

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brivaracetam (Briviact®)

UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers UCB Pharma S.A.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte für die zusammengekommenen (gepoolten) Dosierungen	12
Tabelle 1-9: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte (einzelne Dosierungen der Vergleichswirkstoffe)	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

keine Abbildungen

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
CYP	Cytochrom-p450
ESL	Eslicarbazepin
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid/Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
KI	Konfidenzintervall
LCM	Lacosamid
OR	Odds Ratio
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy Inventory
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SV2A	Synaptisches Vesikelprotein 2A
UE	Unerwünschtes Ereignis
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma GmbH
Anschrift:	Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Hermann-Josef Häck
Position:	Head of Medical Value Assessment & Reimbursement
Adresse:	Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim
Telefon:	02173 48-0
Fax:	02173 48 1466
E-Mail:	Hermann-Josef.Haack@ucb.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma S.A.
Anschrift:	Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brivaracetam
Handelsname:	Briviact®
ATC-Code:	N03AX23

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Brivaracetam ist ein 2-Pyrrolidonderivat mit hoher und selektiver Affinität zu dem synaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A). Die (reversible) Bindung an SV2A wird als Hauptmechanismus für die antikonvulsive Aktivität von Brivaracetam angesehen. Es wird vermutet, dass SV2A die Exocytose synaptischer Vesikel und somit die synaptische Signalübertragung moduliert.

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

Die Wirkprinzipien der für diese Indikation in Deutschland vertriebenen Antikonvulsiva lassen sich im Wesentlichen in die folgenden Kategorien einordnen:

- Modulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Na^+ , Ca^{2+} , K^+)
- Verstärkung synaptischer Hemmung (Verstärkung Gamma-Aminobuttersäure [GABA]-vermittelter Hemmung)
- Hemmung synaptischer Erregung (Hemmung Glutamat-vermittelter Erregung)

Viele Antikonvulsiva üben ihre Wirkung aber auch über eine Kombination verschiedener Mechanismen aus. Brivaracetam lässt sich mit seiner Bindung an SV2A keiner der oben genannten Kategorien eindeutig zuordnen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	14.01.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	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.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ nur für erwachsene Patienten		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

UCB Pharma GmbH stimmt der vom Gemeinsamen-Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgespräches bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu (Beratungsanforderung 2014-B-102).

Aus der vom G-BA bestimmten Liste wurden die Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ausgewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Nutzen von Brivaracetam in der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie wurde in randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien nachgewiesen, auf deren Grundlage die europäische Zulassung erteilt wurde.

Der Zusatznutzen von Brivaracetam wurde anhand von adjustierten indirekten Vergleichen mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator „Placebo“ nachgewiesen. Für Lacosamid konnten dabei patientenindividuelle Daten aus 4 RCT und für Eslicarbazepin publizierte Studiendaten aus 5 RCT verwendet werden. Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wurde sowohl gegen beide Vergleichswirkstoffe durchgeführt, als auch gegen die kombinierten Ergebnisse der beiden Vergleichswirkstoffe (9 RCT). Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden evaluiert: Anfallsfreiheit, 50%-Responder-Rate, Schwerwiegende UE, Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE, UE-Rate, Ataxie/abnormale Koordination, Diplopie, Erbrechen, Fatigue, Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Übelkeit, Verschwommenes Sehen, Vertigo und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31).

Die statistisch signifikanten Unterschiede sind als Hinweis für einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** zu bewerten. Dieser besteht bei gleichwertiger Wirksamkeit in einer signifikant besseren Verträglichkeit von Brivaracetam. Im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AMNutzenV ist ein Hinweis für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam durch eine signifikante, relevante und bedeutsame Vermeidung von **Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen, Diplopie, Schwindel, Übelkeit** und **Vertigo** festzustellen (Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte für die zusammengekommenen (gepoolten) Dosierungen

