

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brivaracetam (Briviact<sup>®</sup>)*

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

### **Modul 3 A**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	69
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70

**Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen****Seite:**

Tabelle 3-A: Verfügbare Medikamente zur Kontrolle fokaler Anfälle nach DGN-Gruppen (DGN, 2012) mit Jahr der Einführung .....	26
Tabelle 3-B: Übersicht der sehr häufigen ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkungen der zVT.....	28
Tabelle 3-C: Interaktionspotenzial antikonvulsiver Wirkstoffe.....	31
Tabelle 3-D: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antikonvulsiva.....	33
Tabelle 3-E: Verfügbare Darreichungsformen der zVT und von Brivaracetam .....	34
Tabelle 3-F: Dosistitration der zVT und von Brivaracetam.....	36
Tabelle 3-G: Epilepsie und Einteilung in Behinderungsklassen (GdS/GdB) nach SGB IX ....	39
Tabelle 3-H: Verteilung der Patienten in Behinderungsklassen vor und während der Behandlung im klinischen Studienprogramm zu Brivaracetam.....	40
Tabelle 3-I: Prävalenz der Epilepsie aus verschiedenen Quellen .....	44
Tabelle 3-J Inzidenz der Epilepsie aus verschiedenen Quellen .....	45
Tabelle 3-K: Extrapolation von Prävalenzen .....	46
Tabelle 3-L: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-M: Einzelpositionen Bestimmung der Natriumkonzentration im Serum (Therapie Eslicarbazepin) .....	67
Tabelle 3-N: Einzelpositionen Bestimmung der Blutwerte, Leber- und Pankreasfunktion, Gerinnungsparameter vor Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure).....	67
Tabelle 3-O: Einzelpositionen Laborchemische Verlaufskontrolle 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure).....	68
Tabelle 3-P: Einzelpositionen Laborchemische Verlaufskontrolle monatlich im ersten Halbjahr, danach einmal pro Quartal (Therapie Valproinsäure).....	68
Tabelle 3-Q: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit .....	84
Tabelle 3-R: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans, Version 6, Part V (Tabelle 3-1).....	92

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall.....	17
Abbildung 2: Klassifikation epileptischer Anfälle.....	18
Abbildung 3: Veränderungen der Schwerbehinderungsklassen von Behandlungsbeginn zur Erhaltungsphase unter Brivaracetam in 1240 Patienten.....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AED	Antiepileptic Drug/Antikonvulsivum
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AUC	Area under the Curve /Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve
BCRP	Breast-Cancer-Resistance-Protein
BSEP	Gallensalz-Exporter ( <i>bile salt export pump</i> , auch ABCB11)
bzw.	Beziehungsweise
CBZ	Carbamazepin
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom-p450
d. h.	Das heißt
DDD	Defined Daily Dose/tägliche Erhaltungsdosis
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC50	50%-effektive Konzentration
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESL	Eslicarbazepin/Eslicarbazepinacetat
ESM	Ethosuximid
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FBM	Felbamat
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
GdB	Grad der Behinderung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GdS	Grad der Schädigungsfolgen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Classification of Diseases
ILAE	International League Against Epilepsy
INR	International Normalized Ratio/Gerinnungsparameter
IQR	Interquartilsabstand
IU	International Unit
ize	Informationszentrum Epilepsie
KI	Konfidenzintervall
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LH	Luteinisierendes Hormon
LTG	Lamotrigin
MATE	Multidrug-and-toxin-extrusion-Protein (auch SLC47A1)
MHD	Monohydroxy-Derivat
MRP	Multi-Drug-Resistance-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Mesuximid
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAT1	Organische Anionen-Transporter 1
OATP	Organische Anionen-Transporter-Polypeptid
OCT1	Organische Kationen-Transporter 1
OXC	Oxcarbazepin
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin
P-gp	P-Glycoprotein
PHB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PRM	Primidon

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PTT	Partial Thromboplastin Time /Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie
RFN	Rufinamid
RTG	Retigabin
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
STM	Sultiam
STP	Stiripentol
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TGB	Tiagabin
$t_{\max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TPM	Topiramat
u. a.	Unter anderem
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproinsäure
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
ZNS	Zonisamid
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

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:

Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid (G-BA, 2015).

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).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“, hat am 11.12.2014 stattgefunden (Beratungsanforderung 2014-B-102). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14.01.2015 festgehalten (G-BA, 2015). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Brivaracetam bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid (G-BA, 2015).

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). So sind Eslicarbazepin und Pregabalin nur bei Erwachsenen zugelassen.

Der G-BA gibt weiterhin folgende Hinweise zum Studiendesign und zur adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA, 2015):

„Die individuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie hat vor der Randomisierung zu erfolgen. Die Auswahl der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie sollte durch Kriterien möglichst konkret beschrieben werden, mindestens ist eine konkrete Beschreibung der Auswahl erforderlich (u. a. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapie, möglicher Gründe für einen Therapieabbruch/Therapiewechsel).“

UCB Pharma GmbH stimmt der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie zu. Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Aus der Liste des G-BA wurden als Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin gewählt. Die Wahl der Vergleichswirkstoffe ist durch die sich überdeckenden Durchführungszeiträume der Studienprogramme von Brivaracetam, Lacosamid und Eslicarbazepin begründet. Dies ermöglichte die Durchführung von qualitativ hochwertigen indirekten Vergleichen, da die Studienteilnehmer aus derselben Patientengeneration rekrutiert wurden. Es lagen vergleichbare Therapierichtlinien, Industriestandards und Zulassungspraktiken vor. Zur Behandlung der Patienten der verschiedenen Studien stand eine vergleichbare Auswahl antikonvulsiver Wirkstoffe zur Verfügung, wodurch die Vergleichbarkeit der Basistherapien gegeben ist. Weiterhin waren krankheitsspezifische Charakteristika bei den Patienten in den verschiedenen Studien vergleichbar. Es ist daher von einer homogenen Patientenpopulation in den verschiedenen Studien auszugehen. Darüber hinaus ist die Qualität der verwendbaren Daten insbesondere für Lacosamid hoch, da UCB Pharma S.A. auch Zulassungsinhaber von Lacosamid ist und somit vollständige individuelle Patientendaten vorliegen. Insgesamt führt die Auswahl der beiden zuletzt von der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) zugelassenen und in Deutschland vertriebenen Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin aus der Liste des G-BA zu einem Idealtypus eines indirekten Vergleiches.

Die Kriterien der Auswahl der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie können einerseits durch die hinsichtlich des Patienten abgefragten und in den Studienberichten bzw. Studienpublikationen dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien ausführlich nachvollzogen werden, zusätzlich auch z. B. durch die Dokumentation der Vortherapien. Sowohl in den Studien zu Brivaracetam, als auch in den Studien zu den Vergleichswirkstoffen wurde dabei die Auswahl der individuellen Therapie vor Randomisierung gemeinsam von dem behandelnden Arzt (Therapieempfehlung, auch in Abhängigkeit von Vortherapien, Therapiewechseln und eventueller Unverträglichkeiten) und dem zu behandelnden Patienten („informed consent“) getroffen, so dass die jeweilige Therapie eine informierte und patientenindividuelle Auswahl darstellt (Ben-Menachem et al., 2007; Elger et al., 2007; Elger et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2009; Halasz et al., 2009; Ben-Menachem et al., 2010; Chung et al., 2010; French et al., 2010; Biton et al., 2013; Ryvlin et al., 2013; Van Paesschen et al., 2013; Kwan et al., 2014; Sperling et al., 2015).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Brivaracetam und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

Die Angaben zur Auswahl der Therapie, zu Vorbehandlungen und zu Gründen für einen Therapieabbruch bzw. eines Therapiewechsels stammen einerseits aus den Studienberichten zu Brivaracetam, die aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von UCB zur Verfügung gestellt wurden und andererseits aus Studienprogrammen zu dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (ebenfalls UCB) bzw. aus Studienpublikationen, die in der systematischen

Recherche zur Identifikation relevanter Studien des Vergleichswirkstoffs Eslicarbazepin identifiziert wurden (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.2).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., et al. 2007. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 48, 1308-17.
- [2] Ben-Menachem, E., Gabbai, A. A., Hufnagel, A., et al. 2010. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 89, 278-85.
- [3] Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., et al. 2013. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 55, 57-66.
- [4] Chung, S., Sperling, M. R., Biton, V., et al. 2010. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 51, 958-67.
- [5] Elger, C., Bialer, M., Cramer, J. A., et al. 2007. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 48, 497-504.
- [6] Elger, C., Halasz, P., Maia, J., et al. 2009. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 50, 454-63.
- [7] Fachinformation Brivaracetam 2016. Briviact, UCB Pharma GmbH.
- [8] French, J. A., Costantini, C., Brodsky, A., et al. 2010. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 75, 519-25.
- [9] G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-102 Brivaracetam zur Behandlung der Epilepsie.
- [10] Gil-Nagel, A., Lopes-Lima, J., Almeida, L., et al. 2009. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta neurologica Scandinavica*, 120, 281-7.
- [11] Halasz, P., Kalviainen, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., et al. 2009. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 50, 443-53.
- [12] Kwan, P., Trinka, E., Van Paesschen, W., et al. 2014. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*, 55, 38-46.
- [13] Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., et al. 2013. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 55, 47-56.

- [14] Sperling, M. R., Abou-Khalil, B., Harvey, J., et al. 2015. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 56, 244-53.
- [15] Van Paesschen, W., Hirsch, E., Johnson, M., et al. 2013. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia*, 54, 89-97.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick über die Erkrankung

##### **Epilepsie**

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist (DGN, 2012). Von einer Epilepsie zu unterscheiden sind die sogenannten Gelegenheitsanfälle, die nicht chronisch, sondern als Reaktion auf einen Auslöser (z. B. Alkoholentzug) auftreten.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert in der aktuellen Leitlinie (DGN, 2012) epileptische Anfälle als „(...) in der Regel vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems, deren Phänomenologie auf abnormen neuronalen Entladungen basiert. Es kommt zu hochsynchronen und hochfrequenten pathologischen, zeitlich begrenzten Entladungsfolgen topologisch variabler und unterschiedlich großer Gruppen von Nervenzellen. (...) Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als zwei Minuten.“. Die bei einem epileptischen Anfall auftretenden Symptome hängen vom Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität ab und variieren erheblich: Ausprägungen von epileptischen Anfällen reichen von kurzen Bewusstseinsstörungen sog. Absencen, über Anfälle mit komplexen Bewegungsabläufen und Bewusstseinsphänomenen bis hin zu den „großen“ Anfällen (tonisch-klonische Anfälle), die z. B. auch mit schweren Stürzen einhergehen können. Dabei können die bei einem Anfall (d. h. „iktal“) auftretenden Symptome, z. B. Störungen der Sprache oder der Motorik, bei fokalen Epilepsien einen Hinweis auf die Lokalisation des Anfallsherdes, des sog. Fokus, liefern. Aber auch zwischen den Anfällen (d. h. „interiktal“) können bei einer Epilepsie kognitive (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis) oder psychische Störungen (z. B. Stimmung, Impulskontrolle) vorliegen. Dies kann auf die zugrundeliegende Erkrankung bzw. Schädigung (z. B. Tumor, Fehlbildung) zurückzuführen sein oder auf das Vorliegen subklinischer epileptischer Aktivität (DGN, 2012).

Abhängig davon, wie sich die epileptischen Anfälle äußern und wie häufig sie auftreten, kann eine Epilepsie für die Patienten mit schweren psychosozialen Belastungen einhergehen. Die Unberechenbarkeit des Auftretens der Anfälle sowie gesellschaftliche Vorurteile und berufliche Nachteile können zur sozialen Isolation führen. Dementsprechend werden



Epilepsien häufig von Komorbiditäten, wie z. B. Depressionen oder Angststörungen begleitet (DGN, 2012; HGC GesundheitsConsult, 2015).

### Ursachen von Epilepsien

Die Ursachen von Epilepsien lassen sich wie folgt unterteilen (DGN, 2012):

- **Symptomatisch:** Epilepsie als Symptom einer strukturellen Veränderung bzw. einer Grunderkrankung des Gehirns (z. B. Schlaganfall, Entzündung, Trauma, Tumor oder Fehlbildung)
- **Kryptogen:** Hier wird eine symptomatische Ursache vermutet, die jedoch mit den derzeit zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden (z. B. Magnetresonanztomographie) noch nicht nachgewiesen werden kann
- **Idiopathisch:** Epilepsie aufgrund genetischer Veränderungen

So können auch **fokale** Epilepsien symptomatisch, kryptogen oder idiopathisch bedingt sein.

Das Auftreten epileptischer Anfälle im Rahmen einer Epilepsie ist durch die gestörte Funktion von Nervenzellen bzw. von ganzen Nervenzellnetzwerken bedingt. Man nimmt an, dass der Entstehung epileptischer Anfälle ein Ungleichgewicht zwischen Erregung (Exzitation) und Hemmung (Inhibition) in den betroffenen Netzwerken zugrunde liegt (Mumenthaler und Mattle, 2008).

### Natürlicher Verlauf und Progression

Aufgrund der mittlerweile verfügbaren Behandlungsoptionen und dem langjährigen Einsatz verschiedener Antikonvulsiva ist die Zahl vollständig untherapierter Patienten mit Epilepsie in Europa und den USA gering. Daher ist der natürliche Verlauf von Epilepsien weitgehend unbekannt und es existieren kaum verlässliche Daten zu dieser Thematik (Goodridge und Shorvon, 1983; Kwan und Sander, 2004). Ein umfassenderes Wissen über den natürlichen Verlauf der Epilepsie mit fokalen Anfällen hätte eine wichtige Bedeutung für das Verständnis der zugrundeliegenden Erkrankung und die Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien. Kwan und Sander (2004) berichten, dass in 20-30% aller Epilepsiepatienten, die keinerlei antikonvulsive Behandlung erhalten, Spontanremissionen eintreten. Aussagen über den natürlichen Verlauf schwerwiegenderer Formen ohne spontane Remission werden neben dem Mangel an verlässlichen Daten durch die Vielzahl verschiedener Ursachen und Formen fokaler Epilepsien erschwert, so dass an dieser Stelle auf eine weiterführende Diskussion verzichtet wird.

## Diagnostik

Am Anfang einer wirkungsvollen Epilepsiebehandlung steht immer eine ausführliche und sorgfältige Diagnostik. Hierbei muss zunächst auf Basis der charakteristischen Symptome und der postiktalen Phänomenologie, sowie mittels apparativer diagnostischer Verfahren (z. B. Elektroenzephalographie, Magnetresonanztomographie) geprüft werden, ob es sich tatsächlich um einen epileptischen Anfall handelt. Zudem sollte geklärt werden, ob der epileptische Anfall aufgrund einer akut behandlungsbedürftigen Ursache (z. B. eines Tumors) entstanden ist (DGN, 2012). Der von der DGN empfohlene Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall ist in Abbildung 1 dargestellt.

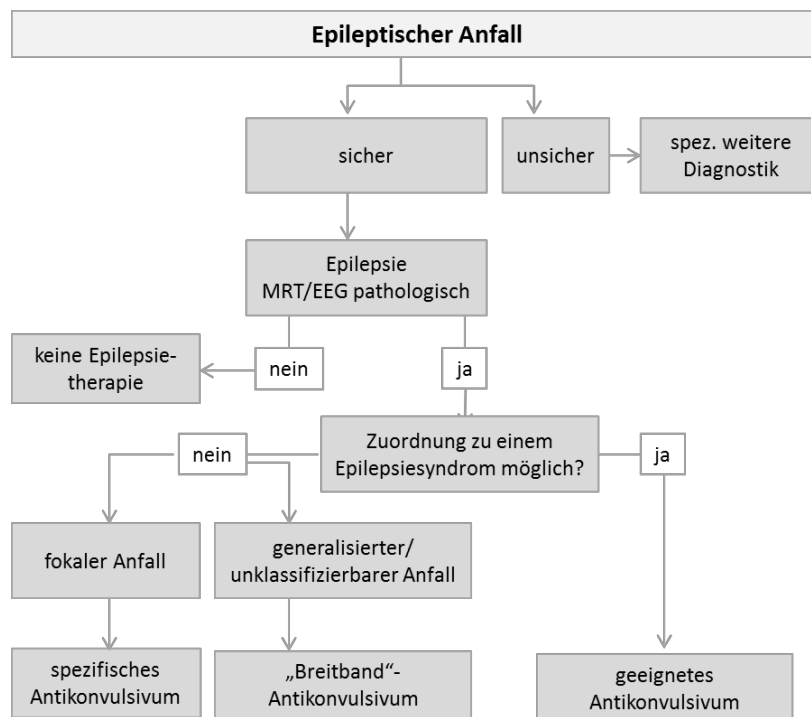


Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall modifiziert nach DGN-Leitlinie (DGN, 2012)

MRT: Magnetresonanztomografie, EEG: Elektroenzephalogramm

## Klassifikationsschemata

Es existieren verschiedene Schemata zur Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien. Häufig werden die Schemata der International League Against Epilepsy (ILAE) von 1981 und 1989 verwendet (ILAE, 1981; ILAE, 1989). Die letzte Überarbeitung der Klassifizierung von Anfällen und Epilepsien durch die Kommission der ILAE fand im Jahr 2010 statt (Berg et al., 2010a; DGN, 2012). Diese neue Klassifikation nimmt z. B. eine Unterteilung der Epilepsien nach Ursachen in die Bereiche „strukturell/metabolisch“,

„genetisch“ und „unbekannt“ vor. Die älteren Klassifikationen orientieren sich hingegen eher an klinischen Beobachtungen und stammen aus einer Zeit, in der die bildgebenden Untersuchungsmethoden sowie die Verfahren aus dem Bereich der Gentechnologie noch nicht in der heute verfügbaren Qualität und Aussagekraft vorhanden waren (Berg et al., 2010b). Die neue Klassifikation konnte sich bislang noch nicht durchsetzen. Die älteren Definitionen werden weiterhin in nationalen und internationalen Leitlinien, darunter auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, wie auch im Studienprogramm zu Brivaracetam verwendet.

Aus diesem Grund werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ebenfalls die ILAE Definitionen zur Klassifikation epileptischer Anfälle und zur Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen von 1981 und 1989 angewendet (ILAE, 1981; ILAE, 1989).

