

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brivaracetam (Briviact®)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.07.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“	12
Tabelle 1-9 Zusammenfassung der „UE“	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

keine Abbildungen

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRIEF®(-P)	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function (-Preschool)</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CYP	Cytochrom-p450
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid/Gamma-Aminobuttersäure</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
PedsQL™	<i>Pediatric Quality of Life Inventory™</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class/Systemorganklasse</i>
SV2A	Synaptisches Vesikelprotein 2A
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Brivaracetam ist seit dem 14. Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen (siehe hierzu Nutzendossier – Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208). Am 11. Juli 2018 erhielt Brivaracetam die Zulassung der Indikationserweiterung zur „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie“.

Das vorliegende Dossier (mit der Kodierung B) betrachtet ausschließlich die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche¹.

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

¹ Die Zulassungspopulation schließt Kinder von ≥ 4 und < 16 Jahren ein.

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

- Modulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Na^+ , Ca^{2+} , K^+)
- Verstärkung synaptischer Hemmung (Verstärkung GABA-vermittelter Hemmung)
- Hemmung synaptischer Erregung (Hemmung Glutamat-vermittelter Erregung)
- Hemmung der Carboanhydraseaktivität im Gehirn

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Briviact [®] wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	Datum der Zulassung der <i>Type-II-Variation</i> 11.07.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	-
a: Es handelt sich um eine <i>Type-II-Variation</i> des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei <u>Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe ^b : Eslicarbazepin ^c , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid ^c .
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>c: Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.</p>		

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

UCB Pharma GmbH stimmt grundsätzlich der vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches bestimmten zVT zu (Beratungsanforderung 2017-B-220).

UCB Pharma GmbH hatte im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass Valproinsäure basierend auf dem anerkannten Stand der medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse in der zVT kritisch zu sehen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen von Brivaracetam in der Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung stehen für die pädiatrische Patientenpopulation in Form der beiden einarmigen Studien N01263 und N01266 (noch andauernd) zur Verfügung, auf deren Grundlage die EU Zulassung erteilt wurde. Mit den vorliegenden Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder und Jugendlichen ab vier Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „*Pediatric Regulation*“ der EU würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann. Eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit war nicht möglich, was die vorliegenden Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

Aus den beiden Studien werden im Rahmen dieses Dossiers die drei folgenden Populationen betrachtet:

- Patienten aus der Studie N01263
- Direkt rekrutierte Population aus der Studie N01266
- Langzeit-*follow-up*-Population aus der Studie N01266.

Für die Darstellung der Ergebnisse in diesem Dossier werden aus diesen Populationen nur die von der Zulassungserweiterung umfassten Patienten mit mindestens einem fokalen Anfall vor der ersten Gabe von Brivaracetam im Alter von vier bis 16 Jahren berücksichtigt.

Die in diesen Studien berichteten Endpunktkategorien Morbidität („50%-Responder-Rate“), „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ („PedsQL™“) werden im vorliegenden Dossier zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen. In der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*“ der EMA aus dem Jahr 2010 werden für die Erwachsenenpopulation bzgl. Zusatztherapien die prozentuale Reduzierung der

Anfallsfrequenz und die Responder-Rate bzgl. einer präspezifizierten Reduzierung der Anfallsfrequenz als primäre Endpunkte empfohlen. Als Wirksamkeitsendpunkt wird der in beiden Studien N01263 und N01266 definierte Endpunkt „50%-Responder-Rate“ auf Basis einer 50%-Reduzierung der Anfallstage als patienten-relevanter Endpunkt in Modul 4 dargestellt. Die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz wird in Modul 5 dargestellt. Auf eine Darstellung der Anfallsfreiheit wird verzichtet, da die vorliegenden Studien bedingt durch die Studiendauer (Behandlungsdauer der Patienten mit Brivaracetam in Studie N01263 <6 Monate) bzw. den Studienstatus (Studie N01266 ist noch andauernd) die erforderlichen Kriterien der EMA in Bezug auf diesen Endpunkt (Evaluationsdauer mindestens sechs Monate) nicht erfüllen und die Auswertung des Endpunkts damit nicht aussagekräftig wäre. Eine separate Auswertung der Tanner-Stadien zur physischen Entwicklung (für die Studie N01266) wird in Modul 4 nicht dargestellt, da unter der Behandlung mit Brivaracetam keine individuellen Auffälligkeiten auftraten (siehe Clinical Study Report in Modul 5) und für eine weitergehende statistische Auswertung keine Vergleichsdaten zu Verfügung stehen.

In den vorliegenden Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension Mortalität zugeordnet werden konnten. Eine gesonderte Darstellung der im Studienverlauf aufgetretenen „Todesfälle“ findet sich unter dem Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“. Auch auf eine gesonderte Darstellung zur Suizidalität über die Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität in Modul 4 wird verzichtet, da die Suizidalität als Kategorie bereits in den „Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Kindern“ dargestellt wird. Als explorativer Endpunkt wird unterstützend die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ präsentiert.