	Brivaracetam vs. Lacosamid RR [95%-KI]	Brivaracetam vs. Eslicarbazepin RR [95%-KI]	Brivaracetam vs. Lacosamid & Eslicarbazepin^a RR [95%-KI]
Schwerwiegende UE	0,32 [0,15; 0,67]	0,46 [0,20; 1,04]	0,36 [0,19; 0,70]
Diplopie	0,21 [0,06; 0,77]	0,27 [0,08; 0,97]	0,24 [0,07; 0,79]
Schwindel	0,57 [0,36; 0,91]	0,62 [0,39; 0,99]	0,58 [0,38; 0,89]
Übelkeit	0,48 [0,24; 0,95]	0,39 [0,19; 0,79]	0,43 [0,24; 0,75]
Vertigo	0,26 [0,08; 0,88]	0,17 [0,04; 0,71]	0,21 [0,07; 0,59]

fett = zusatznutzenbegründende Ergebnisse (obere 95%- KI-Grenze unterhalb der IQWiG-Schwellenwerte)

a: Vergleich gegen alle 9 identifizierten Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der Zusatznutzen hinsichtlich Verträglichkeit geht mit einer guten Wirksamkeit einher: Bezüglich des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ können gleichwertige Effekte der drei betrachteten Antikonvulsiva festgestellt werden: RR=1,04; 95%-KI [0,79; 1,38] für den Vergleich gegenüber Lacosamid, RR=0,99; 95%-KI [0,77; 1,28] für den Vergleich gegenüber Eslicarbazepin und RR=1,01; 95%-KI [0,81; 1,27] gegenüber den kombinierten Ergebnissen der insgesamt 9 Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien. Auch für die Lebensqualität (Gesamtscore QOLIE-31) zeigt Brivaracetam gleichwertige Ergebnisse gegenüber Lacosamid (SMD=0,04; 95%-KI [-0,13; 0,21]), Eslicarbazepin (SMD=-0,08; 95%-KI [-0,27; 0,12]), sowie gegenüber den aus beiden Vergleichswirkstoffen kombinierten Ergebnissen (SMD=0,00; 95%-KI [-0,15; 0,15]).

Bezüglich des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ zeigt Brivaracetam numerisch bessere Resultate als die Vergleichswirkstoffe – es gilt RR=0,69; 95%-KI [0,15; 3,19] gegenüber Lacosamid, RR=0,51; 95%-KI [0,15; 1,74] gegenüber Eslicarbazepin, und RR=0,59; 95%-KI [0,20; 1,80] für den Vergleich gegenüber den kombinierten Ergebnissen von Lacosamid und Eslicarbazepin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die meisten Patienten durchlaufen in der Praxis üblicherweise verschiedene Dosisstufen der Vergleichswirkstoffe. Daher stellt die nachfolgende Tabelle 1-9 die Relativen Risiken der zusatznutzenbegründenden Endpunkte von Brivaracetam gegen die einzelnen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe dar.

Tabelle 1-9: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte (einzelne Dosierungen der Vergleichswirkstoffe)