### ***Klassifikation epileptischer Anfälle***

Eine Übersicht über die Klassen epileptischer **Anfälle** findet sich nachfolgend:

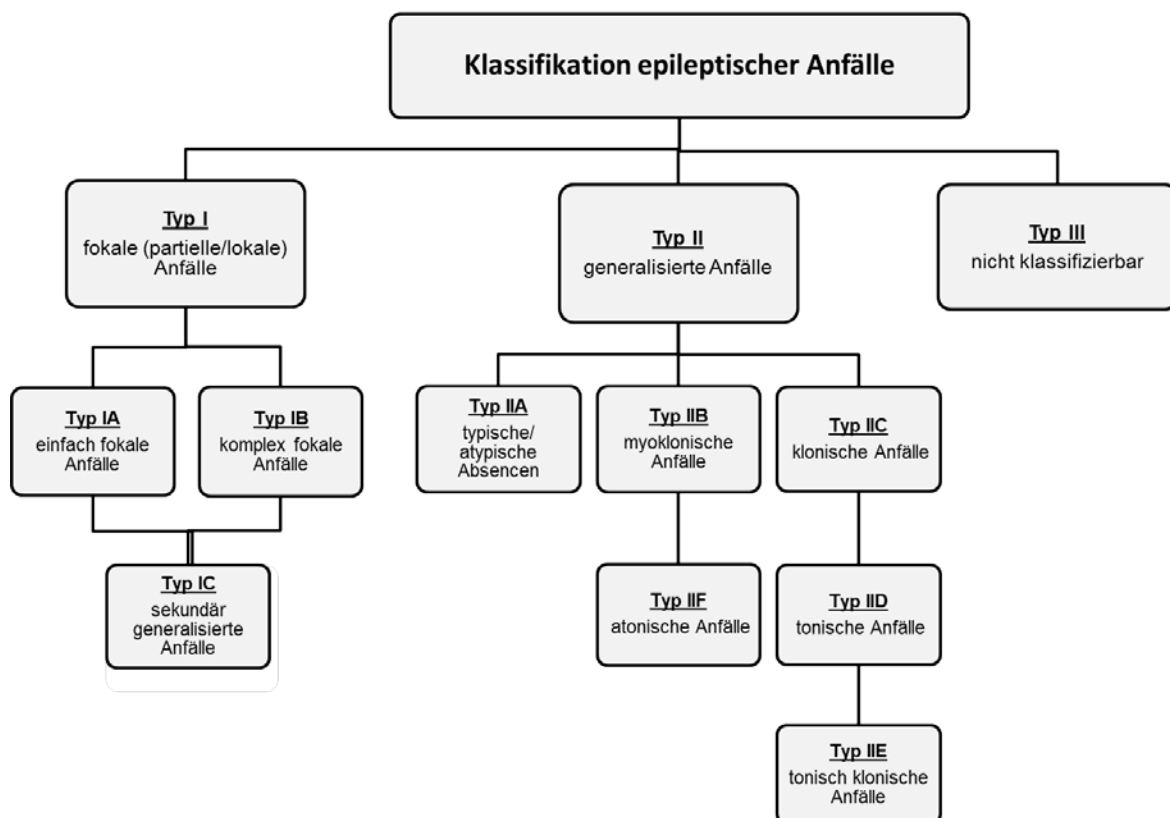


Abbildung 2: Klassifikation epileptischer Anfälle  
modifiziert nach ILAE (ILAE, 1981)

### ***Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen***

Die ILAE Klassifikation von 1989 unterscheidet folgende Epilepsieformen (ILAE, 1989; DGN, 2012):

- **Fokale (partielle, lokale) Epilepsien und Epilepsiesyndrome**
  - Idiopathische fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome: Die idiopathischen Formen der fokalen Epilepsien sind streng altersgebunden und sind überwiegend benigne Partialepilepsien (z. B. Rolando-Epilepsie) im Kindes- und Jugendalter.
  - Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien: Zu den symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien gehören Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappenepilepsien.
- **Generalisierte Epilepsien und Epilepsiesyndrome** (idiopathisch, symptomatisch, kryptogen)
- **Epilepsien und Syndrome, die nicht eindeutig als fokal oder generalisiert eingeordnet werden können**
- **Spezielle Syndrome** z. B. Fieberkrämpfe, Anfälle nach Toxin-Exposition (z. B. durch Medikamente, Alkohol)

### **Geschlechtsspezifische Besonderheiten bei Epilepsie**

Sowohl Frauen als auch Männer mit Epilepsie sind häufiger von sexuellen Dysfunktionen (z. B. Änderung des sexuellen Verlangens oder der sexuellen Erregbarkeit) betroffen als Personen ohne Epilepsie (Morrell, 2002; Duncan, 2008; Habermann-Horstmeier, 2009a). Es gibt auch Hinweise dafür, dass die Fruchtbarkeit von Menschen mit Epilepsie beeinträchtigt ist (Dennis und Reuber, 2008; O'Connor und Zupanc, 2009; Svalheim et al., 2015). Die Einflüsse biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren, die hier eine Rolle spielen, sind jedoch schwer voneinander zu trennen (Duncan, 2008). So kann die epileptogene Läsion, die Epilepsie oder die antikonvulsive Medikation einen Einfluss auf endokrine Kontrollzentren im Gehirn oder auf periphere endokrine Drüsen bei Männern und Frauen ausüben (Bauer et al., 2002). Zu den möglichen psychosozialen Einflüssen gehören unter anderem die Stigmatisierung der Patienten und Schwierigkeiten bei der Partnersuche sowie die Angst, einem potenziellen Partner von der Epilepsie zu erzählen oder bei einem epileptischen Anfall gesehen zu werden. Aber auch eine freiwillige oder auf Anraten der Umgebung hervorgerufene Entscheidung gegen eigene Kinder spielen bei Epilepsiepatienten eine Rolle (Dennis und Reuber, 2008; Habermann-Horstmeier, 2009a).

Die Behandlung von Frauen mit Epilepsie stellt aufgrund von Besonderheiten in der Lebensplanung und in der Entwicklung des Hormonsystems eine Herausforderung dar. So

kann es mit Beginn der Pubertät, während des Menstruationszyklus oder in der Menopause zu Veränderungen der Anfallshäufigkeit und –schwere kommen (Morrell, 2002). Bei der hormonellen Empfängnisverhütung ist zu bedenken, dass enzyminduzierende Antikonvulsiva die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva reduzieren können (O'Connor und Zupanc, 2009). Nach Perucca (2014) und Reimers (2015) beeinflussen folgende Antikonvulsiva – teilweise dosisabhängig – die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rufinamid und Topiramat. Hinzu kommt, dass auch die hormonelle Kontrazeption die Wirksamkeit bestimmter Antikonvulsiva (z. B. von Lamotrigin) verringern kann (DGN, 2012; Perucca et al., 2014).

In Bezug auf eine gewünschte oder bestehende Schwangerschaft ist zu berücksichtigen, dass sich die Einnahme bestimmter Antikonvulsiva (z. B. Valproinsäure) während der Schwangerschaft schädigend (teratogen) auf das ungeborene Kind auswirken kann (DGN, 2012; Tomson und Battino, 2012). Zudem kann es während der Schwangerschaft zu einem Absinken der Antikonvulsivaspiegel und damit zu einer Zunahme der Anfälle kommen. Dies ist durch pharmakokinetische Änderungen, aber auch durch die unregelmäßige Einnahme der Antikonvulsiva aus Angst vor schädigenden Einflüssen zu erklären (Johanessen Landmark und Patsalos, 2008; Perucca et al., 2014). In der Ausübung ihrer Elternrolle müssen Epilepsiepatienten, insbesondere in der Betreuung von Säuglingen und Kleinkindern, aufgrund des unberechenbaren Auftretens epileptischer Anfälle Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigen, z. B. beim Wickeln oder Baden (Valeta, 2008; Habermann-Horstmeier, 2009b).

Das Vorliegen einer Epilepsie erhöht das Risiko für Knochenerkrankungen wie z. B. Osteopenie oder Osteoporose (Beerhorst et al., 2013; Svalheim et al., 2015), deren Prävalenz bei Frauen ohnehin erhöht ist. In diesem Zusammenhang wird ein Einfluss der antikonvulsiven Medikation – insbesondere enzyminduzierender Substanzen (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) – diskutiert. Aber auch Valproat – ein Enzyminhibitor – kann sich negativ auf die Knochengesundheit auswirken (Häussler et al., 2007).

### **Altersspezifische Besonderheiten bei Epilepsie**

Die Inzidenz der Epilepsie zeigt einen U-förmigen Verlauf (siehe Abschnitt 3.2.3): Sie ist am höchsten bei Kindern in den ersten fünf Lebensjahren sowie im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (Pfäfflin, 2011). Dabei steigt sie bei über 65-Jährigen mit zunehmendem Alter weiter an (Panayiotopoulos, 2007). Während bei Kindern die idiopathischen Epilepsien dominieren, sind die meisten Epilepsien bei älteren Patienten als symptomatisch einzuordnen. Die häufigsten Ursachen von Altersepilepsien sind zerebrovaskuläre (z. B. Schlaganfälle) und neurodegenerative Erkrankungen sowie Tumore. Die Anfälle sind meist fokalen Ursprungs (Schmitz und Steinhoff, 2005; Werhahn, 2012; Stefan et al., 2014).

Ein wichtiges Ziel in der Behandlung von Epilepsien im Kindesalter ist, einen negativen Einfluss auf die geistige Entwicklung, die schulischen Leistungen und das Sozialverhalten so

gering wie möglich zu halten. Aber auch bei älteren Patienten, bei denen häufig bereits kognitive, psychische oder körperliche Beeinträchtigungen vorliegen, gilt es, eine Verschlechterung der Situation durch eine Epilepsie zu vermeiden. Da die Patienten im höheren Lebensalter häufig alleine leben, kommt der Verbesserung der Anfallsituation bzw. dem Versuch, Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse Behandlung zu erzielen, eine besondere Bedeutung zu.

Es ist jedoch nicht jedes Antikonvulsivum gleich gut für jede Altersgruppe geeignet. Im Alter zeigen sich verschiedene pharmakokinetische Veränderungen, wie z. B. eine Reduktion des Leberstoffwechsels, eine Verminderung der Nierenfunktion oder eine Verringerung der Proteinbindung. Dies führt dazu, dass ältere Patienten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber therapeutischen, aber auch toxischen Wirkungen von Medikamenten aufweisen (Werhahn, 2004; Ghosh und Jehi, 2014). Bei älteren Patienten wird daher empfohlen mit niedrigeren Dosierungen zu therapieren und langsamer aufzudosieren („low and slow“ (DGN, 2012)). Die Behandlung mit Antikonvulsiva ist zudem dadurch erschwert, dass ältere Patienten aufgrund alterstypisch vorliegender Komorbiditäten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oft bereits eine Reihe anderer Medikamente einnehmen (HGC GesundheitsConsult, 2015). Daher sollten enzyminduzierende Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) aufgrund des Risikos für Interaktionen vermieden werden (Werhahn, 2012). Verschiedene Antikonvulsiva können zudem zu Nebenwirkungen und Interaktionen führen, die im Alter von besonderer Relevanz sind: Beispielsweise kann es – insbesondere in Kombination mit Diuretika – unter der Behandlung mit Carbamazepin und verwandten Substanzen (Oxcarbazepin, Eslicarbazepin) zu einer Absenkung des Natriumspiegels (Hyponatriämie) kommen (Werhahn, 2004; DGN, 2012; Gupta et al., 2015). Manche Substanzen wie z. B. Topiramate können in der ohnehin für kognitive Verlangsamung und Gedächtnisdefizite vulnerablen älteren Population einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Kognition ausüben (Sommer und Fenn, 2010). Die in der Population häufig bereits bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen sprechen auch dafür, in der antikonvulsiven Behandlung von älteren Epilepsiepatienten auf komplexe Therapieschemata zu verzichten. Aufgrund der bei älteren Patienten häufig bestehenden Schluckbeschwerden kann es zudem erforderlich sein, auf Präparate mit verschiedenen Darreichungsformen (z. B. auch Sirup) zurückzugreifen (Werhahn, 2012).

Patienten, die im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter an Epilepsie erkranken, müssen teilweise über mehrere Jahrzehnte mit Antikonvulsiva behandelt werden. Dies muss in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen – beispielsweise der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels – bei der Auswahl eines Antikonvulsivums ebenfalls bedacht werden.

Insgesamt machen die vorangegangenen Ausführungen deutlich, dass eine Vielzahl von Faktoren bei der Wahl der antikonvulsiven Medikation eine Rolle spielen: Alter und Geschlecht des Patienten, Lebensplanung, familiäre Situation, Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen, Erkrankungsbeginn und kognitiver Status müssen individuell für jeden Patienten betrachtet werden, wenn das Ziel der Anfallsfreiheit mit möglichst geringen Nebenwirkungen erreicht werden soll. Durch die Berücksichtigung dieser Faktoren scheiden

in der individuellen Lebens- und Erkrankungssituation bereits viele Antikonvulsiva als Therapieoption aus (siehe Tabelle 3-B). Eine erfolgreiche Kontrolle der Anfälle ist jedoch für Epilepsiepatienten entscheidend, um ein selbstbestimmtes Leben ohne Einschränkungen führen zu können (Mula und Cock, 2015).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

In der Regel sind dies Patienten, bei denen unter einer bestehenden medikamentösen antikonvulsiven Therapie keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht werden konnte und/oder intolerable Nebenwirkungen auftraten.

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. Den Einsatz neu zugelassener Antikonvulsiva beurteilt die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) wie folgt:

„[Neu zugelassene Antikonvulsiva] werden in der Regel zunächst ausschließlich bei resistenten Epilepsiepatienten und von Experten in Epilepsiezentren oder Schwerpunktpraxen verordnet. Das gilt auch, wenn sich die Zulassung grundsätzlich auf ein breiteres Anwendungsgebiet erstreckt.“ (DGfE, 2013a).

Es ist daher zu erwarten, dass eine Therapie mit **Brivaracetam** nur für einen kleinen Anteil der Zielpopulation in Erwägung gezogen wird (nähere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 3.3.6).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Therapieziele**

Epilepsie schränkt die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich ein, beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar (Sperling,

2004; Wiebe, 2006; Faught et al., 2009; Chung et al., 2010; Villanueva et al., 2013; Garcia et al., 2015). Aktuelle Studien zeigen, dass Epilepsiepatienten aller Altersgruppen, verglichen mit der Normalbevölkerung oder nicht erkrankten Geschwistern, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, vorzeitig zu sterben (Sander und Bell, 2004; Neligan et al., 2011; Fazel et al., 2013). Innerhalb der Erkrankten im erwerbsfähigen Alter zeigt sich eine 8- bis 9-fache Erhöhung der Mortalitätsrate, im Rentenalter ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko (HGC GesundheitsConsult, 2015). Mögliche Ursachen für die erhöhte Mortalitätsrate sind direkte Folgen des Status epilepticus, Unfälle während eines Anfalles durch Kontrollverlust, Suizid, plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP; Sudden Unexpected Death in Epilepsy) oder die der Epilepsie zugrunde liegende Erkrankung (Sander und Bell, 2004).

Das primäre Ziel der Epilepsiebehandlung ist demnach, Anfallsfreiheit mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen (NICE, 2012). Falls dies nicht möglich ist, stellt bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit oder der Anfallsschwere einen Behandlungserfolg dar (May et al., 2001; DGfE, 2013b).

### **Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten**

In der Behandlung von Epilepsien findet in erster Linie eine antikonvulsive Pharmakotherapie Anwendung. Im Falle einer anhaltenden Pharmakoresistenz stehen momentan nur wenige alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Berg, 2009; Pati und Alexopoulos, 2010). Unter bestimmten Voraussetzungen kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff bei fokalen Epilepsien in Erwägung gezogen werden. Dies ist jedoch nur möglich, wenn das anfallserzeugende (epileptogene) Areal genau eingegrenzt und entfernt werden kann (DGN, 2012). Grenzen werden den epilepsiechirurgischen Verfahren beispielsweise durch die Lokalisation des Fokus in einem sprachrelevanten Areal oder dem Vorliegen mehrerer anfallserzeugender epileptogener Areale gesetzt. Eine weitere Therapieoption ist die Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators, durch den der *Nervus vagus* elektrisch gereizt wird. Hierdurch wird die Erregbarkeit der Nervenzellen im Gehirn beeinflusst (DGN, 2012). Durch die sogenannte tiefe Hirnstimulation lässt sich bei einigen Patienten die Anfallshäufigkeit herabsetzen (Fisher et al., 2010). Eine ketogene Diät (eine besonders kohlenhydratarme, dafür jedoch fettreiche Ernährung) ist vor allem bei Epilepsiepatienten sinnvoll, die kaum auf Medikamente ansprechen und für einen operativen Eingriff nicht in Frage kommen (Sharma und Jain, 2014).

Da diese zusätzlichen Methoden jedoch nur für einen kleinen Teil der Patienten geeignet sind, besteht weiterhin ein dringender medizinischer Bedarf nach neuen pharmakologischen Wirkstoffen, die zuverlässig Anfälle unterbinden und gleichzeitig gut vertragen werden (Wiebe, 2006; French und Gazzola, 2013; Lee, 2014; Faught et al., 2015).



## Medikamentöse Behandlung der Epilepsie

Dem für epileptische Anfälle ursächlichen Ungleichgewicht zwischen neuronaler Erregung (Exzitation) und Hemmung (Inhibition) kann durch den Einsatz von Antikonvulsiva entgegengewirkt werden (Mumenthaler und Mattle, 2008). Die Wahl des eingesetzten Antikonvulsivums richtet sich in erster Linie nach der Art der Anfälle bzw. der Form der Epilepsie. Jedoch sollte die Auswahl des geeigneten Medikaments unbedingt individuell in Abstimmung mit weiteren Kriterien wie Basis- und Vortherapien, Verträglichkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und spezifischen Patientenbedürfnissen (Komedikation, Übergewicht etc.) erfolgen (French et al., 2004; Glauser et al., 2006; Glauser et al., 2013; Ben-Menachem, 2014).

Bei erstmals behandelten Patienten führt eine adäquate Monotherapie bei etwa der Hälfte der Patienten zur Anfallskontrolle (Kwan und Brodie, 2000; Brodie et al., 2012; DGN, 2012; NICE, 2012). Dabei wird die Dosis mit den bisher verfügbaren Medikamenten langsam und schrittweise erhöht, bis Anfallsfreiheit erreicht wird oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten (Ben-Menachem, 2014). Bleibt dieser erste Behandlungsversuch erfolglos, so wird ein zweiter Therapieversuch unternommen: Dieser wird meist in Form einer Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum durchgeführt (zweite Monotherapie). Sollte jedoch im Verlauf dieser Umstellung (Abdosierung des ersten, Aufdosierung des zweiten Antikonvulsivums) Anfallsfreiheit eintreten, so kann diese Kombinationstherapie auch beibehalten werden, indem auf die vollkommene Abdosierung des ersten Medikamentes verzichtet wird. Durch das Umstellen auf ein zweites Antikonvulsivum erreichen weitere 10-15% der Patienten Anfallsfreiheit (Brodie et al., 2012; DGN, 2012). Nach zwei erfolglosen Monotherapien ist eine Kombinationstherapie angezeigt. Studien zeigen jedoch, dass die Chance auf Anfallsfreiheit mit der Anzahl der Therapieversuche sinkt (Kwan und Brodie, 2000; Brodie et al., 2012).

