7. März 2013. Berlin: GBA, 2013 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_ZD.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Retigabin, vom 3. Mai 2012. Berlin: GBA, 2012 [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03\\_AM-RL-XII\\_Retigabin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03_AM-RL-XII_Retigabin_ZD.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
11. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007302.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. A14-16. Version 1.0, Stand: 13.08.2014, IQWiG-Berichte Nr. 235. Köln: IQWiG, 2014 [https://www.iqwig.de/download/A14-16\\_Perampanel\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Version 1.0). Stand: 13.12.2012. Köln: IQWiG, 2012 Dossierbewertung A12 - 12 [https://www.iqwig.de/download/A12-12\\_Perampanel\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Retigabin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Version 1.0., Stand: 10.02.2012. Köln: IQWiG, 2012 (A11-28): [https://www.iqwig.de/download/A11-28\\_Retigabin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-28_Retigabin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
15. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin Evid (Online)* 2011; 2011
16. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD001901.

17. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD004154.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, CG 137, Stand: Januar 2012, zuletzt geändert: Dezember 2013. London: NICE, 2013 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>, Zugriff am 27.10.2014.
19. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (3): CD005612.
20. Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD001908.
21. 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 2014; (2): CD001417.
22. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. 2001; (3): CD001909.
23. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. PeerJ 2013; 1 e114.