	Brivaracetam vs. Lacosamid RR [95%-KI]	Brivaracetam vs. Eslicarbazepin RR [95%-KI]
Nicht-signifikant wirksame Dosis	nicht anwendbar ^a	<u>400 mg/Tag ESL</u>
Anfallsfreiheit	nicht anwendbar ^a	0,18 [0,05; 0,64]
Niedrigste wirksame Dosis	<u>200 mg/Tag LCM</u>	<u>800 mg/Tag ESL</u>
Schwerwiegende UE	0,36 [0,16; 0,83]	0,34 [0,12; 0,98]
Höchste zugelassene Dosis	<u>400 mg/Tag LCM</u>	<u>1200 mg/Tag ESL</u>
Schwerwiegende UE	0,30 [0,14; 0,63]	0,59 [0,20; 1,71]
Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE	0,52 [0,28; 0,97]	0,42 [0,20; 0,897]^b
UE-Rate	0,90 [0,82; 0,997]	0,48 [0,35; 0,68]^c
Diplopie	0,18 [0,05; 0,65]	0,23 [0,06; 0,84]
Schwindel	0,49 [0,30; 0,78]	0,48 [0,30; 0,78]
Übelkeit	0,42 [0,22; 0,82]	0,29 [0,14; 0,60]
Vertigo	0,25 [0,07; 0,89]	0,11 [0,03; 0,47]
fett = zusatznutzenbegründende Ergebnisse (obere 95%- KI-Grenze unterhalb der IQWiG-Schwellenwerte) a: Alle in den klinischen Studien betrachteten Dosierungen (200 mg/Tag und 400 mg/Tag) des Lacosamid-Studienpools sind signifikant wirksam. b: Hinweis auf Heterogenität für Eslicarbazepin mit p=0,1419 mit mäßig gleichgerichteten Effekten für Eslicarbazepin, deshalb Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ statt „Hinweis“. c: Signifikante Heterogenität hinsichtlich des RR für Eslicarbazepin-Daten mit p=0,0275 mit mäßig gleichgerichteten Effekten für Eslicarbazepin. Für das Odds Ratio ergibt sich eine Homogenität der Eslicarbazepin-Daten mit p=0,5687. Die Tabellenzelle beschreibt die Odds Ratio-Ergebnisse. LCM: Lacosamid; ESL: Eslicarbazepin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zVT ergibt sich aus den Analysen gegen die Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin. Für die Vergleiche sind ähnliche Resultate festzustellen, und beide Vergleiche zeigen deutliche Vorteile einer Brivaracetam-Behandlung (Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9). Die Vorzüge von Brivaracetam resultieren bei gleichwertiger Wirksamkeit aus dem sehr vorteilhaften Verträglichkeitsprofil und dem dadurch relevant und signifikant verminderten Auftreten von **Schwerwiegenden UE, Diplopie, Schwindel, Übelkeit und Vertigo**. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind unter Verwendung der Methode der adjustierten indirekten Vergleiche als Hinweis für einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin zu bewerten.

Diese Abschätzung ist konservativ, da sich durch das Zusammenlegen der Dosierungen der Vergleichswirkstoffe weitere Wirksamkeits- und Verträglichkeitsunterschiede gegenseitig aufheben. So sind z. B. (jeweils vs. Placebo) 400 mg/Tag Eslicarbazepin zwar verträglich, aber nicht signifikant wirksam und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin wirksam, aber signifikant schlechter verträglich. Das Zusammenlegen der Dosierungen hebt sowohl den erheblichen Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin bezüglich des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ auf, als auch den Zusatznutzen gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für die Endpunkte „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „UE-Rate“, „Diplopie“ und „Schwindel“. Da es in der Versorgungsrealität nur Patienten gibt, die eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eindeutig definierte Dosierung von z. B. 400 mg/Tag, 800 mg/Tag oder 1200 mg/Tag Eslicarbazepin erhalten, stellt die Analyse der zusammengenommenen Dosierungen (Tabelle 1-8) eine vereinfachte und konservative Zusammenfassung der verfügbaren Daten dar.

Die Behandlung der Vergleichswirkstoffe wird gemäß Fachinformation mit der niedrigsten Dosis von 100 mg/Tag oder 200 mg/Tag Lacosamid bzw. 400 mg/Tag Eslicarbazepin begonnen und im weiteren Therapieverlauf schrittweise erhöht, bis eine weitere Steigerung der Dosis aus Verträglichkeitsgründen unmöglich ist oder eine zufriedenstellende Anfallsfreiheit erreicht wird. Die meisten Patienten durchlaufen daher in der Praxis üblicherweise verschiedene Dosisstufen der Vergleichswirkstoffe.

Somit erfolgt eine bessere und praxisnahe Abschätzung des Zusatznutzens von Brivaracetam über die – mathematisch korrekt ausgedrückt – Vereinigungsmenge des Zusatznutzens von Brivaracetam z. B. vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin, vereinigt mit dem Zusatznutzen von Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin, vereinigt mit dem Zusatznutzen von Brivaracetam vs. 1200 mg Eslicarbazepin, da in der klinischen Praxis die Patienten oft die gesamte Spannbreite der zugelassenen Dosierungen durchlaufen. Bei einer solchen Betrachtung wären – analog zur Tabelle 1-8 – für den Vergleich gegen Lacosamid 3 weitere Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Brivaracetam zur Liste der zusatznutzenbegründenden Endpunkte hinzuzufügen („Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „Schwindel“ und „Übelkeit“). Für den Vergleich mit Eslicarbazepin wären dann analog 6 weitere Endpunkte mit einem Zusatznutzen für Brivaracetam zu ergänzen („Anfallsfreiheit“, „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „UE-Rate“, „Diplopie“ und „Schwindel“).