Etwa ein Drittel der Patienten leidet unter einer schwer behandelbaren bzw. pharmakoresistenten Epilepsie (DGN, 2012; Fröscher und May, 2012). Eine gängige Definition der „Pharmakoresistenz“ ist die der ILAE: Danach liegt Pharmakoresistenz vor, wenn durch adäquate Versuche mit zwei vertragenen und angemessen ausgewählten und angewendeten Antikonvulsiva-Behandlungen (entweder in Mono- oder Kombinationstherapie) keine dauerhafte Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Der Begriff „adäquat“ bezieht sich auf die Dauer, Stärke und Dosierung der Medikation, während unter dem Begriff „angemessen“ die Eignung der Medikation für die Anfallsformen und den Epilepsietyp des Patienten verstanden wird (Kwan et al., 2010). Die Behandlung der Epilepsiepatienten ist dadurch erschwert, dass sowohl die Mechanismen der Pharmakoresistenz als auch die Wirkmechanismen der Antikonvulsiva noch nicht vollständig geklärt sind (Schmidt und Löscher, 2005; Schmidt und Löscher, 2009; Kwan et al., 2011). So ist unklar, warum von zwei Patienten mit demselben Epilepsiesyndrom ein Patient auf ein bestimmtes Antikonvulsivum anspricht, während bei anderen Patienten die Anfallssituation unverändert bleibt (French, 2007).

Dennoch zeigt sich in Zulassungsstudien mit neuen Antikonvulsiva immer wieder, dass auch Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien von neuen Substanzen profitieren und

teilweise sogar anfallsfrei werden. Ein Bedarf an innovativen Antikonvulsiva, die über verbesserte pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften oder neue Wirkmechanismen verfügen, besteht daher weiterhin.

Zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung stehen Epilepsiepatienten in Deutschland derzeit mehr als 20 Medikamente zur Verfügung (Tabelle 3-A, (DGN, 2012; DGfE, 2013a)). Je nach Entwicklungszeitpunkt und Marktzulassung spricht man von älteren und neueren (modernen) Antikonvulsiva bzw. auch von Medikamenten der ersten, zweiten und dritten Generation (Stefan und Feuerstein, 2007; Kwan et al., 2011).

Die DGN unterteilt die zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassenen Medikamente in 3 Gruppen: Gruppe I umfasst die zurzeit häufig eingesetzten Antikonvulsiva, Gruppe II bilden eher zur Akuttherapie geeignete Benzodiazepine, und Gruppe III besteht aus Substanzen, die in Kombination nur selten oder bei speziellen Indikationen eingesetzt werden (DGN, 2012).

Tabelle 3-A: Verfügbare Medikamente zur Kontrolle fokaler Anfälle nach DGN-Gruppen (DGN, 2012) mit Jahr der Einführung

Wirkstoff (DGN Gruppe)	Einführung in die Therapie
<b>Gruppe I:</b>	
Carbamazepin	1963
Gabapentin	1986
Lacosamid	2008*
Lamotrigin	1989
Levetiracetam	2000
Oxcarbazepin	1980
Phenobarbital	1912
Phenytoin	1938
Pregabalin	2000
Topiramat	1995
Valproat	1963
Zonisamid	1985
<b>Gruppe II:</b>	
Clobazam	1979
Clonazepam	1970
<b>Gruppe III:</b>	
Acetazolamid	1952
Eslicarbazepinacetat	2009*
Mesuximid	1954
Primidon	1952
Sultiam	1961
Tiagabin	1995
Vigabatrin	1983
Quelle: Fröscher (2008). Aufgrund unterschiedlicher Angaben zu den Einführungsjahren in der Literatur wählen Fröscher et al. (2008) das Jahr der Veröffentlichung erster klinischer Prüfberichte als Einführungsjahr später zugelassener Substanzen. *Zulassungsjahr gemäß Fachinformation	

Die Leitlinie der DGN empfiehlt bei fokalen Epilepsien Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl, jedoch haben alle Medikamente der Gruppe I (mit Ausnahme von Gabapentin) eine vergleichbare Wirksamkeit (DGN, 2012).

Brivaracetam ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen und stellt eine Erweiterung der bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen dar.

### **Verträglichkeitsprofile verfügbarer antikonvulsiver Wirkstoffe**

Ein wichtiger Aspekt der pharmakologischen Behandlung von Epilepsien ist die sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Gründen für den Abbruch einer antikonvulsiven Therapie (Perucca und Gilliam, 2012). In einer europäischen Befragung wurde deutlich, dass Epilepsiepatienten der Reduktion von Nebenwirkungen eine hohe Bedeutung beimessen und dass sie ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Anfallskontrolle und Verträglichkeit bevorzugen (Ross et al., 2010; Schmidt und Schachter, 2014).

Alle verfügbaren Antikonvulsiva, die zur Zusatzbehandlung fokaler oder sekundär generalisierter Epilepsien zugelassen sind, zeigen in der klinischen Anwendung Nebenwirkungen. Einige dieser Nebenwirkungen - in der Regel jene, die durch den pharmakologischen Wirkmechanismus begründet sind und im neurologischen/psychiatrischen/kognitiven Bereich auftreten - sind bei der Behandlung mit therapeutisch wirksamen Dosen häufig ( $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ ) oder sehr häufig ( $\geq 10\%$ ). Dazu gehören Somnolenz (Schläfrigkeit), Schwindel, Kopfschmerz, Koordinationsstörungen, Ataxie/abnormale Koordination und Diplopie (Doppeltsehen). Im kognitiv-psychiatrischen Bereich kommen Depressionen, Aggression, Reizbarkeit, Angstzustände, Übererregbarkeit, Gedächtnisprobleme und Aufmerksamkeitsstörungen hinzu. Weitere häufige Beeinträchtigungen, die sich auf die Einnahme antikonvulsiver Wirkstoffe zurückführen lassen, sind Schlaflosigkeit, Müdigkeit (Fatigue/Erschöpfung) und gastrointestinale Beschwerden. Die in der jeweiligen Fachinformation als „sehr häufig“ aufgeführten Nebenwirkungen der zVT sind in Tabelle 3-B dargestellt.

Tabelle 3-B: Übersicht der sehr häufigen ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkungen der zVT

Nebenwirkung	Wirkstoffe									
	Eslicarbazepin	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Pregabalin	Topiramaten	Valproinsäure	Zonisamid
Neurologische Nebenwirkungen:										
Ataxie/abnormale Koordination		x								x
Benommenheit							x			
Kopfschmerz			x	x	x	x	x			
Müdigkeit (Fatigue/Eerschöpfung)		x				x		x		
Parästhesie								x		
Schwindel	x	x	x			x		x		x
Somnolenz (Schläfrigkeit)	x	x			x	x	x	x		x
Tremor									x	
Dermatologische Nebenwirkungen:										
Hautausschlag				x						
Verhaltensauffälligkeiten:										
Aggression/Reizbarkeit										x
Agitation										x
Depression								x		x
Verwirrungszustand										x
Kognitive Beeinträchtigung:										
Gedächtnisverlust oder – beeinträchtigung/-störung, Amnesie										x
Beeinträchtigung des Sehvermögens:										
Diplopie (Doppeltsehen)			x			x				x
Störungen des Blutes und des lymphatischen Systems:										
Erniedrigter Bikarbonatspiegel										x
Hyperammonämie									x	

Nebenwirkung	Wirkstoffe									
	Eslicarbazepin	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Pregabalin	Topiramaten	Valproinsäure	Zonisamid
Gastrointestinale Störungen:										
Durchfall								x		
Erbrechen						x				
Übelkeit			x			x		x	x	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:										
Nasopharyngitis					x			x		
Virusinfektion		x								
Andere:										
Anorexie										x
Fieber		x								
Gewichtsabnahme								x		

Quelle: nach Fachinformationen

Somit ist nachvollziehbar, dass nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch das Verträglichkeitsprofil einen bedeutsamen Einfluss auf die Wahl des Antikonvulsivums und den Behandlungserfolg hat. Hierin liegt ein Vorteil der Behandlung mit Brivaracetam: Brivaracetam konnte im klinischen Entwicklungsprogramm ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil und geringe Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen nachweisen (French et al., 2010; Biton et al., 2013; Ryvlin et al., 2013; Van Paesschen et al., 2013; Kwan et al., 2014; Klein et al., 2015).

### Arzneimittelwechselwirkungen als wichtiger Faktor in der Auswahl antikonvulsiver Wirkstoffe

Die chronische Natur von Anfallserkrankungen bedingt eine lang andauernde, oftmals lebenslängliche Pharmakotherapie mit antikonvulsiven Wirkstoffen. Daraus ergibt sich in vielen Fällen die Notwendigkeit, Antikonvulsiva gleichzeitig mit weiteren Arzneimitteln einzusetzen. Dies können weitere Antikonvulsiva sein, wenn Anfallsfreiheit mit einem einzelnen Wirkstoff nicht erreicht werden kann, oder Arzneimittel zur Behandlung anderer chronischer oder akuter Erkrankungen wie z. B. Psychopharmaka oder Antiinfektiva (Mintzer et al., 2014). Auch die begleitende Einnahme von oralen Kontrazeptiva muss bei weiblichen Epilepsiepatienten sorgfältig beachtet werden (Reimers et al., 2015).

Das Interaktionspotenzial der einzelnen antikonvulsiven Wirkstoffe stellt dabei ein wichtiges Kriterium zur Auswahl der geeigneten Medikation dar. Arzneimittelwechselwirkungen ergeben sich in der Regel aus den spezifischen Abbau- und Exkretionswegen: Wirkstoffe, die stark metabolisiert oder aktiv ausgeschieden werden, sind mit einem hohen Risiko belastet, metabolische Enzyme zu induzieren bzw. zu hemmen oder Ausscheidungsmechanismen zu sättigen und mit anderen Wirkstoffen zu interagieren (Johannessen und Johannessen Landmark, 2010). Für den Patienten kann dies im Einzelfall bedeuten, dass unerwartete schwere Nebenwirkungen auftreten können. Sorgfältige Dosisanpassungen und ggf. regelmäßige Überwachung von Serumspiegeln können erforderlich werden, um eine therapeutische Konzentration bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen zu erhalten. Wirkstoffe hingegen, die nicht metabolisiert, sondern passiv ausgeschieden werden, besitzen ein geringes Interaktionspotenzial und können daher gut mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden, ohne dass ihre eigene Wirkung oder die des Kombinationspartners beeinflusst wird (Johannessen und Johannessen Landmark, 2010; Zaccara und Perucca, 2014).

Unter den in Kombinationstherapie zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten stehen dem behandelnden Arzt Wirkstoffe mit unterschiedlich großem Interaktionspotenzial zur Verfügung (Tabelle 3-C). Neben Wirkstoffen mit diesbezüglich hohem Risiko existieren einige, in der Regel neuere Präparate, mit geringem Interaktionspotenzial wie z. B. Lacosamid oder Levetiracetam. Im Interesse einer möglichst breiten Auswahl von Wirkstoffen, die der Arzt zur Gestaltung einer individuellen, patientenorientierten Pharmakotherapie benötigt, besteht weiterhin Bedarf an neuen Antikonvulsiva, die sich ohne Risiko mit anderen Wirkstoffen kombinieren lassen (Abraham und Shaju, 2013; Lee, 2014).

Tabelle 3-C: Interaktionspotenzial antikonvulsiver Wirkstoffe

Effekt auf... (Basis- Antikonvulsivum)	Zugabe von:									
	ESL	GBP	LCM	LTG	LEV	OXC	PGB	TPM	VPA	ZNS
CBZ	↓	0	0	↓	0	0/(↓)	0	0/(↑)	(↑)/↓(E↑)	0/↓(E↑)
ESL	0			(↓)	0			(↓)	0	
ESM				0	0			0	↑/↓	
FBM		↑		0		0			↑	
GBP		0	0	0	0	0	0/(↓)		0/(↓)	
LCM		0	0	0	0	0			0	0
LTG	↓	0	0	(↓)	0	↓	0/↓	(↑)/↓	↑	0
LEV	0	0	0	0	0	↓	0/(↑)	0	↑	
MSM				0					↑/↓	
OXC		0	0	↑/↓	0	0		0	0/(↓)	
PER	↓					↓		↓	↑	
PHB	↑	0		0	0	(↑)	0	0	↑	0
PHT	↑	(↑)/0	0	0	0	↑	0	↑	↑/↓(fA↑)	0/(↑)
PGB		0/(↓)		0	0	↓	0	0	0	
PRM				0	0	0		0	↑/↓ (PHB↑)	0
RTG				(↑)						
RFN	↓			(↑)/0		↓		0	↑	
STP					0			0		
STM							↓	↑		↑
TGB							↑		0	
TPM	↓	0	0	(↑)/0	0	↓	0	0	↑/↓	
VPA	0/↓	0	0	0/↓	0	0/↓	0	↑/↓	↓	0
VGB				↑/0					0	
ZNS		↑	0	↑/0			0		↑/↓	0

Quelle: modifiziert nach Krämer (2012)

CBZ: Carbamazepin; ESL: Eslicarbazepin; ESM: Ethosuximid; FBM: Felbamat; GBP: Gabapentin; LCM: Lacosamid, LTG: Lamotrigin; LEV: Levetiracetam; MSM: Mesuximid; OXC: Oxcarbazepin; PER: Perampanel; PGB: Pregabalin; PHB: Phenobarbital; PHT: Phenytoin; PRM: Primidon; RTG: Retigabin; RFN: Rufinamid; STM: STP: Stiripentol; TGB: Tiagabin; TPM: Topiramat; VPA: Valproinsäure; VGB: Vigabatrin; ZNS: Zonisamid; E bei CBZ = CBZ-Epoxid; fA = freier Anteil;

0 = Keine Beeinflussung der Serumkonzentration; 0/(↑) bzw. 0/(↓) = Sowohl keine Beeinflussung als auch leichte Erhöhung bzw. Erniedrigung möglich; 0/↑ bzw. 0/↓ = Sowohl keine Beeinflussung als auch Erhöhung bzw. Erniedrigung möglich; (↑) bzw. (↓) = Leichte Erhöhung bzw. Senkung der Serumkonzentration; ↑ bzw. ↓ = Mittelmäßige Erhöhung bzw. Senkung der Serumkonzentration; ↑/↓ = Sowohl Erhöhung als auch Senkung der Serumkonzentration möglich; ↑ bzw. ↓ starke Erhöhung bzw. Senkung der Serumkonzentration



*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat: Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbauweg schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird. Dies zeigt, dass Brivaracetam über mehrere Stoffwechselwege abgebaut wird, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3 (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

*In vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2 (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

Tabelle 3-D: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antikonvulsiva

<b>Antikonvulsive Komedikation</b>	<b>Effekt der Komedikation auf Brivaracetam Plasmakonzentration</b>	<b>Effekt von Brivaracetam auf Plasmakonzentration der Komedikation</b>
Carbamazepin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin – kein Einfluss Carbamazepin – Epoxid <sup>1</sup> ↑ Keine Dosisanpassung erforderlich
Clobazam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Clonazepam	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lacosamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Kein Einfluss	Kein Einfluss (Monohydroxy-Derivat, MHD)
Phenobarbital	AUC 19% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss
Phenytoin	AUC 21% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Kein Einfluss AUC 20 % ↑ <sup>2</sup> C <sub>max</sub> 20 % ↑ <sup>2</sup>
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramate	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Quelle: (Fachinformation Brivaracetam, 2016)		
<sup>1</sup> pharmakologisch aktiver Metabolit von Carbamazepin		
<sup>2</sup> Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.		

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50mg/Tag – 200mg/Tag) und anderen Antikonvulsiva wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Placebo-kontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien untersucht (Fachinformation Brivaracetam, 2016). Dabei

zeigte sich kein klinisch relevanter Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentrationen von als Komedikation verabreichten antikonvulsiven Wirkstoffen bzw. Änderungen in den Plasmakonzentrationen blieben unter der Schwelle, die eine Dosisanpassung erforderlich machen würde (Tabelle 3-D).

### Verfügbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen

In der Regel erfolgt die medikamentöse Therapie der Epilepsie mit Tabletten oder Hartkapseln. Für besondere Situationen oder spezielle Patientenpopulationen stehen bislang nur für wenige Wirkstoffe alternative Darreichungsformen zur Verfügung. So sollten Kinder oder ältere Patienten, denen das Schlucken von Tabletten schwerfällt, mit einer oralen Suspension oder Sirup behandelt werden können. In Fällen, in denen Schlucken ganz ausgeschlossen ist (z. B. in einer Notfallsituation), kann nur eine Injektionslösung zum Einsatz kommen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verfügbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen von Brivaracetam sowie der zVT.

Tabelle 3-E: Verfügbare Darreichungsformen der zVT und von Brivaracetam

Wirkstoff	verfügbare Darreichungsformen		
	oral fest <sup>1</sup>	oral flüssig <sup>2</sup>	Intravenös
Eslicarbazepin	✓	-	-
Gabapentin	✓	-	-
Lacosamid	✓	✓	✓
Lamotrigin	✓	✓	-
Levetiracetam	✓	✓	✓
Oxcarbazepin	✓	✓	-
Pregabalin	✓	✓	-
Topiramat	✓	-	-
Valproinsäure	✓	✓	✓
Zonisamid	✓	-	-
Brivaracetam	✓	✓	✓

Quelle: nach Fachinformationen  
<sup>1</sup> Tabletten, Kapseln, Kautabletten, Schmelztabletten  
<sup>2</sup> Saft, Sirup, Lösung zum Einnehmen, Suspension zum Einnehmen, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
✓ = verfügbar, - = nicht verfügbar

Wenn ein Wechsel der Darreichungsform bei ansonsten guter Wirkung und/oder Verträglichkeit eines Präparates erforderlich erscheint, ist es vorteilhaft, wenn der bereits eingenommene Wirkstoff auch in der gewünschten alternativen Formulierung vorliegt. Eine Umstellung wird zudem erleichtert, wenn die Resorptionsrate der oralen Formulierungen hoch und die Bioverfügbarkeit zwischen den Formulierungen annähernd gleich ist. Dies ermöglicht eine schnelle Umstellung, ohne die Notwendigkeit einer neuerlichen langwierigen Titration auf eine wirksame therapeutische Dosis, die mit Durchbrüchanfällen oder dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein könnte. Es ist daher wichtig, dass neue Antikonvulsiva in unterschiedlichen Darreichungsformen vorliegen, die ohne Dosisneueinstellung gegeneinander ausgetauscht werden können.

Brivaracetam steht in drei unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung (als Filmtablette, Lösung zum Einnehmen und als Injektions-/Infusionslösung). Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Brivaracetam erlauben den direkten Wechsel zwischen den Formulierungen unter Beibehaltung der patientenindividuell etablierten therapeutischen Dosis: eine Neueinstellung der Medikation unter der neuen Darreichungsform entfällt. Dies erlaubt, z. B. bei Schluckbeschwerden oder bei einer Operation oder anderen Notfällen, schnell von der Tablette auf eine geeignetere Formulierung zu wechseln (Fachinformation Brivaracetam, 2016). Erfahrungsgemäß werden die Lösung zum Einnehmen und die Injektions-/Infusionslösung nur im Ausnahmefall und damit in <1% der verschriebenen Tagesdosen zum Einsatz kommen.

Brivaracetam formuliert als Injektions-/Infusionslösung bleibt in der Anwendung medizinischem Fachpersonal vorbehalten und wird entsprechend nur als Klinikpackung direkt an krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Diese Darreichungsform bleibt deshalb in diesem Dossier im Weiteren unberücksichtigt.