Für die Gesamtbetrachtung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

„50%-Responder-Rate“

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Studie	n/N (% [95% KI])
N01263	8/22 (36,4 [17,2; 59,3])
N01266 (direkt rekrutierte Population)	45/87 (51,7 [40,8; 62,6])
N01266 (Langzeit-follow-up-Population)	10/17 (58,8 [32,9; 81,7])
Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten ohne Anfallsfreiheit zu Baseline	

Der Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist direkt patientenrelevant; die Ergebnisse lassen auf eine gute Wirksamkeit schließen.

„Unerwünschte Ereignisse“

Für die Endpunktkategorie „UE“ wurden die folgenden Endpunkte betrachtet: „UE-Rate“, „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“ und „Todesfälle“ (nachfolgend zusammengefasst als „allgemeine UE“) sowie „UE nach SOC und PT“, „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“, Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“, Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ und „Schwerwiegende UE nach SOC“.

Die Tabelle 1-9 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Unerwünschten Ereignisse. Die Ergebnisse der Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ sind in der Tabelle nicht enthalten, werden aber nachfolgend beschrieben.

Tabelle 1-9 Zusammenfassung der „UE“

Endpunkt	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
„Allgemeine UE“			
UE-Rate	23/34 (67,6 [49,5; 82,6])	108/115 (93,9 [87,9; 97,5])	25/26 (96,2 [80,4; 99,9])
Schwerwiegende UE	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	23/115 (20 [13,1; 28,5])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE	5/34 (14,7 [5; 31,1])	5/115 (4,3 [1,4; 9,9])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Todesfälle ^a	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
„UE nach SOC und PT“^b			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	9/34 (26,5 [12,9; 44,4])	65/115 (56,5 [47; 65,7])	13/26 (50 [29,9; 70,1])
Krampfanfall (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	25/115 (21,7 [14,6; 30,4])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
psychomotorische Hyperaktivität (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Somnolenz (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	86/115 (74,8 [65,8; 82,4])	15/26 (57,7 [36,9; 76,6])
Nasopharyngitis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	31/115 (27 [19,1; 36])	6/26 (23,1 [9; 43,6])
Pharyngitis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	28/115 (24,3 [16,8; 33,2])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5/34 (14,7 [5; 31,1])	43/115 (37,4 [28,5; 46,9])	10/26 (38,5 [20,2; 59,4])
Fieber (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	23/115 (20 [13,1; 28,5])	7/26 (26,9 [11,6; 47,8])

Endpunkt	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
„UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern (zusammengesetzt aus SMQ und PT)“^c			
Verhaltensstörungen	8/34 (23,5 [10,7; 41,2])	27/115 (23,5 [16,1; 32,3])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Reizbarkeit (PT)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Psychomotorische Hyperaktivität (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	7/115 (6,1 [2,5; 12,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Anfallsverschlechterung	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	35/115 (30,4 [22,2; 39,7])	6/26 (23,1 [9; 43,6])
Stürze	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	22/115 (19,1 [12,4; 27,5])	8/26 (30,8 [14,3; 51,8])
„Schwerwiegende UE nach SOC“^d			
Erkrankung des Nervensystems (SOC)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	11/115 (9,6 [4,9; 16,5])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
<p>a: Keiner dieser „Todesfälle“ war mit der Behandlung mit Brivaracetam assoziiert. Die Kausalität zwischen UE und Prüfmedikation wurde von den Prüfern bewertet.</p> <p>b: Dargestellt werden diejenigen UE (PT), die in mindestens einer der untersuchten Studienpopulationen zu den drei häufigsten UE gehörten (inkl. SOC).</p> <p>c: Dargestellt werden alle Kategorien von speziellem Interesse (definiert von UCB Pharma GmbH für die Einreichung bei der EMA) mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ sowie zugehörige PT, falls diese ebenfalls mit mind. 10% aufgetreten sind, in mind. einer der drei Studienpopulationen.</p> <p>d: UE auf Ebene der SOC ab einer Inzidenz von $\geq 10\%$</p> <p>Die Darstellung der Inzidenz ab $\geq 10\%$ trägt der im Verhältnis zu Erwachsenen kleinen Studienpopulation Rechnung. Die Gesamtheit aller aufgetretenen UE ist der Vollständigkeit halber darüber hinaus in den Zusatzauswertungen aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten; PT - Preferred Terms; SMQ - Standardised MedDRA Queries; SOC - Systemorganklasse; UE - Unerwünschtes Ereignis</p>			

Die aufgetretenen UE entsprechen den Erwartungen an eine Beobachtung einer pädiatrischen Epilepsiepopulation; das bei Kindern beobachtete Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam stimmt mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil überein.

Bei den „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ traten u. a. UE in der Kategorie „Verhaltensstörung“ häufig auf. Verhaltensstörungen und kognitive Auffälligkeiten sind häufige Begleiterscheinungen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen, aktiven Epilepsien. Beeinflusst werden diese Pathologien durch verschiedene Faktoren wie z. B. Erkrankungsbeginn, Anfallsfrequenz oder Ätiologie der Epilepsie. Es ergeben sich bisher keine Hinweise, dass es unter Brivaracetam zu einer Verschlechterung dieser größtenteils schon vorbestehenden Auffälligkeiten kam.