Für Brivaracetam konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zugelassenen Dosierungen für die betrachteten Endpunkte festgestellt werden, so dass die Studienergebnisse der einzelnen Dosierungen im Dossier gepoolt und gemeinsam gegen die Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe verglichen wurden.

Eine noch konservativere Abschätzung des Zusatznutzens als diejenige gemäß Tabelle 1-8 kann dadurch erfolgen, dass die unter dem Gesichtspunkt der Verträglichkeit hohen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe – 400 mg/Tag Lacosamid und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin – aus den Betrachtungen zum Zusatznutzen herausgenommen werden. Das hat zur Folge, dass Patienten betrachtet werden, die allein 200 mg/Tag Lacosamid (aber nicht mehr anschließend 400 mg/Tag) bzw. die zuerst 400 mg/Tag und danach 800 mg/Tag Eslicarbazepin (aber nicht mehr eine Dosis von 1200 mg/Tag) erhalten haben. Auch bei dieser Betrachtung bleibt weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber den Vergleichswirkstoffen bestehen. Für Lacosamid begründet sich dieser in dem beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid. Für Eslicarbazepin begründet sich dieser zuerst aus dem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin und anschließend aus dem zusätzlichen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin.

Insgesamt ist die besondere Konsistenz der Resultate hervorzuheben. Die Vergleiche gegenüber Lacosamid und Eslicarbazepin zeigen durchgehend Verträglichkeitsvorteile von Brivaracetam in multiplen Sicherheitsendpunkten.

In der Summe ergibt sich ein Hinweis auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin, der sich durch verschiedene konservative Betrachtungen als äußerst robust darstellt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Brivaracetam ist zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie. Bei diesen Personen handelt es sich in der Regel um Patienten, bei denen unter einer bestehenden medikamentösen antikonvulsiven Therapie keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht werden konnte und/oder intolerable Nebenwirkungen auftraten.

Die beschriebene Zielpopulation bildet die maximale Anzahl an Patienten ab, die zulassungskonform mit Brivaracetam behandelt werden kann.

Erfahrungsgemäß werden in der Epilepsitherapie zunächst jedoch Präparate verordnet, für die schon seit längerer Zeit eine Marktzulassung besteht und bei denen die behandelnden Ärzte auf eine gewisse Erfahrung in der Abschätzung der therapeutischen Dosis und im Nebenwirkungsspektrum zurückgreifen können. Aus diesen Gründen werden neuere antikonvulsive Wirkstoffe meist nur bei schwer betroffenen Patienten eingesetzt, bei denen herkömmliche Antikonvulsiva nicht die erwünschte Wirkung oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen gezeigt haben.

Daher wird die tatsächliche Anzahl der Patienten, die mit Brivaracetam behandelt werden, mit deutlich unter 10.000 im ersten Jahr nach der Zulassung weitaus kleiner sein, als die errechnete Zielpopulation (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine Epilepsie ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden und geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Auch unter Berücksichtigung von derzeit zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verfügung stehenden Antikonvulsiva besteht weiterhin ein Bedarf an innovativen Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften:

Bei ca. einem Drittel der Epilepsiepatienten kann unter den vorhandenen Therapeutika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden. In Zulassungsstudien zu neuen Antikonvulsiva zeigt sich dennoch immer wieder, dass auch Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien von neuen Substanzen profitieren. Weiterhin weisen alle verfügbaren Antikonvulsiva in der klinischen Anwendung z. T. gravierende Nebenwirkungen auf. Diese können durch pharmakologische Interaktionen noch verstärkt werden. Nebenwirkungen sind einer der häufigsten Gründe für den Abbruch einer antikonvulsiven Therapie.