### **Komplexe Dosierungsschemata verfügbarer Antikonvulsiva**

Gegenwärtig verfügbare Antikonvulsiva sind aufgrund ihrer Pharmakodynamik und aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten z. T. komplexen Dosierungsschemata unterworfen. In der Regel ist zu Beginn der Behandlung oder bei Umstellung von einem anderen Wirkstoff eine Initialphase erforderlich, in der die verabreichte Dosis langsam an die individuell benötigte tägliche Erhaltungsdosis herangeführt wird (Tabelle 3-F). Aber auch im Behandlungsverlauf können Dosisanpassungen notwendig werden, bei denen zeitlich definierte Titrationsschritte zu berücksichtigen sind. Wird die Dosis zu schnell gesteigert, können Nebenwirkungen auftreten. Andererseits kann es bei einer zu langsamen Dosissteigerung zu Durchbrüchanfällen kommen. Die Titrationsschritte werden zudem von weiteren Medikamenten beeinflusst, die zur Anfallskontrolle oder zur Behandlung von Komorbiditäten eingenommen werden.

Tabelle 3-F zeigt die Komplexität der Dosierungsschemata von Antikonvulsiva in der Zusatztherapie. Dargestellt sind die minimale Titrationdauer zur Erreichung der niedrigsten therapeutischen Dosis sowie die maximale Titrationdauer zum Erreichen der höchsten

therapeutischen Dosis. Zudem findet sich eine detaillierte Darstellung der gemäß Fachinformation empfohlenen Titrationsschritte.

Tabelle 3-F: Dosistitration der zVT und von Brivaracetam

Wirkstoff	Titrationdauer (min. und max.)	Empfohlene Titrationsschritte
Eslicarbazepin	0 bis 2 Wochen	400 mg einmal täglich, Erhöhung nach 1 bis 2 Wochen auf 800 mg einmal täglich, ggf. Erhöhung auf 1200 mg einmal täglich
Gabapentin	1 Tag bis 3 Wochen	Anfangsdosis 300 mg einmal täglich, Erhöhung an Tag 2 und 3 um jeweils 300 mg, anschließend falls nötig schrittweise Erhöhung bis 3600 mg mit 300 mg alle 2-3 Tage Mindestzeit bis zum Erreichen: von 1800 mg ist 1 Woche von 2400 mg sind 2 Wochen von 3600 mg sind 3 Wochen
Lacosamid	0 bis 3 Wochen	50 mg zweimal täglich, Erhöhung auf 100 mg zweimal täglich nach 1 Woche Sofern kein klinisches Ansprechen, kann die Dosis in wöchentlichen Abständen um 50 mg zweimal täglich bis zu einer Tagesdosis von 400 mg (200 mg zweimal täglich) erhöht werden Die Behandlung mit Lacosamid kann auch mit einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 200 mg begonnen und ungefähr 12 Stunden später mit zweimal täglich 100 mg (200 mg/ Tag) als Erhaltungsdosis fortgeführt werden
Lamotrigin	5 bis 17 Wochen	als <u>Zusatztherapie zu Valproinsäure<sup>1</sup></u> : 12,5 mg täglich in Woche 1 und 2 (25 mg jeden 2. Tag), 25 mg täglich in Woche 3 und 4, danach Erhöhung um 25-50 mg alle 1-2 Wochen bis optimale Wirkung erreicht ist (max. 200 mg/Tag) als <u>Zusatztherapie ohne Valproinsäure mit Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin</u> : 50 mg täglich in Woche 1 und 2, 100 mg täglich (aufgeteilt in zwei Einzeldosen) in Woche 3 und 4, danach ggf. Erhöhung um max. 100 mg alle 1-2 Wochen bis optimale Wirkung erreicht ist (max. 400mg täglich) als <u>Zusatztherapie OHNE Valproinsäure und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin</u> : 25 mg täglich in Woche 1 und 2, 50 mg täglich in Woche 3 und 4, danach Erhöhung um 50 bis 100 mg alle 1-2 Wochen bis optimale Wirkung erreicht ist (max. 200 mg/Tag)
Levetiracetam	0 bis 8 Wochen	500 mg zweimal täglich, Erhöhung um 500 mg zweimal täglich alle 2-4 Wochen (bis max. 3000mg/Tag)
Oxcarbazepin	0 bis 3 Wochen	300 mg zweimal täglich, wöchentliche Erhöhung von höchstens 600 mg (bis max. 2400 mg/Tag)

Wirkstoff	Titrationdauer (min. und max.)	Empfohlene Titrationsschritte
Pregabalin	0 bis 2 Wochen	Ab dem ersten Tag 150 mg täglich (zweimal oder dreimal täglich), Erhöhung um 150 mg täglich nach der ersten Woche und Erhöhung um weitere 300mg täglich auf 600mg täglich nach einer weiteren Woche
Topiramate	3 bis 30 Wochen	25-50 mg Abends, Erhöhung alle 1 bis 2 Wochen um 25 bis 50 mg täglich aufgeteilt auf zwei Gaben bis maximal 400 mg
Valproinsäure	5 Tage bis 6 Wochen	Die Serumkonzentration sollte 100 mg Valproinsäure pro Liter nicht überschreiten; die Dosis ist in Relation zum Körpergewicht (kg) zu bestimmen (hier beispielhaft 75 kg); die Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4-6 Wochen zu beobachten
Zonisamid	3 bis 10 Wochen	als <u>Zusatztherapie mit CYP3A4-Induktoren</u> : 50 mg täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, Erhöhung nach 1 Woche auf 100 mg täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, Danach Steigerung in wöchentlichen Abständen um 100 mg täglich (max. 500 mg täglich) als <u>Zusatztherapie ohne CYP3A4-Induktoren</u> : 50 mg täglich in Woche 1 und 2 aufgeteilt auf zwei Dosen, 100 mg täglich aufgeteilt auf zwei Dosen in Woche 3 und 4, danach Erhöhung um bis zu 100 mg täglich alle 2 Wochen bis optimale Wirkung (max. 500 mg täglich) erreicht ist
Brivaracetam	0 bis 1 Tag keine zeitlich definierte Titration notwendig	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen - eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.
Quelle: Angaben gemäß Fachinformation		

Komplizierte Dosierungsschemata beeinflussen das Ausmaß, in dem Patienten den Einnahmeempfehlungen des Arztes nachkommen, negativ. Ein wichtiger Faktor zur Verbesserung der Adhärenz ist demnach die Verfügbarkeit von antikonvulsiven Wirkstoffen, die mit einem einfachen Dosierungsschema verwendet werden können (WHO, 2003).

Da bei Brivaracetam keine Auftitrierung unterhalb der Wirksamkeitsschwelle erforderlich ist, kann die Behandlung direkt mit Dosen innerhalb der therapeutischen Spanne begonnen werden. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationsschritten erfolgen (Fachinformation Brivaracetam, 2016). Weiterhin zeichnet sich Brivaracetam durch eine rasche und vollständige Resorption und eine hohe Blut-Hirnschranken-Permeabilität aus (Nicolas et al., 2014; Fachinformation Brivaracetam, 2016). Dadurch werden die

therapeutisch wirksamen Konzentrationen bzw. entsprechende Serumspiegel in kurzer Zeit im zentralen Nervensystem erreicht. Zusammenfassend wird damit die Behandlung vereinfacht.

### **Pharmakotherapie bei speziellen Patientengruppen**

Einige Patientengruppen können besonders von einfachen Therapieschemata profitieren. Wie oben dargestellt, werden zu Beginn der Behandlung oder bei Umstellung des Therapeutikums antikonvulsive Wirkstoffe in der Regel über einen gewissen Zeitraum in sequentiellen, aufsteigenden Dosen auf die therapeutische Erhaltungsdosis auftitriert und in der weiteren Behandlung gegebenenfalls neuen Bedürfnissen angepasst (DGN, 2012). Dies erfordert eine intensive Kommunikation zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten.

Sprachbarrieren sowie psychosoziale oder kognitive Einschränkungen des Patienten können die Arzt-Patient-Kommunikation erschweren und somit den Therapieerfolg gefährden. Im Bereich der antikonvulsiven Therapie können insbesondere Ältere, Migranten und Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung betroffen sein. Für diese Patienten besteht ein besonders großer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die nicht nur wirksam und verträglich, sondern darüber hinaus auch einfach anzuwenden sind.

Brivaracetam kann von Beginn der Behandlung in der therapeutisch wirksamen Tagesdosis von 50 mg oder 100 mg (2 mal 25 mg bzw. 2 mal 50 mg) angewendet werden (Fachinformation Brivaracetam, 2016). Eine zeitlich definierte Auftitration der Dosis zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisanpassungen im Behandlungsverlauf ist nicht notwendig. Brivaracetam stellt somit einen Fortschritt in der Entwicklung einfach zu handhabender antikonvulsiver Therapien dar.

### **Körperliche Behinderung aufgrund von epileptischen Anfällen**

Patienten mit Epilepsie können durch die Erkrankung seelische und körperliche Beeinträchtigungen erleiden. Neben diesen klinischen Aspekten sind auch sozialrechtliche Aspekte zu berücksichtigen, die für Patienten und verschiedene Kostenträger unmittelbar von Bedeutung sind. Nach der Definition des Sozialgesetzbuches (SGB) IX § 2 Abs. 1 sind Menschen behindert, „wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweichen“.

Der Grad der Behinderung (GdB) und der Grad der Schädigungsfolgen (GdS) wird auf Antrag durch ärztliche Gutachter in Zehnergraden von 20 bis 100 beschrieben ((SGB IX, 2001), § 69 Abs. 1, Satz 6). Für die Eintragung im Schwerbehindertenausweis wird ein Gesamt-GdB vom zuständigen Versorgungsamt oder der Kommunalverwaltung ermittelt (Deutsche Epilepsievereinigung, 2013). Sofern hier „ein Grad der Behinderung von wenigstens 50 vorliegt“, gelten die Patienten als schwerbehindert ((SGB IX, 2001), § 2 Abs. 2). Für Epilepsiepatienten bedeutet dies nach Grundsätzen der Versorgungsmedizin-

Verordnung (Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung, 2008), dass sie bei Vorliegen von seltenen generalisierten (großen) und komplexen fokalen Anfällen mit Pausen von Monaten und/oder kleinen und einfachen-fokalen Anfällen mit Pausen von Wochen als schwerbehindert eingestuft werden können. In Deutschland war diese Population („hirnorganische Anfälle“) zum 31.12.2013 größer als 150.000 Patienten (DESTATIS, 2015). Da der GdS/GdB im Verlauf der Behandlung durch Therapie und natürlichen Verlauf variieren kann, wird dieser ggfs. neu bewertet und angepasst.

Eine wirksame medikamentöse Therapie sollte die Anfallskontrolle und damit auch den GdS/GdB von Epilepsiepatienten verbessern. Nach Schumacher (2005) sind viele aufgrund ihrer Epilepsie schwerbehinderte Patienten nur unzureichend medikamentös eingestellt, sodass die Anfallsfrequenz und die Intensität jedes einzelnen Anfalls durch geeignete Therapeutika noch weiter reduziert werden könnten.

Um den Effekt der Therapie mit Brivaracetam auf den Status schwerbehinderter Patienten darzustellen, wurden die Patienten des Verum-Arms des Brivaracetam-Studienpools hinsichtlich Art, Schwere, Häufigkeit und zeitlicher Verteilung entsprechend der GdS/GdB-Tabelle in vier Klassen (Tabelle 3-G) operationalisiert.

Tabelle 3-G: Epilepsie und Einteilung in Behinderungsklassen (GdS/GdB) nach SGB IX

Anfallshäufigkeit	Art, Schwere, Häufigkeit und zeitliche Verteilung	Grad der Behinderung/ Schwerbehinderung	Operationalisiert in Behinderungsklasse
Sehr selten	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von mehr als einem Jahr; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Monaten	40	Klasse 1
Selten	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von Monaten; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Wochen	50-60	Klasse 2
Mittlere Häufigkeit	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von Wochen; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Tagen	60-80	Klasse 3
Häufig	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle wöchentlich oder Serien von generalisierten Krampfanfällen, von fokal betonten oder von multifokalen Anfällen; kleine und einfach-fokale Anfälle täglich	90-100	Klasse 4
	Nach drei Jahren Anfallsfreiheit bei weiterer Notwendigkeit antikonvulsiver Behandlung	30	
	Ein Anfallsleiden gilt als abgeklungen, wenn ohne Medikation drei Jahre Anfallsfreiheit besteht. Ohne nachgewiesenen Hirnschaden ist dann kein GdS mehr anzunehmen.		
Quelle: (Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung, 2008)			



Dies erfolgte vor und während der Behandlung mit Brivaracetam, sodass in der nachfolgenden Tabelle die entsprechenden Veränderungen der Behinderungsklassen beschrieben werden können (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Verteilung der Patienten in Behinderungsklassen vor und während der Behandlung im klinischen Studienprogramm zu Brivaracetam

Behinderungs- klasse vor Beginn der Behandlung	Behinderungsklasse in der Erhaltungsphase					Summe
	in Klasse 1	in Klasse 2	in Klasse 3	in Klasse 4	fehlend	
<b>Klasse 1:</b> GdS/GdB 40	0	0	1 (100%)	0	0	<b>N=1</b> <b>(&lt;0,1%)</b>
<b>Klasse 2:</b> GdS/GdB 50-60	4 (28,6%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0	<b>N=14</b> <b>(1,1%)</b>
<b>Klasse 3:</b> GdS/GdB 60-80	32 (13,4%)	43 (18,0%)	124 (51,9%)	40 (16,7%)	0	<b>N=239</b> <b>(19,3%)</b>
<b>Klasse 4:</b> GdS/GdB 90-100	39 (3,9%)	57 (5,8%)	282 (28,6%)	608 (61,6%)	1 (0,1%)	<b>N=987</b> <b>(79,5%)</b>
<b>Summe</b>	<b>N=75</b> <b>(6,0%)</b>	<b>N=105</b> <b>(8,5%)</b>	<b>N=410</b> <b>(33,0%)</b>	<b>N=650</b> <b>(52,4%)</b>	<b>N=1</b> <b>(0,1%)</b>	<b>N=1.241</b>
Eingeschlossene Studien: N01252, N01253, N01254, N01114, N01193, N01358. Falls keine Angaben zur Anfallshäufigkeit vorlagen, wurde ein Wert von 0 angenommen.						
Klasse 1: ≤1 Typ IA Anfall/28 Tage und kein Anfall/28 Tage der Typen IB, IC, II oder III						
Klasse 2: ≤4 Typ IA Anfälle/28 Tage und ≤1 Anfall /28 Tage der Typen IB, IC, II oder III						
Klasse 3: ≤28 Typ IA Anfälle/28 Tage und ≤4 Anfälle/28 Tage der Typen IB, IC, II oder III insgesamt						
Klasse 4: alle Patienten nicht in den Klassen 1, 2, 3						

Die 1241 Patienten im Brivaracetam-Studienpool wiesen in der großen Mehrzahl einen (nach den Kriterien der Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung errechneten) Grad der Schwerbehinderung von 90-100 auf (Klasse 4, 79,5%) und seltener einen Grad der Schwerbehinderung von 60-80 (Klasse 3, 19,3%). Für geringere Behinderungsgrade enthält der Pool nur vereinzelt Patienten (1,1%), so dass für diese Gruppe im Folgenden keine Aussage getroffen werden kann.

Im Verlauf der Therapie mit Brivaracetam konnte für die beiden Gruppen der am schwersten betroffenen Patienten mit einem GdS/GdB von 60-100 vor Behandlungsbeginn (Klassen 3 und 4, N=1226) bei 36,9% der Patienten (grau unterlegte Zellen in Tabelle 3-H, N=453) eine Verbesserung um mindestens eine Stufe beobachtet werden. 5,8% der Patienten in Gruppe 3 und 4 (doppelt umrandete Zellen in Tabelle 3-H, N=71) haben nach dieser Analyse unter

Behandlung die Behinderungsklasse 1 erreicht und fielen damit nicht mehr unter das Kriterium einer Schwerbehinderung (Tabelle 3-H).

Eine Visualisierung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 3 in einem Balkendiagramm dargestellt: Die vor Behandlungsbeginn große Gruppe der Patienten in Behinderungsklasse 4 verringerte sich unter Brivaracetam in der Erhaltungsphase zugunsten der Gruppen der Behinderungsklassen 1-3.

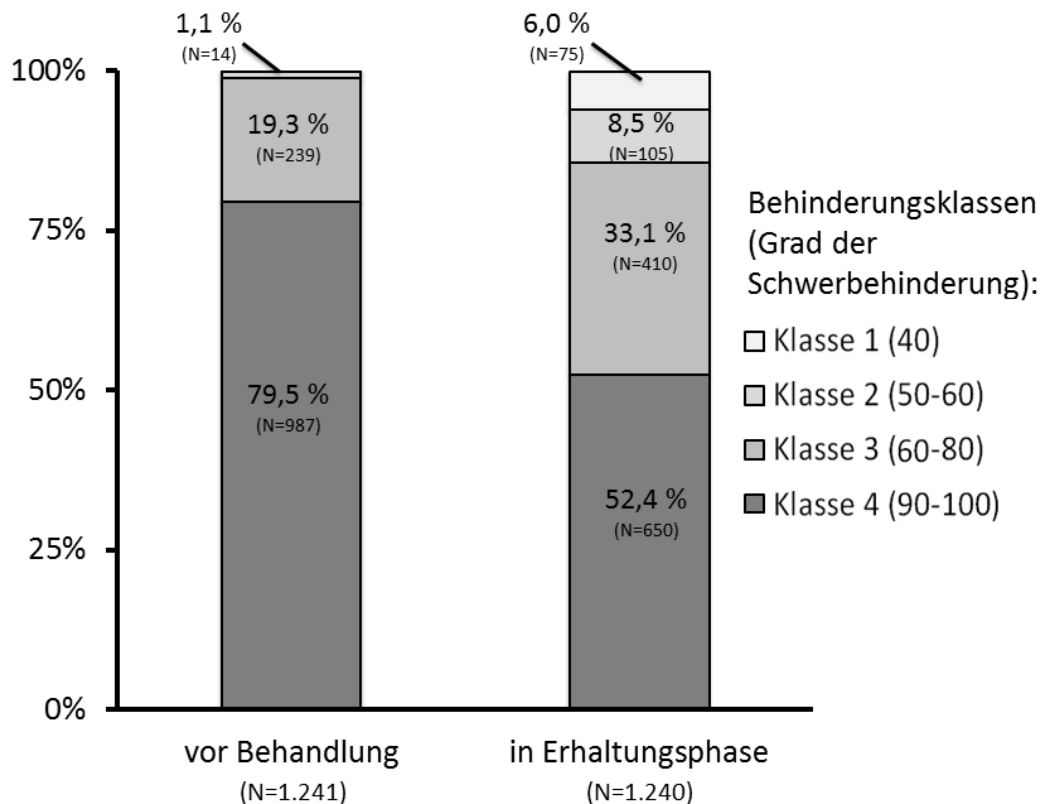


Abbildung 3: Veränderungen der Schwerbehinderungsklassen von Behandlungsbeginn zur Erhaltungsphase unter Brivaracetam in 1240 Patienten.

Die klinische Bedeutung dieser Verbesserung ist für die Patienten unmittelbar erfahrbar. Da Kosten in Form von Nachteilsausgleichen für die verschiedenen Träger mit dem GdS/GdB assoziiert sind, kann ein Einspareffekt einer adäquaten Therapie durch die ausgewerteten Daten gezeigt und potenziell auch quantifiziert werden.

### **Zusammenfassende Darstellung von Brivaracetam in der Kombinationstherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung**

Brivaracetam wurde von UCB zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie entwickelt. Seit über 20 Jahren erforscht UCB grundlegende Mechanismen epileptischer Anfallserkrankungen und hat in dieser Zeit mehrere neue Wirkstoffe zur Verfügung stellen können. Durch die erfolgreiche Entwicklung wirksamer und verträglicher Medikamente und die enge Zusammenarbeit mit Ärzten und Patienten verfolgt UCB das Ziel, die Krankheitslast von Patienten mit Epilepsie zu mildern und ihre Lebensqualität zu erhöhen.

- Brivaracetam senkt die Anfallsfrequenz effektiv.
- Brivaracetam hat ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil.
- 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 nicht in zeitlich definierten Titrationschritten 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.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Prävalenz**

Zur Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie in Deutschland liegen publizierte Daten nur von geringer Qualität und Aktualität vor. Die am häufigsten genannten Daten stammen aus einer Studie von Pfäfflin und May (2000): In einer 1995 durchgeführten repräsentativen Erhebung wurden 851 zufällig ausgewählte Hausärzte, Kinderärzte und Neurologen zur Zahl der von ihnen im vergangenen Jahr behandelten Patienten mit Epilepsie befragt. Über die bekannte

Anzahl an niedergelassenen Ärzten dieser Fachrichtungen und einer Schätzung der Anzahl der in Heimen behandelten Patienten wurde die Gesamtzahl von 377.043 Menschen mit Epilepsie im Jahr 1995 bestimmt. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung entspricht dies nach Pfäfflin und May (2000) einer Prävalenz von 4,7/1000 (95% KI [Konfidenzintervall]: 3,7–5,6). Dieser Wert liegt nahe der in einer Metaanalyse ermittelten Prävalenz der Epilepsie aus Industrieländern: Ngugi et al. (2010) haben dazu 19 Studien aus verschiedenen Ländern untersucht und einen durchschnittlichen Wert von 4,9/1000 Patienten mit aktiver Epilepsie gefunden. Die eingeschlossenen Erhebungen waren jedoch von hoher Heterogenität und das 95%-Konfidenzintervall mit 2,3-10,3/1000 entsprechend groß.

In der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2012) und in einem Informationsblatt des Informationszentrums Epilepsie (ize) der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (Pfäfflin, 2011) werden etwas höhere Werte für die Prävalenz der Epilepsie genannt: jeweils 7-8/1000 bzw. 6-8/1000. Allerdings bleibt unklar, auf welcher Datenbasis diese Zahlen beruhen und in wieweit sie sich spezifisch auf die Situation in Deutschland beziehen.

Zur Ermittlung aktueller Prävalenzdaten wurde daher eine Analyse durch das Health Risk Institute (HRI) auf Basis der HRI-Forschungsdatenbank durchgeführt. Als Datenbasis wurden anonymisierte Routinedaten von ca. sieben Millionen GKV-Versicherten verwendet. Daraus wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet. Die auswertbare Stichprobengröße lag bei etwa knapp 3,9 Millionen Versicherten für das Jahr 2012 und 3,7 Millionen Versicherten im Jahr 2013. Damit decken die Stichproben in beiden Jahren jeweils etwa 5,5 % der GKV-Versicherten ab (HGC GesundheitsConsult, 2015).

Die Prävalenz wurde auf Grundlage von Zahlen zu stationär oder ambulant diagnostizierten Versicherten aus den Jahren 2008 bis 2013 ermittelt. Um einen qualitativ konservativen Ansatz mit einem möglichst geringen Anteil von Fehlkodierungen zu ermöglichen, waren mindestens zwei Epilepsiediagnosen G40.\* (ICD [International Classification of Diseases]-10-GM) in zwei aufeinanderfolgenden Quartalen innerhalb eines Jahres im ambulanten Sektor als gesicherte Diagnose erforderlich, oder mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose „Epilepsie“.

Für das letztverfügbare Jahr 2013 wurde dabei eine durchschnittliche Prävalenz von 10,9/1000 in der Bevölkerungsgruppe der über 16-Jährigen festgestellt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Versicherten ist dabei nahezu ausgeglichen.

Betrachtet man die Prävalenz gesondert nach den untersuchten Altersgruppen, ergibt sich der niedrigste Wert mit 6,7/1000 für die Gruppe der 16- bis 17-Jährigen. Bei Versicherten im Alter von 18 bis 64 Jahren liegt die Prävalenz bei 8,7/1000, während sie bei Personen über 64 Jahren mit 17,7/1000 deutlich höher liegt (HGC GesundheitsConsult, 2015).

Tabelle 3-I: Prävalenz der Epilepsie aus verschiedenen Quellen

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	errechnete Prävalenz in 1/1000
Pfäfflin und May (2000) (Daten aus 1995)	Deutschland	Hochrechnung aus Befragung zufällig ausgewählter Hausärzte (n=279), Kinderärzte (n=310) und Neurologen (n=262)	4,7 (95% KI: 3,7–5,6)
Pfäfflin (2011)	Nicht spezifiziert	Unklar	6–8
DGN-Leitlinie (DGN, 2012)	Nicht spezifiziert	Unklar	7–8
Ngugi et al. (2010)	Industrielländer	Meta-Analyse von 19 publizierten Studien	4,9 (95% KI: 2,3–10,3)
HGC GesundheitsConsult (2015) (Daten aus 2008-2013)	Deutschland	Diagnose- und Verschreibungsdaten gesetzlicher Krankenversicherer (ca. 4 Mio. GKV-Versicherte)	10,9 (2013)
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall			

### Inzidenz

Das Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken, ist in den ersten 5 Lebensjahren am höchsten, nimmt dann ab, und steigt im höheren Lebensalter wieder an (Freitag et al., 2001; Forsgren et al., 2005a). Pfäfflin (2011) schätzt die Inzidenz für Kinder bis 5 Jahren auf 80 bis 100/100.000. Im Alter von 5 bis 64 Jahren liegt die Anzahl neu diagnostizierter Epilepsiefälle zwischen 40 und 60/100.000, um danach wieder markant zu steigen (Werhahn, 2004). Dabei zeigt sich eine Assoziation des Auftretens von Altersepilepsien mit zerebrovaskulären Ereignissen (Schlaganfall) oder neurodegenerativen Erkrankungen (Pfäfflin, 2011). Ähnliche Werte und Altersverteilungen (durchschnittlich zwischen 43 und 50 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr) wurden für andere industrialisierte Länder berichtet (Hauser et al., 1993; Sander, 2003; Forsgren et al., 2005a; Ngugi et al., 2011).

Tabelle 3-J Inzidenz der Epilepsie aus verschiedenen Quellen

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	Jahresinzidenz in 1/100.000
Pfäfflin (2011)	Deutschland	Unklar	80 – 100 (0-5 Jahre) 40 – 60 (5-64 Jahre)
DGN-Leitlinie (DGN, 2012)	Deutschland	Unklar	46
Ngugi (2011)	Industrielländer	Meta-Analyse von 24 publizierten Studien	45,0 (IQR: 30,3 – 66,7)
HGC GesundheitsConsult (2015) (Daten aus 2008-2013)	Deutschland	Diagnose- und Verschreibungsdaten gesetzlicher Krankenversicherer (ca. 4 Mio. GKV-Versicherte)	178 (2013)

DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; IQR: Interquartilsabstand; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Eine analoge Altersabhängigkeit mit etwas höheren Werten zeigte sich in der Analyse der Routinedaten der HRI-Forschungsdatenbank (HGC GesundheitsConsult, 2015). Patienten wurden in der konservativeren Variante II dieser Studie als inzident definiert, wenn sie vor der Epilepsiediagnose G40.\* in 2013 mindestens zwei Jahre (2011/2012) keine Epilepsiediagnose (ambulant oder stationär) aufwiesen und zusätzlich in diesem Zeitraum kein Antikonvulsivum verordnet bekommen hatten. Im Gesamtdurchschnitt erkrankten nach dieser Analyse im Jahr 2013 in Deutschland hochgerechnet ca. 123.429 Personen neu an Epilepsie. Dies entspricht einer Inzidenz von 178/100.000. In der Altersgruppe der 16- bis 17-Jährigen waren dies 130/100.000, in der Gruppe der 18- bis 64-Jährigen 113/100.000 und bei den über 64-Jährigen 375/100.000 Neuerkrankungen (HGC GesundheitsConsult, 2015).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur epidemiologischen Fortentwicklung der Epilepsie liegen keine gesicherten Daten in der Literatur vor. Pfäfflin (2011) vermutet aufgrund möglicherweise verbesserter Diagnosestellungen, erhöhter ärztlicher Aufmerksamkeit und der demografischen Entwicklung eine leichte Steigerung der Epilepsieprävalenz in den letzten Jahren. Tatsächlich zeigt die Auswertung der Routinedaten von 2008 bis 2013 eine stetige, geringe Zunahme der Prävalenz von 9,23/1000 in 2008 auf 10,9/1000 in 2013 (HGC GesundheitsConsult, 2015). Wenn diese Steigerung, lediglich vereinfachend, über die kommenden Jahre linear

fortgeschrieben würde, könnte zum Jahr 2020 mit einer durchschnittlichen Epilepsieprävalenz von 12,86/1.000 gerechnet werden.

Tabelle 3-K: Extrapolation von Prävalenzen

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Prävalenz pro 1.000</b>	9,23	9,48	10,01	10,13	10,52	10,90	11,18	11,46	11,74	12,02	12,30	12,58	12,86

grau unterlegt = Daten der HRI Forschungsdatenbank (HGC GesundheitsConsult, 2015)

weiß = linear extrapoliert

Diese Extrapolation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. Sollten tatsächlich verbesserte Diagnosemöglichkeiten und/oder größere ärztliche Aufmerksamkeit Gründe für die Steigerung in der Vergangenheit darstellen, kann in der Zukunft mit einer Sättigung dieser Effekte und einer Stabilisierung der Prävalenzwerte gerechnet werden.

Insgesamt scheinen sich die Auswirkungen leicht zurückgehender Inzidenzen im Jugendalter bei gleichzeitiger demographischer Entwicklung mit einer höheren Lebenserwartung auf die Epilepsieprävalenz ungefähr aufzuwiegen (Hauser et al., 1993; Sander, 2003; Forsgren et al., 2005a; Pfäfflin, 2011).

Zusammenfassend ist deshalb in den nächsten Jahren mit keiner wesentlichen Änderung der Prävalenz für Epilepsie in Deutschland zu rechnen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Brivaracetam	73.434–170.303	63.710–147.752

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, bestehen hinsichtlich der Bestimmung der Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit Epilepsie beträchtliche Unsicherheiten. Um diesen Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Brivaracetam Rechnung zu tragen, wird im weiteren Vorgehen eine Spanne aus dem niedrigsten (4,7/1000; (Pfäfflin, 2011)) und dem höchsten (10,9/1000; (HGC GesundheitsConsult, 2015)), durch Analyse von Routinedaten belegten Wert der Epilepsieprävalenz, verwendet.

Tabelle 3-L: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Quellen</b>
Gesamtbevölkerung D (2012)	80.523.746	(DESTATIS, 2014)
Bevölkerung 16 Jahre und älter	69.072.265	(DESTATIS, 2014)
Patienten mit Epilepsie (zwischen 4,7/1000 und 10,9/1000)	324.640–752.888	(Pfäfflin und May, 2000; HGC GesundheitsConsult, 2015)
- davon mit fokaler Epilepsie (60%)	194.784–451.733	(Forsgren et al., 2005b; Picot et al., 2008)
- davon in erster oder zweiter Monotherapie nicht anfallsfrei (37,7%)	73.434–170.303	(Brodie et al., 2012)
- davon GKV-Versicherte (86,76%)	63.710–147.752	(BMG, 2014; DESTATIS, 2014)

Als aktuellste Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurden die Angaben des Statistischen Jahrbuchs 2014 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (DESTATIS, 2014). Darin ist eine Gesamtbevölkerung von 80.523.746 für das Ende des Jahres 2012 angegeben. Aus dem Segment der Personen, die 18 Jahre und älter sind



(67.468.196) und 2/3 des Segmentes der 15 bis 18 Jährigen (1.604.069) wurde die Größe der Bevölkerungsgruppe der 16 Jahre und älteren auf 69.072.265 Personen berechnet.

Pfäfflin und May (2000) geben die mediane Prävalenz der Epilepsie mit 4,7/1000 (95% KI: 3,7–5,6) an. In der Auswertung der Routinedaten durch das HRI wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 10,9/1000 ermittelt (HGC GesundheitsConsult, 2015). Aus diesen beiden Werten ergibt sich eine Spanne von 324.640–752.888 Epilepsiepatienten in Deutschland. Bei ungefähr 60% dieser Patienten (194.784–451.733) kann ein fokaler Ursprung ihrer Erkrankung angenommen werden (Forsgren et al., 2005b; Picot et al., 2008).

Nach einer Studie von Brodie et al. (2012) erreichen ungefähr die Hälfte der neu diagnostizierten Epilepsiepatienten (543/1098; 49,5%) durch Gabe eines einzelnen Antikonvulsivums Anfallsfreiheit im ersten Behandlungsversuch (first drug regimen). Für diejenigen Patienten, die keine Anfallsfreiheit erreicht haben (50,5%), ist eine Anpassung der Therapie erforderlich. Im zweiten Behandlungsversuch (second drug regimen) gelingt es bei ca. 25,4% (101/398) dieser Gruppe bzw. 12,8% (50,5% x 25,4% / 100) der Ausgangspopulation, weitere Anfälle durch ein alternatives Antikonvulsivum in Monotherapie vollständig zu unterdrücken. Dies entspricht einem akkumulierten Anteil von 62,3% (49,5% + 12,8%) der Patienten der Ausgangspopulation, die im ersten oder zweiten Therapieversuch in Monotherapie anfallsfrei werden (Brodie et al., 2012).

In der DGN-Leitlinie ist festgelegt, dass spätestens nach zwei erfolglosen Therapieversuchen in Monotherapie eine antikonvulsive Zusatzbehandlung zu einer bestehenden Basistherapie erfolgen soll (DGN, 2012). Dies trifft somit auf die verbleibenden 37,7 % der Patienten zu. Somit stellt dieser Anteil der Population die Zielpopulation von Brivaracetam dar. Angewandt auf die Populationsherleitung ist von 73.434–170.303 Patienten auszugehen.

Aus der deutschen Gesamtbevölkerung von 80.523.746 und einer Anzahl der in der GKV Versicherten von 69.861.000 im Jahr 2012 (BMG, 2014) ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 86,76%. Es ist somit eine **GKV-Zielpopulation** entsprechend der Indikation für Brivaracetam von **63.710–147.752** Patienten zu erwarten.

Erfahrungsgemäß werden im Bereich der Epilepsitherapie zunächst 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 vor allem bei schwer betroffenen Patienten eingesetzt, bei denen herkömmliche Antikonvulsiva nicht die erwünschte Wirkung oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen gezeigt haben (DGfE, 2013b).

Daher ist die tatsächliche Anzahl von Patienten, die mit Brivaracetam behandelt werden wird, vermutlich deutlich kleiner als in den oberen Abschnitten dargestellt und in der weiteren Berechnung der Therapiekosten zugrunde gelegt (siehe auch Abschnitt 3.3.6 Versorgungsanteile).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	63.710–147.752

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die im Rahmen des vorliegenden Dossiers präsentierten Ergebnisse wurden in qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) erhoben. Es lagen insgesamt 6 RCT zu Brivaracetam, 4 RCT zum Vergleichswirkstoff Lacosamid und 5 RCT zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin vor. Der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde anhand von adjustierten indirekten Vergleichen über den Brückenkomparator Placebo untersucht.