Brivaracetam senkt die Anfallsfrequenz effektiv. Die Substanz hat sich im Rahmen der Zulassungsstudien als gut verträglich und im indirekten Vergleich zu den Vergleichswirkstoffen der zVT in multiplen Verträglichkeitsendpunkten als überlegen erwiesen und war in keinem Endpunkt signifikant unterlegen. Brivaracetam besitzt ein geringes Wechselwirkungspotenzial und kann deshalb für die antikonvulsive Dauertherapie besonders geeignet sein.

Die Therapie mit Brivaracetam kann mit einer bereits therapeutisch wirksamen Dosierung begonnen werden. Zudem müssen Dosisanpassungen – im Gegensatz zu den Vergleichswirkstoffen – nicht in zeitlich definierten Titrationsschritten vorgenommen werden.

Brivaracetam steht in drei Darreichungsformen zur Verfügung (Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Injektions-/Infusionslösung), die ohne Anpassung der Anwendungshäufigkeit oder der täglichen Gesamtdosis gegeneinander austauschbar sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	63.710–147.752
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	63.710–147.752
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	2.646,86	168.631.451 - 391.078.859
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
168.631.451 - 391.078.859

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	gesamte Zielpopulation	2.646,86	168.631.451 - 391.078.859
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
168.631.451 - 391.078.859

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
zweckmäßige Vergleichstherapie mit folgenden Vergleichswirkstoffen:					
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	1172,69-3516,07	74.712.080 - 519.506.375
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Gabapentin	gesamte Zielpopulation	370,42-1463,70	23.599.458 - 216.264.602
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Lacosamid	gesamte Zielpopulation	1834,17-3014,38	116.854.971 - 445.380.674
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	108,29-421,82	6.899.156 - 62.324.749
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	238,32-696,47	15.183.367 - 102.904.835
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen.	Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	305,21-1129,75	19.444.929 - 166.922.822
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen.	Pregabalin	gesamte Zielpopulation	428,91-899,83	27.325.856 - 132.951.682
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Topiramat	gesamte Zielpopulation	491,60-895,86	31.319.836 - 132.365.107
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	258,65-498,19	16.478.592 - 73.608.569
A	Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen	Zonisamid	gesamte Zielpopulation	1655,06-2758,43	105.443.873 - 407.563.549
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Brivaracetam sind den Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen.

Die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten keine Anforderungen an Diagnostik, Qualifikation des medizinischen Personals, Infrastruktur oder Behandlungsdauer. Für die intravenöse Verabreichung der Injektions-/Infusionslösung ist medizinisches Fachpersonal erforderlich.

Brivaracetam soll gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation der jeweiligen Darreichungsform, mit den zugelassenen Dosierungen, unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, angewendet werden.

Für die gesamte Anwendung, auf die sich das Dossier bezieht, sind insbesondere folgende, in der Fachinformation behandelten Punkte zu beachten:

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 [der Fachinformation] genannten sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Suizidgedanken und -verhalten
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Laktose-Intoleranz
- Vorsicht bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät (Lösung zum Einnehmen und Injektions-/Infusionslösung)
- Vorsicht bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (Lösung zum Einnehmen)

- Überempfindlichkeitsreaktion gegen Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) (Lösung zum Einnehmen)
- Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

- Starke CYP2C19-Hemmer (wie z. B. Fluconazol und Fluvoxamin)
- Rifampicin
- Andere Enzyminduktoren (wie z. B. Johanniskraut)
- In-vitro Induzierung von CYP3A4 und CYP2B6, in-vitro Hemmung von OAT3
- Orale Kontrazeptiva
- Andere Antiepileptika (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Levetiracetam, Carbamazepin; siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2)
- Alkohol

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z.B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

Nebenwirkungen

Eventuell auftretende Nebenwirkungen von Brivaracetam sind in den Fach- und Gebrauchsinformationen aufgeführt.

Die Vorgaben des Risk Management Plans werden eingehalten.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die vollständigen Informationen sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen. Die jeweiligen Fachinformationen sind bei einer Behandlung mit Brivaracetam unbedingt zu beachten (Stand: Januar 2016).