Der Zusatznutzen von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich aus den Vergleichen gegen die beiden Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin sowie auf Basis des Vergleiches gegen die kombinierten Ergebnisse zu beiden Vergleichswirkstoffen. Die drei Vergleiche lieferten sehr ähnliche Ergebnisse, die den Zusatznutzen einer Behandlung mit Brivaracetam gegenüber der zVT zeigen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und Tabelle 4-232). Die Vorzüge einer Brivaracetam-Behandlung begründen sich bei gleichwertiger Wirksamkeit in dem vorteilhaften Verträglichkeitsprofil und dem dadurch relevant und signifikant verminderten Auftreten von „Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen“, „Diplopie“, „Schwindel“, „Übelkeit“ und „Vertigo“. Hieraus leitet sich insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen ab.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich auf die gesamte, im Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation von Brivaracetam.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung der Epilepsie gültige DGN-Leitlinie herangezogen (DGN, 2012). Des Weiteren wurde auf in der DGN-Leitlinie erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der Epilepsie und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „epilepsy“ und „prevalence“ und „germany“ bzw. „epilepsy“ und „incidence“ und „germany“ im November 2015 durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Abraham, S. & Shaju, M. 2013. Innovations in epilepsy management - an overview. *J Pharm Pharm Sci*, 16, 564-76.
- [2] Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung. 2008. Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008 „Versorgungsmedizinische Grundsätze“. *Anlageband zum Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 57 vom 15. Dezember 2008* [Online]. Verfügbar: [http://www.gesetze-im-internet.de/normengrafiken/bgbl1\\_2008\\_ab/j2412\\_0010.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/normengrafiken/bgbl1_2008_ab/j2412_0010.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [3] Bauer, J., Isojarvi, J. I., Herzog, A. G., et al. 2002. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 73, 121-5.
- [4] Beerhorst, K., van der Kruijs, S. J., Verschuure, P., et al. 2013. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *Journal of the neurological sciences*, 331, 19-25.
- [5] Ben-Menachem, E. 2014. Medical management of refractory epilepsy--practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 55 Suppl 1, 3-8.
- [6] Berg, A. T. 2009. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurologic clinics*, 27, 1003-13.
- [7] Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., et al. 2010a. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51, 676-85.
- [8] Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., et al. 2010b. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Akt Neurol*, 37, 120-130.
- [9] Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., et al. 2013. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 55, 57-66.
- [10] BMG. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_April\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [11] Brodie, M. J., Barry, S. J., Bamagous, G. A., et al. 2012. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78, 1548-54.
- [12] Chung, S., Sperling, M. R., Biton, V., et al. 2010. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 51, 958-67.
- [13] Dennis, G. & Reuber, M. 2008. Epilepsy and fertility. In: PANAYIOTOPOULOS, C. P., CRAWFORD, P. & TOMSON, T. (Hrsg.) *Epilepsy in girls and women, Part 2. Medicinæ - UK*, Oxford
- [14] DESTATIS. 2014. Statistisches Jahrbuch 2014. Band 2 Bevölkerung, Familien, Lebensformen. Verfügbar:

- [www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf)  
[Aufgerufen am 10.08.2015].
- [15] DESTATIS. 2015. Statistisches Jahrbuch 2015. Kapitel 4. Verfügbar: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Gesundheit.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Gesundheit.pdf?__blob=publicationFile) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [16] Deutsche Epilepsievereinigung. 2013. Epilepsie und Schwerbehinderung. Verfügbar: <http://www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2013/09/Epilepsie-und-Schwerbehinderung.pdf> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [17] DGfE. 2013a. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (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. Verfügbar: [http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf](http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [18] DGfE. 2013b. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED). *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie* [Online]. Verfügbar: [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) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [19] DGN. 2012. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: September 2012. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-041.html> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [20] Duncan, S. 2008. Female sexuality and epilepsy. In: PANAYIOTOPOULOS, C. P., CRAWFORD, P. & TOMSON, T. (Hrsg.) *Epilepsy in girls and women, Part 2*. Medicinae - UK, Oxford
- [21] Fachinformation Brivaracetam 2016. Briviact, UCB Pharma GmbH.
- [22] Faught, E., Helmers, S. L., Begley, C. E., et al. 2015. Newer antiepileptic drug use and other factors decreasing hospital encounters. *Epilepsy Behav*, 45, 169-75.
- [23] Faught, R. E., Weiner, J. R., Guerin, A., et al. 2009. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 50, 501-9.
- [24] Fazel, S., Wolf, A., Langstrom, N., et al. 2013. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*, 382, 1646-54.
- [25] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., et al. 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51, 899-908.
- [26] Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., et al. 2005a. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*, 12, 245-53.
- [27] Forsgren, L., Hauser, W. A., Olafsson, E., et al. 2005b. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*, 46 Suppl 11, 18-27.
- [28] Freitag, C. M., May, T. W., Pfäfflin, M., et al. 2001. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 42, 979-85.
- [29] French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., et al. 2004. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of

- the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 62, 1261-73.
- [30] French, J. A. 2007. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 48 Suppl 1, 3-7.
- [31] French, J. A., Costantini, C., Brodsky, A., et al. 2010. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 75, 519-25.
- [32] French, J. A. & Gazzola, D. M. 2013. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19, 643-55.
- [33] Fröscher, Blankenhorn, May, T. W., et al. 2008. *Pharmakotherapie der Epilepsien*, Stuttgart, Schattauer.
- [34] Fröscher, W. & May, T. W. 2012. Schwer behandelbare Epilepsie. Verfügbar: [http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/4371/4371/1158/Schwer-behandelbare-Epilepsien-079-2012.pdf](http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/4371/4371/1158/Schwer-behandelbare-Epilepsien-079-2012.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [35] Garcia, M. E., Garcia-Morales, I. & Gil-Nagel, A. 2015. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res*, 110, 157-65.
- [36] Ghosh, S. & Jehi, L. E. 2014. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 81, 490-8.
- [37] Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al. 2006. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47, 1094-120.
- [38] Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al. 2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54, 551-63.
- [39] Goodridge, D. M. & Shorvon, S. D. 1983. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 287, 645-7.
- [40] Gupta, D. K., Bhoi, S. K., Kalita, J., et al. 2015. Hyponatremia following eslicarbazepine therapy. *Seizure*, 29, 11-4.
- [41] Habermann-Horstmeier, L. 2009a. Epilepsie, Sexualität und Partnerschaft. Verfügbar: <http://www.dgfe.info/home/showdoc.id,393,aid,374.html> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [42] Habermann-Horstmeier, L. 2009b. Schwangerschaft, Geburt, Stillen. Verfügbar: <http://www.dgfe.info/home/showdoc.id,393,aid,371.html> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [43] Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Kurland, L. T. 1993. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34, 453-68.
- [44] Häussler, B., Gothe, H., Gol, D., et al. 2007. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18, 77-84.
- [45] HGC GesundheitsConsult 2015. Abschlussbericht - Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten.
- [46] ILAE 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22, 489-501.

- [47] ILAE 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30, 389-99.
- [48] Johannessen Landmark, C. & Patsalos, P. 2008. Pharmakokinetics of AEDs in pregnancy. In: PANAYIATOPOULOS, C., CRAWFORD, P. & TOMSON, T. (Hrsg.) *Epilepsy in girls and women*. Oxford, UK: Medicinae.
- [49] Johannessen, S. I. & Johannessen Landmark, C. 2010. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*, 8, 254-67.
- [50] 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*.
- [51] Krämer, G. 2012. *Antiepileptika-Interaktionen 2012-2013*, Bad Honnef, Hippocampus Verlag.
- [52] Kwan, P. & Brodie, M. J. 2000. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 9, 464-8.
- [53] Kwan, P. & Sander, J. W. 2004. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75, 1376-81.
- [54] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., et al. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51, 1069-1077.
- [55] Kwan, P., Schachter, S. C. & Brodie, M. J. 2011. Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine*, 365, 919-26.
- [56] Kwan, P., Trinka, E., Van Paesschen, W., et al. 2014. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*, 55, 38-46.
- [57] Lee, S. K. 2014. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*, 4, 39-44.
- [58] May, T. W., Pfafflin, M. & Cramer, J. A. 2001. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav*, 2, 106-114.
- [59] Mintzer, S., Maio, V. & Foley, K. 2014. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy Behav*, 34, 105-8.
- [60] Morrell, M. J. 2002. Epilepsy in women. *American family physician*, 66, 1489-94.
- [61] Mula, M. & Cock, H. R. 2015. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*, 22, 24-30.
- [62] Mumenthaler, M. & Mattle, H. 2008. *Neurologie*, Thieme.
- [63] Neligan, A., Bell, G. S., Johnson, A. L., et al. 2011. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 134, 388-95.
- [64] Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., et al. 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51, 883-90.
- [65] Ngugi, A. K., Kariuki, S. M., Bottomley, C., et al. 2011. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77, 1005-12.
- [66] NICE 2012. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.
- [67] Nicolas, J., Tytgat, D., Matagne, A., et al. 2014. High brain permeability differentiates brivaracetam from levetiracetam and reveals promising potential as acute intervention against prolonged and lifethreatening seizures. *Epilepsy Curr*, 14, 224.

- [68] O'Connor, S. E. & Zupanc, M. L. 2009. Women and epilepsy. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 14, 212-20.
- [69] Panayiotopoulos, C. P. 2007. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, London, Springer-Verlag.
- [70] Pati, S. & Alexopoulos, A. V. 2010. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 77, 457-67.
- [71] Perucca, E., Battino, D. & Tomson, T. 2014. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiology of disease*, 72 Pt B, 217-23.
- [72] Perucca, P. & Gilliam, F. G. 2012. Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet. Neurology*, 11, 792-802.
- [73] Pfäfflin, M. & May, T. 2000. Wie viele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil*, 6, 77-81.
- [74] Pfäfflin, M. 2011. Epidemiologie der Epilepsien. *Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.* [Online]. Verfügbar: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [75] Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Daures, J. P., et al. 2008. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49, 1230-8.
- [76] Reimers, A., Brodtkorb, E. & Sabers, A. 2015. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*, 28, 66-70.
- [77] Ross, J., Stefan, H., Schauble, B., et al. 2010. European survey of the level of satisfaction of patients and physicians in the management of epilepsy in general practice. *Epilepsy Behav*, 19, 36-42.
- [78] Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., et al. 2013. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 55, 47-56.
- [79] Sander, J. W. 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 16, 165-70.
- [80] Sander, J. W. & Bell, G. S. 2004. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75, 349-51.
- [81] Schmidt, D. & Löscher, W. 2005. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*, 46, 858-77.
- [82] Schmidt, D. & Löscher, W. 2009. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr*, 9, 47-52.
- [83] Schmidt, D. & Schachter, S. C. 2014. Drug treatment of epilepsy in adults. *Bmj*, 348, g254.
- [84] Schmitz, B. & Steinhoff, B. J. 2005. *Epilepsien. Taschenatlas spezial.*, Thieme-Verlag Stuttgart.
- [85] Schumacher, J. 2005. Epilepsie: Systematik der Begutachtung. *MED SACH* 101, 6-11.
- [86] SGB IX. 2001. Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Verfügbar: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_9/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_9/gesamt.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [87] Sharma, S. & Jain, P. 2014. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17, 253-8.



- [88] Sommer, B. R. & Fenn, H. H. 2010. Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clinical interventions in aging*, 5, 89-99.
- [89] Sperling, M. R. 2004. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS spectrums*, 9, 98-101, 106-9.
- [90] Stefan, H. & Feuerstein, T. J. 2007. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology & therapeutics*, 113, 165-83.
- [91] Stefan, H., May, T. W., Pfafflin, M., et al. 2014. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta neurologica Scandinavica*, 129, 283-93.
- [92] Svalheim, S., Sveberg, L., Mochol, M., et al. 2015. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*, 28, 12-17.
- [93] Tomson, T. & Battino, D. 2012. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *The Lancet. Neurology*, 11, 803-13.
- [94] Valeta, T. 2008. Impact of epilepsies on woman and related psychosocial issues. In: PANAYIOTOPOULOS, C. P., CRAWFORD, P. & TOMSON, T. (Hrsg.) *Epilepsy in girls and women, Part 2*. Medicinae - UK, Oxford
- [95] Van Paesschen, W., Hirsch, E., Johnson, M., et al. 2013. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia*, 54, 89-97.
- [96] Villanueva, V., Giron, J. M., Martin, J., et al. 2013. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 28, 195-204.
- [97] Werhahn, K. J. 2004. Epilepsie im Alter. Klinische, epidemiologische und pharmakotherapeutische Aspekte. *Zeitschrift für Epileptologie*, 17, 187-198.
- [98] Werhahn, K. J. 2012. [Epilepsy in the elderly]. *Der Nervenarzt*, 83, 201-4.
- [99] WHO. 2003. Adherence to Long-term Therapies - Evidence for action. Verfügbar: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [100] Wiebe, S. 2006. Burden of intractable epilepsy. *Advances in neurology*, 97, 1-4.
- [101] Zaccara, G. & Perucca, E. 2014. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 16, 409-31.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2x/Tag 365x/Jahr	365 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:				
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	1x/Tag 365x/Jahr	365 Tage
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	3x/Tag 1095x/Jahr	365 Tage
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	1-2x/Tag 365–730x/Jahr	365 Tage
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2-3x/Tag 730– 1095x/Jahr	365 Tage
Topiramate	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Valproinsäure <sup>1</sup>	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	1-2x/Tag 365–730x/Jahr	365 Tage
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich	1-2x/Tag 365–730x/Jahr	365 Tage
<sup>1</sup> Stellvertretend für Valproinsäure wurde das Präparat Ergenyl® chrono verwendet <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sowohl Brivaracetam als auch alle Wirkstoffe der zVT werden stets als kontinuierliche Behandlung zur Senkung der Anfallsneigung eingesetzt. Dabei erfordert Eslicarbazepin eine einmal tägliche Gabe; Lamotrigin, Valproinsäure (als Retardtablette) und Zonisamid werden 1-2 mal täglich eingenommen; Brivaracetam, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramate werden 2 mal täglich verabreicht; Pregabalin wird 2-3 mal täglich und Gabapentin 3 mal täglich gegeben (Fachinformation Lacosamid, 2014; Fachinformation Oxcarbazepin,

2014; Fachinformation Topiramate, 2014; Fachinformation Eslicarbazepin, 2015; Fachinformation Gabapentin, 2015; Fachinformation Lamotrigin, 2015; Fachinformation Levetiracetam, 2015; Fachinformation Pregabalin, 2015; Fachinformation Valproinsäure, 2015; Fachinformation Zonisamid, 2015; Fachinformation Brivaracetam, 2016).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
<b>Therapie mit Vergleichswirkstoffen:</b>			
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Topiramate	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe</b>	<b>Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	365	50–200 mg DDD noch nicht bekannt	18,25–73 g
<b>Therapie mit Vergleichswirkstoffen:</b>				
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	365	400–1200 mg DDD: 800 mg	146–438 g
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	365	900–3600 mg DDD: 1800 mg	328,5–1314 g
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	365	200–400 mg DDD: 300 mg	73–146 g
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	365	100–400 mg DDD: 300 mg	36,5–146 g
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	365	1000–3000 mg DDD: 1500 mg	365–1095 g
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	365	600–2400 mg DDD: 1000 mg <sup>1</sup>	219–876 g
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	365	150–600 mg DDD: 300 mg	54,75–219 g
Topiramate	gesamte Zielpopulation	365	200–400 mg DDD: 300 mg	73–146 g
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	365	1000–2100 mg DDD: 1500 mg	365–766,5 g
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	365	300–500 mg DDD: 400 mg	109,5–182,5 g

<sup>1</sup> durch die in Deutschland erhältlichen Wirkstärken nicht darstellbar

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Dosierung und damit der Verbrauch von Antikonvulsiva variiert entsprechend der individuellen Bedürfnisse der Patienten: Während ein Patient mit einer relativ niedrigen täglichen Dosis anfallsfrei ist, kann ein anderer Patient eine erheblich höhere Dosis benötigen. Dementsprechend wird in den jeweiligen Fachinformationen eine Spanne von einer minimalen und einer maximalen therapeutischen Dosis für jeden Wirkstoff angeführt. In der Tabelle 3-5 sind diese Spannen, sowie die im amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen- (ATC-) Index ausgewiesenen täglichen Erhaltungsdosen (DDD) (WidO, 2015) aufgeführt. Da die Spanne aus der minimalen und maximalen Tagesdosis die DDD jeweils einschließt, ist bei der Angabe zum Jahresdurchschnittsverbrauch die Berechnung auf Grundlage der DDD nicht mehr separat ausgewiesen.

Für die Vergleichswirkstoffe gilt üblicherweise, dass zu Beginn der Behandlung oder bei der Umstellung von einem anderen Wirkstoff die patientenindividuelle Tagesdosis durch eine initiale Titration ermittelt werden soll (Tabelle 3-F). Dadurch ergibt sich in den ersten Tagen ein Verbrauch, der unter dem endgültigen Verbrauch liegt. Diese Titrationsphase ist abhängig vom patientenindividuellen Ansprechen auf die Behandlung. Aus diesem Grund kann von einer minimalen Überschätzung des Verbrauchs im ersten Behandlungsjahr ausgegangen werden.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Brivaracetam	646,07 €(168 Filmtabletten 25 mg, N3) 646,07 €(168 Filmtabletten 50 mg, N3) 646,07 €(168 Filmtabletten 100 mg, N3)	609,14 € 609,14 € 609,14 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:		
Eslicarbazepin	612,92 €(800 mg, 90 Tbl., N2)	577,82 €
Gabapentin	67,10 €(FB, 180 Hartkps. 300 mg) 146,13 €(FB, 200 Filmtbl., 600 mg, N3)	60,89 € 133,67 €
Lacosamid	448,08 €(168 Filmtbl., 100 mg, N3) 735,61 €(168 Filmtbl., 200 mg, N3)	422,11 € 693,72 €
Lamotrigin	65,41 €(FB, 200 Tbl., 100 mg, N3) 126,47 €(FB, 200 Tbl., 200 mg, N3)	59,34 € 115,57 €
Levetiracetam	71,88 €(FB, 200 Filmtbl., 500 mg, N3) 104,58 €(FB, 200 Filmtbl., 750 mg, N3)	65,29 € 95,41 €
Oxcarbazepin	91,78 €(200 Filmtbl., 300 mg, N3) 169,03 €(200 Filmtbl., 600 mg, N3)	83,62 € 154,76 €
Pregabalin	64,78 €(100 Hartkps., 75 mg, N3) 134,83 €(100 Hartkps., 300 mg, N3)	58,76 € 123,27 €
Topiramät	147,23 €(FB, 200 Filmtbl., 100 mg, N3) 267,50 €(FB, 200 Filmtbl., 200 mg, N3)	134,68 € 245,44 €
Valproinsäure <sup>1</sup>	44,80 €(FB, 200 Filmtbl., 500 mg, N3) 33,86 €(FB, 200 Filmtbl., 300 mg, N3)	40,36 € 30,28 €
Zonisamid	322,67 €(196 Hartkps., 100 mg)	296,25 €
FB: Festbetrag; Filmtbl.: Filmtabletten; Tbl.: Tabletten; Hartkps.: Hartkapseln <sup>1</sup> stellvertretend für Valproinsäure wurde das Präparat Ergenyl <sup>®</sup> -chrono verwendet (Festbetragsgruppe Valproinsäure, Stufe 1)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 und §130a SGB V zugrunde gelegt. Für Generika, ob mit oder ohne Festbetrag (DIMDI, 2015), wurde generell ein Herstellerrabatt von 10%, für unterlagengeschützte Präparate ein Herstellerrabatt von 7% berücksichtigt. Als Apothekenabschlag wurde 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel eingesetzt.

Es wurden die kostengünstigsten Packungen, entsprechend der kontinuierlichen Behandlung in der Regel Großpackungen (N3), in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der minimalen und maximalen Einzeldosen, ausgewählt. In vielen Fällen unterscheiden sich diese. Deshalb sind, sofern nötig, für diese Wirkstoffe zwei unterschiedliche Packungen angegeben, die jeweils zur Berechnung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs berücksichtigt wurden.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*



Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:				
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	Bestimmung der Natriumwerte im Serum	nicht näher spezifiziert	4
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Topiramate	gesamte Zielpopulation	Gewichtsüberwachung	kontinuierlich	nicht näher spezifiziert
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	einmalig	einmalig im ersten Jahr
		Laborchemische Kontrolluntersuchung 4 Wochen nach Behandlungsbeginn	einmalig	einmalig im ersten Jahr
		Laborchemische Kontrolle	kontinuierlich	7-mal pro Jahr
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	keine	-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Eslicarbazepin:

Als Nebenwirkung tritt bei der Einnahme von Eslicarbazepin eine Hyponatriämie bei ca. 1,2% der Patienten auf. Unter Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt die Fachinformation zu Eslicarbazepin vor: “[...] davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden.“ (Fachinformation Eslicarbazepin, 2015). Es wird davon ausgegangen, dass regelmäßige Blutuntersuchungen einmal pro Quartal vorgenommen werden. In diesem Rahmen wird 4-mal jährlich die Bestimmung der Natriumwerte im Serum veranschlagt.

Topiramate:

Die Fachinformation zu Topiramate empfiehlt eine Gewichtsüberwachung der Patienten (Fachinformation Topiramate, 2014). Diese wird vom Patienten selbst zuhause oder im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen vom behandelnden Arzt durchgeführt. Es entstehen dafür keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV.

Valproinsäure:

Valproinsäure ist nicht angezeigt bei Lebererkrankungen, Leber- oder Pankreasfunktionsstörungen, Porphyrie, Blutgerinnungsstörungen oder Harnstoffzyklusdefekten. Vor Beginn der Behandlung sollte deshalb eine ausführliche Anamnese das Vorliegen dieser Gegenanzeigen ausschließen. Dazu fordert die Fachinformation die Erhebung folgender Laborparameter:

*Blutwerte:*

- Blutbild mit Thrombozyten
- Blutzucker

*Leber- und Pankreaswerte:*

- Bilirubin
- Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)
- Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)
- Lipase
- alkalische Phosphatase
- Alpha-Amylase im Blut

*Gerinnungswerte:*

- Partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time, PTT)
- Fibrinogen
- Faktor VIII und assoziierte Faktoren
- Quick-Wert

*weitere:*

- Gesamteiweiß

Eine laborchemische Verlaufskontrolle der Werte für INR (International Normalized Ratio, Gerinnungsparameter), PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase sollte einmalig 4 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden (Fachinformation Valproinsäure, 2015).

Ebenfalls wird bei Jugendlichen und Erwachsenen im ersten Behandlungshalbjahr eine monatliche Überprüfung (6 mal im ersten Jahr) und danach regelmäßig (angenommen einmal pro Quartal) der Leber- und Pankreasfunktion sowie der Blutgerinnung und des Blutbildes angeraten (Fachinformation Valproinsäure, 2015). Daraus ergeben sich insgesamt 7 laborchemische Untersuchungen dieser Parameter im ersten Behandlungsjahr.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Bestimmung der Natriumkonzentration im Serum (Therapie Eslicarbazepin)	0,25 €
Bestimmung der Blutwerte, Leber- und Pankreasfunktion, Gerinnungsparameter vor Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure)	72,80 €
Laborchemische Verlaufskontrolle 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure)	2,50 €
Laborchemische Verlaufskontrolle monatlich im ersten Halbjahr, danach einmal im Quartal (Therapie Valproinsäure)	5,15 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-8 beschriebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen setzen sich aus folgenden Einzelpositionen zusammen:

Tabelle 3-M: Einzelpositionen Bestimmung der Natriumkonzentration im Serum (Therapie Eslicarbazepin)

<b>Leistung</b>	<b>EBM-Ziffer</b>	<b>Kosten in Euro</b>
Natrium	32083	0,25

Tabelle 3-N: Einzelpositionen Bestimmung der Blutwerte, Leber- und Pankreasfunktion, Gerinnungsparameter vor Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure)

<b>Leistung</b>	<b>EBM-Ziffer</b>	<b>Kosten in Euro</b>
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	32122	1,10
Blutzucker	32025	1,60
Bilirubin direkt	32059	0,40
GOT (SGOT)	32069	0,25
GPT (SGPT)	32070	0,25
Gamma-GT	32071	0,25
Lipase	32073	0,40
Alkalische Phosphatase	32068	0,25
Alpha-Amylase im Blut	32072	0,40
PTT	32112	0,60
Fibrinogenbestimmung	32116	0,75
Faktor VIII	32216	24,30
Von Willebrand-Faktor	32227	20,70
Ristocetin-Cofaktor-Aktivität	32227	20,70
Quick-Wert Plasma	32113	0,60
Gesamteiweiss	32056	0,25
	<b>gesamt:</b>	<b>72,80</b>

Tabelle 3-O: Einzelpositionen Laborchemische Verlaufskontrolle 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Therapie Valproinsäure)

<b>Leistung</b>	<b>EBM-Ziffer</b>	<b>Kosten in Euro</b>
Bilirubin direkt	32059	0,40
GOT (SGOT)	32069	0,25
GPT (SGPT)	32070	0,25
Alpha-Amylase im Blut	32072	0,40
PTT	32112	0,60
Quick-Wert Plasma	32113	0,60
	<b>gesamt:</b>	<b>2,50</b>

Tabelle 3-P: Einzelpositionen Laborchemische Verlaufskontrolle monatlich im ersten Halbjahr, danach einmal pro Quartal (Therapie Valproinsäure)

<b>Leistung</b>	<b>EBM-Ziffer</b>	<b>Kosten in Euro</b>
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	32122	1,10
Blutzucker	32025	1,60
Bilirubin direkt	32059	0,40
GOT (SGOT)	32069	0,25
GPT (SGPT)	32070	0,25
Gamma-GT	32071	0,25
Lipase	32073	0,40
Alkalische Phosphatase	32068	0,25
Alpha-Amylase im Blut	32072	0,40
Gesamteiweiss	32056	0,25
	<b>gesamt:</b>	<b>5,15</b>

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro*
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:				
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	Bestimmung der Natriumwerte im Serum	1,00	63.710–147.752
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Topiramat	gesamte Zielpopulation	Gewichtsüberwachung	-	-
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und laborchemische Verlaufskontrollen	111,35	7.094.109 - 16.452.185,
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-

\* gerundet auf volle Euro

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	2.646,86	168.631.451 - 391.078.859
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:			
Eslicarbazepin	gesamte Zielpopulation	1172,69-3516,07	74.712.080 - 519.506.375
Gabapentin	gesamte Zielpopulation	370,42-1463,70	23.599.458 - 216.264.602
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	1834,17-3014,38	116.854.971 - 445.380.674
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	108,29-421,82	6.899.156 - 62.324.749
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	238,32-696,47	15.183.367 - 102.904.835
Oxcarbazepin	gesamte Zielpopulation	305,21-1129,75	19.444.929 - 166.922.822
Pregabalin	gesamte Zielpopulation	428,91-899,83	27.325.856 - 132.951.682
Topiramate	gesamte Zielpopulation	491,60-895,86	31.319.836 - 132.365.107
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	258,65-498,19	16.478.592 - 73.608.569
Zonisamid	gesamte Zielpopulation	1655,06-2758,43	105.443.873 - 407.563.549
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Brivaracetam:

Die Arzneimittelkosten zu Lasten der GKV betragen 609,14 €/Packung mit 168 Tabletten (N3), ungeachtet der jeweiligen Wirkstärke von 25, 50, oder 100 mg. Es werden pro Tag jeweils zwei Tabletten benötigt. Daraus ergeben sich dosisunabhängige, fixe

Arzneimittelkosten von 7,25 €/Tag oder 2.646,86 €/Jahr (gerundet). Es entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Ausgehend von einer Zielpopulation von 63.710 Patienten resultiert dies in Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt 168.631.451 €. Wird die obere Grenze der Zielpopulation von 147.752 Patienten zur Berechnung veranschlagt ergeben sich Kosten von 391.078.859 €pro Jahr.

Basierend auf einer DDD von voraussichtlich 100 mg entstehen für die GKV Tagestherapiekosten in Höhe von 7,25 €pro Patient.

Berechnung der Jahrestherapiekosten der Vergleichswirkstoffe, beispielhaft für die Behandlung mit Eslicarbazepin:

Die Arzneimittelkosten zu Lasten der GKV betragen 577,82 €/Packung mit 90 Tabletten zu je 800 mg. Es werden pro Tag eine halbe bis eineinhalb Tabletten (400–1200 mg) benötigt. Daraus ergeben sich Arzneimittelkosten von 3,21 bis 9,63 €/Tag oder 1171,69 bis 3515,07 €/Jahr. Einschließlich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 1 €/Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 1172,69 und 3516,07 €/Patient und Jahr.

Ausgehend von einer Zielpopulation von 63.710 Patienten resultiert dies im Minimalfall (400 mg/Tag) in Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt 74.712.080 €. Wird die obere Grenze der Zielpopulation von 147.752 Patienten und eine tägliche Dosis von 1200 mg zur Berechnung veranschlagt ergeben sich Kosten von 519.506.375 €pro Jahr.

Basierend auf einer DDD von 800 mg entstehen für die GKV Tagestherapiekosten in Höhe von 6,42 €pro Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Behandlung mit Antikonvulsiva erfolgt weit überwiegend ambulant unter der Betreuung von Hausärzten und niedergelassenen Neurologen, bei Kindern und Jugendlichen auch Kinderärzten.



Brivaracetam senkt die Anfallsfrequenz effektiv und hat ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil. Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten mit Epilepsie ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor. In den klinischen Studien des Entwicklungsprogramms sind unter Brivaracetam nur eine geringe Anzahl Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert worden, die sich in ihrer relativen Häufigkeit nicht signifikant von den Abbrüchen unter Placebo unterscheiden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und Tabelle 4-28).

Brivaracetam ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der weiteren Bestandteile des Fertigarzneimittels. Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam bei Schwangeren und Stillenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich.

Dem behandelnden Arzt stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung, die über eine mit Brivaracetam vergleichbare Indikation verfügen (Abschnitt 3.1). Erfahrungsgemäß werden im Therapieverlauf zunächst Präparate verordnet, für die schon seit längerer Zeit eine Marktzulassung besteht und bei denen die behandelnden Ärzte auf eine umfangreiche Erfahrung in der Abschätzung der therapeutischen Dosis und des Nebenwirkungsprofils zurückgreifen können. Berechnungen des Arzneimittel-Atlas 2014 stützen diese Annahme, indem für die Teilindikationsgruppe der „anderen Antiepileptika“ (ATC-N03AX) ein Verbrauchsanteil von 87,2% für die Wirkstoffe Lamotrigin und Levetiracetam angegeben wird (Häussler et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Analyse der HRI-Forschungsdatenbank gefunden (HGC GesundheitsConsult, 2015).

Neu zugelassene Antikonvulsiva hingegen „werden in der Regel zunächst ausschließlich bei resistenten Epilepsiepatienten und von Experten in Epilepsiezentren oder Schwerpunktpraxen verordnet. Das gilt auch, wenn sich die Zulassung grundsätzlich auf ein breiteres Anwendungsgebiet erstreckt.“ (DGfE, 2013).

Um zusätzlich Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zum Ordnungsverhalten neuer Antikonvulsiva zu erhalten, wird zurzeit mit einem externen Institut eine Studie auf Basis von anonymisierten Krankenkassen-Routinedaten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden für 2016 erwartet.

Auch auf Basis UCB-interner Erfahrungen aus der Lacosamid-Markteinführung (2008) in Deutschland wird ein umsichtiger Einsatz neuer Therapieprinzipien durch die verordnenden Ärzte gesehen, der primär darauf zielt, erste eigene Erfahrungen mit der neuen Substanz zu generieren. So weist der Arzneiverordnungs-Report für Lacosamid ein Volumen von 5,848 Millionen verordneten Tagesdosen aus (Verordnungsdaten 2014). Bei 365 Therapietagen pro Jahr entspräche dies 16.022 therapierten Lacosamid-Patienten. Nimmt man eine konservative mittlere Therapiedauer von 200 Tagen pro Jahr an, so wurden im sechsten Jahr nach Einführung 29.240 Patienten mit dieser Substanz therapiert (Schwabe und Paffrath, 2015a; Schwabe und Paffrath, 2015b).

Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Anzahl von Patienten, die mit Brivaracetam behandelt wird, weitaus kleiner als die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Zielpopulation ist. Die Erwartungen für Brivaracetam gehen von deutlich unter 10.000 behandelten Patienten in den ersten 12 Monaten nach Zulassung des Präparates in Deutschland aus.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbruchsraten und Patientenpräferenzen ist keine bedeutsame Verringerung des Versorgungsanteils durch Brivaracetam und damit der Kosten zu erwarten.

Aus den oben dargelegten Gründen stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine deutliche Überschätzung der tatsächlich durch Brivaracetam entstehenden Kosten dar.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapien mit Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Zusätzlich wurden zur Berechnung des Verbrauchs die Angaben zur DDD im ATC-Index des DIMDI betrachtet (WidO, 2015). Da die Spanne aus minimaler und maximaler täglicher Erhaltungsdosis in der Fachinformation die DDD immer einschloss, wurden die auf der DDD beruhenden Verbrauchs- und Kostenzahlen nicht mehr gesondert ausgewiesen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden der Lauer-Taxe entnommen. Festbetragspreise wurden über die Festbetragsliste ermittelt (DIMDI, 2015).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] DGfE. 2013. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED). *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie* [Online]. Verfügbar: [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) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [2] DIMDI. 2015. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2015/juli/07-01/festbetrage-20150701.pdf> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [3] Fachinformation Brivaracetam 2016. Briviact, UCB Pharma GmbH.
- [4] Fachinformation Eslicarbazepin. 2015. Zebinix® 800 mg Tabletten Bial. Stand: Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [5] Fachinformation Gabapentin. 2015. Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln, Pfizer Pharma GmbH. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [6] Fachinformation Lacosamid. 2014. Vimpat® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten, UCB Pharma GmbH. Stand: Oktober 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [7] Fachinformation Lamotrigin. 2015. Lamictal®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Stand: Juli 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [8] Fachinformation Levetiracetam. 2015. Keppra® 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten, UCB Pharma GmbH. Stand: August 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [9] Fachinformation Oxcarbazepin. 2014. Trileptal® Filmtabletten, Novartis Pharma GmbH. Stand: August 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [10] Fachinformation Pregabalin. 2015. Lyrica® Hartkapseln, Pfizer Pharma GmbH. Stand: März 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].

- [11] Fachinformation Topiramate. 2014. Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten, Janssen-Cilag GmbH. Stand: Oktober 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [12] Fachinformation Valproinsäure. 2015. Ergenyl® chrono 300 mg/500 mg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stand: März 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [13] Fachinformation Zonisamid. 2015. Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln, Eisai Limited. Stand: August 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [14] Häussler, B., Höer, A. & Hempel, E. 2014. *Arzneimittel-Atlas 2014 - Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*, Berlin Heidelberg, Springer.
- [15] HGC GesundheitsConsult 2015. Abschlussbericht - Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten.
- [16] Schwabe, U. & Paffrath, D. 2015a. Arzneiverordnungsreport 2015 - Führende Arzneimittel 2014 nach Verordnungen - Tabelle 47.11, S. 1215. Springer.
- [17] Schwabe, U. & Paffrath, D. 2015b. Arzneiverordnungsreport 2015 - Abschnitt 12.2 Neuere Antiepileptika - Tabelle 12.3 Verordnungen neuerer Antiepileptika 2014, S. 444. Springer.
- [18] WidO. 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Verfügbar: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) [Aufgerufen am 03.02.2016].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten keine besonderen Anforderungen an die 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, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, angewendet werden.

Die Fachinformationen zu Brivaracetam machen folgende Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Fachinformation Brivaracetam, 2016):

„Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation].“

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher

Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen - eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosierungsbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

#### *Vergessene Dosen*

Wenn Patienten eine Dosis oder mehrere Dosen vergessen haben, wird empfohlen, dass sie - sobald es ihnen wieder einfällt - eine Einzeldosis einnehmen und die darauf folgende Dosis zur gewohnten Zeit abends oder morgens einnehmen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Brivaracetam-Konzentration im Plasma unter den wirksamen Spiegel fällt und dass Durchbruchanfälle auftreten.

#### *Beendigung der Therapie*

Falls Brivaracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer wöchentlichen Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag sollte erwogen werden. Eine maximale Tagesdosis von 150 mg aufgeteilt auf zwei Dosen wird bei allen Stadien von Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 [der Fachinformation]).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 [der Fachinformation] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen als Ganzes zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]).

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann kurz vor der Einnahme in Wasser oder Saft verdünnt und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]). Brivaracetam Lösung zum Einnehmen kann mit einer nasogastralen Sonde oder einer PEG-Sonde verabreicht werden.

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).

#### Sonstige Bestandteile

### *Lactose-Intoleranz*

Brivaracetam Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Natriumgehalt*

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### *Fructose-Intoleranz*

Die Lösung zum Einnehmen enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Sonstiger Bestandteil, der eine Intoleranz auslösen kann*

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218), das Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

### ***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

#### *Gleichzeitige Behandlung mit Levetiracetam*

In klinischen Studien wurde, obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Levetiracetam erhielten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).

#### *Wechselwirkung mit Alkohol*

In einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungsstudie zwischen einer Einzeldosis Brivaracetam 200 mg und einer Dauerinfusion von Ethanol 0,6 g/l bei gesunden Probanden trat keine pharmakokinetische Wechselwirkung auf, aber Brivaracetam verdoppelte in etwa die Wirkung von Alkohol auf Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Die gleichzeitige Einnahme von Brivaracetam und Alkohol wird nicht empfohlen.



## ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

### Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Brivaracetam

*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse. Ein zweiter Abbauweg schließt eine Hydroxylierung ein, die über CYP2C19 vermittelt wird (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]).

Brivaracetam-Plasmakonzentrationen können ansteigen, wenn Brivaracetam gleichzeitig mit starken CYP2C19-Hemmern (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin) angewendet wird. Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP2C19-vermittelten Wechselwirkung wird jedoch als gering betrachtet.

#### Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Enzyminduktor Rifampicin (600 mg/Tag über 5 Tage) reduzierte bei gesunden Probanden die Brivaracetam-AUC (= area under the plasma concentration curve) um 45 %. Wenn Patienten eine Behandlung mit Rifampicin beginnen oder beenden, sollte der behandelnde Arzt eine Anpassung der Brivaracetam-Dosis in Erwägung ziehen.

#### Antiepileptika mit starker Enzyminduktion

Wenn Brivaracetam gleichzeitig mit stark enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) angewendet wird, sinkt die Brivaracetam-Plasmakonzentration. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (Tabelle 3-D).

#### Anderer Enzyminduktoren

Anderer starke Enzyminduktoren (z.B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können ebenfalls die systemische Brivaracetam-Konzentration reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Johanniskraut mit Vorsicht begonnen bzw. beendet werden.

### Wirkungen von Brivaracetam auf andere Arzneimittel

Die Anwendung von 50 bzw. 150 mg Brivaracetam/Tag beeinflusste nicht die AUC von Midazolam (metabolisiert über CYP3A4). Das Risiko einer klinisch bedeutsamen CYP3A4-vermittelten Wechselwirkung wird als gering betrachtet.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Brivaracetam die CYP450-Isoformen außer CYP2C19 nicht oder kaum hemmte. Brivaracetam kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Diazepam), erhöhen. Bei *in vitro*-Untersuchungen induzierte Brivaracetam nicht CYP1A1/2, aber CYP3A4 und CYP2B6. *In vivo* wurde keine Induktion von CYP3A4 gefunden (siehe zuvor Midazolam). Eine Induktion von CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht. Brivaracetam kann die

Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Efavirenz), erniedrigen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zur Bestimmung der möglichen Hemmwirkungen auf Transporter ließen den Schluss zu, dass es keine klinisch relevanten Wirkungen gab, außer für OAT3. *In vitro* hemmt Brivaracetam OAT3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration, die 42fach höher als die  $C_{\max}$  der klinisch höchsten Dosis ist. Brivaracetam 200 mg/Tag kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen.

### Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antiepileptika wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2-3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der placebokontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien (für die Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Topiramid) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 3-D zusammengefasst (eine Zunahme wird dargestellt mit „↑“, eine Abnahme wird dargestellt mit „↓“, der Bereich unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve wird dargestellt als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration wird dargestellt als  $C_{\max}$ ).

### Carbamazepin

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrolase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepinepoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin - führt. In kontrollierten Studien stieg die Carbamazepinepoxid-Konzentration im Plasma bei geringer Schwankungsbreite im Mittel um 37 %, 62 % und 98 % mit Brivaracetam-Dosen von jeweils 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag. Es wurden keine sicherheitsrelevanten Risiken beobachtet. Ein additiver Effekt von Brivaracetam und Valproat auf die AUC von Carbamazepinepoxid lag nicht vor.

### Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brivaracetam (100 mg/Tag) und einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer der beiden Substanzen. Wurde Brivaracetam gleichzeitig in einer Dosis von 400 mg/Tag (zweifache empfohlene maximale Tagesdosis) mit einem oralen Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) eingenommen, wurde eine Reduzierung der AUC-Werte von Östrogen und Gestagen von 27 % bzw. 23 % ohne einen Einfluss auf die Ovulationshemmung beobachtet. Allgemein wurde keine Veränderung im zeitlichen Verlauf der Konzentrationsprofile der endogenen Marker Estradiol, Progesteron, LH (luteinisierendes Hormon), FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) beobachtet.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigem Alter

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft).

Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Brivaracetam erneut sorgfältig abgewogen werden.

### Schwangerschaft

#### *Risiko in Bezug auf Epilepsie und Antiepiletika im Allgemeinen*

Für alle Antiepileptika wurde gezeigt, dass bei behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen bei Kindern zwei bis drei Mal höher ist als die entsprechende Zahl von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Gruppe wurde unter Polytherapie ein Anstieg an Missbildungen festgestellt, es ist jedoch nicht geklärt, in welchem Ausmaß die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Das Absetzen einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, die schädlich für die Mutter und das Ungeborene sein könnte.

#### *Risiko in Bezug auf Brivaracetam*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brivaracetam bei Schwangeren vor. Es liegen keine Erfahrungen zum Plazentatransfer beim Menschen vor, aber es wurde bei Ratten gezeigt, dass Brivaracetam die Plazenta leicht durchdringt (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]).

Brivaracetam wurde als Zusatzbehandlung in klinischen Studien eingesetzt und bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin führte es zu einer dosisabhängigen Zunahme des aktiven Metaboliten Carbamazepinepoxid (siehe Abschnitt 4.5 [der Fachinformation]). Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die klinische Signifikanz dieser Wirkung auf die Schwangerschaft zu bestimmen.

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).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brivaracetam beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Brivaracetam in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden,

ob das Stillen zu unterbrechen oder ob die Behandlung mit Brivaracetam zu beenden ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Brivaracetam und Carbamazepin kann sich der Gehalt an Carbamazepinoxid, der in die Muttermilch abgegeben wird, erhöhen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die klinische Signifikanz zu bestimmen.

### Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Brivaracetam auf die Fertilität vor. Bei Ratten gab es unter Brivaracetam keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Brivaracetam hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit können bei manchen Patienten Somnolenz, Schwindel und andere Symptome des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten. Daher ist Patienten zu raten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder möglicherweise gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie mit den Wirkungen von Brivaracetam auf ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten durchzuführen, vertraut sind.

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt haben in allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit Epilepsie 2.388 Probanden Brivaracetam erhalten, von denen 1.740  $\geq$  6 Monate, 1.363  $\geq$  12 Monate, 923  $\geq$  24 Monate und 569  $\geq$  60 Monate (5 Jahre lang) behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $> 10\%$ ) unter Brivaracetam-Behandlung waren: Somnolenz (14,3 %) und Schwindel (11 %). Diese waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt. Mit steigender Dosis wurden Somnolenz und Fatigue (8,2 %) mit höherer Inzidenz berichtet. Die Art der in den ersten 7 Behandlungstagen gemeldeten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen, die für die gesamte Behandlungsdauer berichtet wurden.

Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,5 %, 3,4 % und 4,0 % bei Patienten, die Brivaracetam randomisiert in der Dosis 50 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag erhielten und 1,7 % bei den Patienten, denen Placebo randomisiert zugewiesen worden waren.

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Brivaracetam-Therapie führten, waren Schwindel (0,8 %) und Konvulsion (0,8 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle 3-Q sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der gesamten Sicherheitsdatenbank zu klinischen Studien mit Brivaracetam festgestellt wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-Q: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen aus klinischen Studien</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, Insomnie, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken, psychotische Störungen, Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Somnolenz
	Häufig	Konvulsion, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue

### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Neutropenie wurde bei 0,5 % (6/1.099) der Brivaracetam-Patienten und 0 % (0/459) der Placebopatienten beobachtet. Vier dieser Patienten hatten eine verringerte Anzahl an Neutrophilen bei Baseline. Eine weitere Verringerung der Neutrophilen-Anzahl wurde nach Beginn der Brivaracetam-Behandlung festgestellt. Keiner der sechs Fälle von Neutropenie war ein schwerer Fall, der eine spezielle Behandlung erforderte oder zu einer Beendigung der Behandlung mit Brivaracetam führte und keiner hatte assoziierte Infektionen.

Suizidgedanken wurden bei 0,3 % (3/1.099) der Brivaracetam-Patienten und bei 0,7 % (3/459) der Placebopatienten beobachtet. In klinischen Kurzzeit-Studien mit Brivaracetam bei Epilepsiepatienten gab es keine Fälle von vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen, in offenen Erweiterungsstudien wurden jedoch solche Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

#### *Offene Erweiterungsstudien*

Bei Patienten, die bis zu 8 Jahre in den offenen Erweiterungsstudien nachbeobachtet wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem, das in placebokontrollierten Kurzzeit-Studien beobachtet wurde.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren ist begrenzt. Insgesamt 152 Kinder (im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahre) wurden mit Brivaracetam in einer Pharmakokinetik-Studie und einer anschließenden Nachbeobachtungsstudie untersucht. Von den begrenzt verfügbaren Daten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfer als ursächlich zum Arzneimittel erachtet wurden, Somnolenz (10 %), verminderter Appetit (8 %), Fatigue (5 %) und Gewichtsabnahme (5 %). Das Sicherheitsprofil scheint dem bekannten Profil Erwachsener zu entsprechen. Es liegen keine Daten zur Entwicklung des Nervensystems vor. Derzeit liegen keine klinischen Daten zu Neugeborenen vor.

#### Ältere Probanden

Von den 130 älteren Probanden, die am Phase-2/3-Entwicklungsprogramm zu Brivaracetam teilnahmen (44 mit Epilepsie), waren 100 im Alter von 65-74 Jahren und 30 im Alter von 75-84 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entspricht offenbar dem von jüngeren Erwachsenen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

## Überdosierung

### Symptome

Die klinischen Erfahrungen mit einer Brivaracetam-Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Somnolenz und Schwindel wurden bei einem gesunden Probanden gemeldet, der eine Einzeldosis von 1.400 mg Brivaracetam eingenommen hatte.

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Brivaracetam-Überdosis. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen umfassen. Brivaracetam wird zu weniger als 10 % mit dem Urin ausgeschieden, von einer Hämodialyse kann daher keine signifikante Verbesserung der Brivaracetam-Clearance erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]).

## Pharmakokinetische Eigenschaften

Brivaracetam Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Lösung zur intravenösen Injektion weisen dieselbe AUC auf, während die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung etwas höher ist. Die Pharmakokinetik von Brivaracetam ist linear und zeitunabhängig, mit einer niedrigen intra- und interindividuellen Variabilität, außerdem ist die Resorption vollständig, die Proteinbindung sehr niedrig, die Ausscheidung über die Nieren erfolgt nach ausgiebiger Biotransformation, und es hat pharmakologisch nicht aktive Metaboliten.

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Brivaracetam rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %. Der  $t_{\max}$  für Tabletten, die ohne Nahrung eingenommen werden, beträgt im Median 1 Stunde ( $t_{\max}$ -Bereich liegt bei 0,25 bis 3 Std.). Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamte die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Std.) und reduzierte die maximale Plasmakonzentration (37 % niedriger) von Brivaracetam, während das Ausmaß der Resorption unverändert blieb.

### Verteilung

Brivaracetam wird schwach ( $\leq 20$  %) an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 l/kg; dieser Wert kommt dem des gesamten Körperwasser recht nahe. Aufgrund seiner Lipophilie (Log P) verfügt Brivaracetam über eine hohe Membranpermeabilität.

### Biotransformation

Brivaracetam wird primär über Hydrolyse des Amid-Anteils metabolisiert, wodurch die entsprechende Carbonsäure gebildet wird (etwa 60 % der Eliminierung), und sekundär über Hydroxylierung der Propylseitenkette (etwa 30 % der Eliminierung). Die Hydrolyse des

Amid-Anteils, die zum Carbonsäure-Metaboliten führt (34 % der Dosis im Urin), wird durch hepatische und extrahepatische Amidase unterstützt. *In vitro* wird die Hydroxylierung von Brivaracetam primär über CYP2C19 vermittelt. Beide Metaboliten werden weiter zu der gleichen hydroxylierten Säure abgebaut. *In vivo* ist die Bildung des Hydroxy-Metaboliten bei menschlichen Probanden mit nicht-funktionalen Mutationen von CYP2C19 um das 10-fache verringert, während Brivaracetam selbst um 22 % oder 42 % bei Menschen mit einem oder beiden mutierten Allelen erhöht ist. Die drei Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv.

### Elimination

Brivaracetam wird hauptsächlich über Verstoffwechslung und Ausscheidung mit dem Urin eliminiert. Mehr als 95 % der Dosis, einschließlich Metaboliten, werden innerhalb von 72 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % wird über den Stuhl und weniger als 10 % Brivaracetam werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit im Plasma ( $t_{1/2}$ ) beträgt etwa 9 Stunden. Die gesamte Plasmaclearance bei Patienten wurde auf 3,6 l/Std. geschätzt.

### Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich von 10 mg bis mindestens 600 mg proportional zur Dosis.

### Arzneimittelwechselwirkungen

Brivaracetam wird über mehrere Stoffwechselwege abgebaut, einschließlich renaler Exkretion, CYP-unabhängige Hydrolyse und CYP-vermittelte Oxidation. *In vitro* ist Brivaracetam kein Substrat des humanen P-Glycoproteins (P-gp), der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der Organischen Anionen-Transporter-Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3.

*In vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 und 3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte.

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 oder die Transporter P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OCT1 in klinisch relevanten Konzentrationen. *In vitro* induzierte Brivaracetam nicht CYP1A2.

### Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

In einer Studie bei älteren Probanden (im Alter von 65 bis 79 Jahre; Kreatinin-Clearance 53 bis 98 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>), die Brivaracetam 400 mg/Tag auf zwei Gaben pro Tag verteilt erhielten, betrug die Halbwertszeit von Brivaracetam im Plasma 7,9 Stunden bzw. 9,3 Stunden in den Altersgruppen 65 bis 75 bzw. >75 Jahre. Die Steady-State-Plasmaclearance



von Brivaracetam (0,76 ml/Min./kg) war mit den Werten von gesunden jungen männlichen Probanden vergleichbar (0,83 ml/Min./kg) (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Studie bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup> und nicht dialysepflichtig) ergab, dass der AUC-Wert von Brivaracetam im Plasma im Vergleich zu gesunden Probanden mäßig erhöht war (+ 21 %), während die AUC-Werte der Säure-, Hydroxy- und Hydroxysäure-Metaboliten um das 3-, 4- bzw. 21-fache erhöht waren. Die renale Clearance dieser nicht-aktiven Metaboliten war um das 10-fache reduziert. Der Hydroxysäure-Metabolit führte in den nicht-klinischen Studien zu keinen Sicherheitsbedenken. Brivaracetam wurde nicht bei Hämodialyse-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer pharmakokinetischen Studie bei Probanden mit Leberzirrhose (Child-Pugh Grad A, B und C) wurden vergleichbare Zunahmen der Konzentration von Brivaracetam unabhängig vom Schweregrad der Krankheit (50 %, 57 % und 59 %) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen gezeigt (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer pharmakokinetischen Studie bei 99 Probanden im Alter von 1 Monat bis < 16 Jahren unter Behandlung mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis verhielten. Aus Populations-Pharmakokinetik-Modellen geht hervor, dass die Dosis 2,0 mg/kg zweimal täglich dieselbe durchschnittliche Steady-State-Konzentration im Plasma ergibt wie bei Erwachsenen, die 100 mg zweimal täglich erhalten.

#### *Körpergewicht*

Eine Reduzierung der Steady-State-Plasmakonzentration um 40 % wurde über einen Körpergewichtsbereich von 46 kg bis 115 kg geschätzt. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevanter Unterschied betrachtet.

#### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Pharmakokinetik von Brivaracetam wurde in einem Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Epilepsie-Patienten nicht signifikant durch die ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier,

Asiaten) beeinflusst. Die Zahl der Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund war begrenzt.

#### *Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge*

Der EC50 (Brivaracetam-Konzentration im Plasma, die 50 % des maximalen Effekts entspricht) wurde auf 0,57 mg/l geschätzt. Diese Plasmakonzentration liegt leicht über der medianen Konzentration, die nach Brivaracetam-Dosen von 50 mg/Tag erreicht wird. Eine weitere Anfallsreduktion wird durch eine Dosiserhöhung auf 100 mg/Tag erzielt und erreicht ein Plateau bei 200 mg/Tag.

#### **Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Sicherheitspharmakologie waren die deutlichsten Wirkungen ZNS-bezogen (vor allem vorübergehende ZNS-Depression und reduzierte spontane Bewegungsaktivität), die bei einem Vielfachen (mehr als dem 50fachen) der pharmakologisch aktiven Dosis von 2 mg/kg Brivaracetam lagen. Lern- und Gedächtnisfunktion wurden von Brivaracetam nicht beeinträchtigt.

Ergebnisse, die nicht in klinischen Studien, aber in „Repeat-Dose“-Toxizitätsstudien an Hunden mit ähnlicher Exposition wie der klinischen Plasma-AUC beobachtet wurden, waren hepatotoxische Effekte (vor allem Porphyrie). Jedoch lassen die toxikologischen Daten, die bei Brivaracetam und einer strukturverwandten Substanz gesammelt wurden, darauf schließen, dass die Leberveränderungen beim Hund über Mechanismen zustande kommen, die für den Menschen nicht relevant sind. Keine unerwünschten Leberveränderungen wurden bei Ratten und Affen nach Langzeitanwendung von Brivaracetam (5- bis 42fach über der klinischen Exposition (AUC)) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer  $C_{\max}$  64fach über der klinischen  $C_{\max}$  auf, die mit der Zeit weniger erkennbar waren.

In Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen auf kein onkogenes Potenzial hin. Hingegen zeigten die Ergebnisse bei Mäusen einen Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen, die als nicht-genotoxisch in der Wirkung bewertet wurde und die mit einer Phenobarbiton-ähnlichen Leberenzyminduktion, einem bekannten nagetierspezifischen Phänomen, zusammenhängt.

Brivaracetam beeinträchtigte weder die männliche noch die weibliche Fertilität und zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen ein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde in einer für die Mutter toxischen Brivaracetam-Dosis (8fache über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis) Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten passierte Brivaracetam leicht die Plazenta und ging in die Muttermilch von säugenden Ratten in vergleichbaren maternalen Plasmakonzentrationen über.

Brivaracetam zeigte bei Ratten keinen Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial.

#### *Untersuchungen an Jungtieren*

Bei jungen Ratten führte Brivaracetam in der 6- bis 15fachen über der klinischen Exposition (AUC) liegenden maximal empfohlenen Dosis zu Entwicklungsstörungen (d.h. Mortalität, klinische Zeichen, reduziertes Körpergewicht und geringeres Gehirngewicht). Nebenwirkungen auf die ZNS-Funktion oder die Ergebnisse neuropathologischer und hirnhistopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6fachen über der klinischen Exposition (AUC) mit denen bei erwachsenen Tieren vergleichbar. In keiner dieser Untersuchungen traten unerwünschte Wirkungen auf die normalen Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte auf.

#### **Dauer der Haltbarkeit**

Tabletten: 3 Jahre

Lösung zum Einnehmen: 3 Jahre, nach Anbruch 5 Monate

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes (verdünntes oder unverdünntes) Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Patientengruppen mit abweichendem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EPAR zu Brivaracetam (EMA, 2015) benennt als Bedingung der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

- das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Patientengruppen mit abweichendem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Annex IV liegt nicht vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Patientengruppen mit abweichendem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen*

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Riskmanagementplan zu Brivaracetam (UCB Pharma S.A., 2015) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-R: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans, Version 6, Part V (Tabelle 3-1)

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Suizidalität (als Klassenlabel antikonvulsiver Wirkstoffe)	<p>Verschreibungspflicht</p> <p>Verpackung: Brivaracetam Tablettenpackungen enthalten individuell verpackte Dosisseinheiten, die eine sequentielle Entnahme aus der Verpackung erfordern. Dies trägt zur Verhinderung der Umsetzung suizidaler Gedanken bei.</p> <p>Die intravenöse Darreichungsform wird in Durchstechflaschen mit einem Inhalt von 50 mg Brivaracetam abgegeben. Die Anwendung wird nicht vom Patienten, sondern von einem Arzt oder einer Pflegefachkraft vorgenommen.</p> <p>Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wird in Flaschen zu 300 ml in einer Konzentration von 10 mg/ml abgegeben. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 3 g Brivaracetam, sollte der gesamte Inhalt einer Flasche eingenommen werden. Obwohl mit Geschmacksstoffen versetzt, besitzt die Lösung durch den bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffs keinen angenehmen Geschmack.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>	keine
Aggressives Verhalten	<p>Verschreibungspflicht</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>	keine
Neutropenie	<p>Verschreibungspflicht</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>	keine
Verstärkung der Anfallsneigung (als antikonvulsive Medikation)	Verschreibungspflicht	keine
Missbrauchspotenzial (als Medikation mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem)	Verschreibungspflicht	keine
Off-label-Anwendung bei	Verschreibungspflicht	keine

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
nicht zugelassenen Epilepsieindikationen (einschließlich Frühgeborenen bis Kinder <16 Jahren)	Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	
Daten zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Verschreibungspflicht Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit	keine
Daten zur Anwendung bei Patienten mit einer Vorschädigung der Leber	Verschreibungspflicht Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	keine
Daten zur Anwendung bei Patienten mit einer bestehenden schweren Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht ( <i>Endstage renal impairment</i> )	Verschreibungspflicht Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	keine
Daten zur Anwendung bei älteren Patienten	Verschreibungspflicht Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	keine
Klinische Ergebnisse nach Überdosierung	Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.9 Überdosierung	keine
Langzeit-Arzneimittelsicherheit	Verschreibungspflicht Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	keine

Quelle: (UCB Pharma S.A., 2015)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Patientengruppen mit abweichendem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Über die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Angaben hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine Patientengruppen mit abweichendem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Inhalten der aktuellen Fachinformation zu Brivaracetam, dem EPAR zu Brivaracetam, sowie dem Risk Management Plan Brivaracetam, Version 4.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] EMA. 2015. EPAR Brivaracetam - Conditions or restrictions regarding supply and use. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003898/WC500200208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003898/WC500200208.pdf) [Aufgerufen am 03.02.2016].
- [2] Fachinformation Brivaracetam 2016. Briviact, UCB Pharma GmbH.
- [3] UCB Pharma S.A. 2015. EU-Risk Management Plan Brivaracetam Part V, Version 6: Risk Minimization Measures.