Bei keinem mittels der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ zu Verhalten und Kognition abgefragten Scores gab es einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert unter der Behandlung mit Brivaracetam.

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Mithilfe des Fragebogens „PedsQL™“ wurden in der Langzeitstudie N01266 Skalen zu „Psychische Gesundheit“, „Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ sowie ein „Gesamtscore“ abgefragt. Bei keinem der abgefragten Scores wurde eine relevante Änderung von Baseline zu Visite 7 (12 Monate nach Baseline) ermittelt.

„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Die Plasmakonzentrationen von Brivaracetam stiegen bei erhöhter Dosis in der Studie N01263 über die Visiten 3 bis 5 (Tag 7, 14 und 21) erwartungsgemäß an. Die Ergebnisse zeigen, dass Dosierungen von 4 mg/kg KG bei Kindern eine vergleichbare Arzneimittelexposition erzielen, wie eine Dosis von 200 mg/Tag bei Erwachsenen. Da die Kinetik von Brivaracetam dosisproportional ist, sind die entsprechenden Äquivalentdosen für 25 und 50 mg zweimal täglich bei Erwachsenen 0,5 und 1,0 mg/kg KG zweimal täglich bei Kindern. Für Kinder mit einem KG von 50 kg oder mehr werden die Erwachsenen Dosen verwendet.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

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

In der bereits im Jahr 2016 erteilten Indikation für Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen konnte die Wirksamkeit von Brivaracetam durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse zur pädiatrischen Indikationserweiterung aus den beiden einarmigen Studien N01263 und N01266 präsentiert. In der pharmakokinetischen Studie N01263 und der Langzeit-*follow-up*-Studie N01266 zeigte Brivaracetam auch bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren ein gutes Verträglichkeitsprofil. Weiterhin wurden im Rahmen der Studie N01263 die vorausberechneten Dosierungen für die pädiatrische Population überprüft und angepasst.

Mehr als die Hälfte der Patienten in den beiden Populationen der Langzeitstudie N01266 sowie mehr als ein Drittel der Patienten der Studie N01263 erreichten eine Reduktion der Tage mit Anfällen um 50%. Diese Ergebnisse lassen auf eine gute Wirksamkeit schließen. Eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam stellt somit nicht nur für Erwachsene, wie bereits in einer vorherigen Zusatznutzenbewertung dargelegt, sondern auch für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren eine wirksame und wichtige Therapieoption dar.

Die Langzeitstudie N01266 untersuchte mit einer Evaluationsphase von ungefähr drei Jahren einen Zeitraum, der einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten unerwünschten Ereignisse spiegeln die Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Bei „UE von speziellem Interesse bei Kindern“ wurden in der überwiegenden Anzahl der Kategorien nur wenige (Inzidenz <10%) oder keine Fälle verzeichnet. Auch in Bezug auf Kognition und Verhalten, welche mithilfe der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ untersucht wurden, zeigte sich in der untersuchten pädiatrischen Population kein nachteiliger Einfluss von Brivaracetam. Besonders hervorzuheben ist, dass es auch in dem Behandlungszeitraum von ca. drei Jahren nur bei sehr wenigen Patienten zu einem „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ kam.

In Übereinstimmung mit den vorherigen Erfahrungen bei Erwachsenen bestätigt sich die gute Verträglichkeit von Brivaracetam zusammenfassend auch bei Kindern und Jugendlichen.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie N01266 für die direkt rekrutierte Population anhand des PedsQL™-Fragebogens ermittelt. Dabei wurden Skalen zu „Psychische Gesundheit“, „Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ abgefragt und zugehörige Scores sowie ein „Gesamtscore“ berechnet. Der Vergleich von Baseline zur Visite (Monat 12) zeigte, dass es keine relevante Änderung gab. Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird durch

Brivaracetam demnach nicht nachteilig beeinflusst. Diese Informationen sind relevant für die Therapieentscheidung von Arzt und Patient zu einer möglicherweise längerfristigen Anwendung des Antikonvulsivums.

In Übereinstimmung mit der Zulassung zeigen die beiden pädiatrischen Studien in der Gesamtschau die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns wird für die einarmigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Zusammenfassend wird daher von UCB Pharma GmbH aus formalen Gründen ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. Brivaracetam kommt als Arzneimittel für die Zusatztherapie in der Regel bei Patienten zur Anwendung, bei denen unter einer bestehenden medikamentösen antikonvulsiven Therapie keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht werden konnte und/oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftraten.

Das vorliegende Dossier mit der Kodierung B bezieht sich in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beratungsgespräch auf die durch die Indikationserweiterung neu zugelassene Population der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren. Die beschriebene Zielpopulation bildet die maximale Anzahl an Patienten ab, die im Rahmen der Indikationserweiterung zulassungskonform mit Brivaracetam behandelt werden kann.

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

Es ist daher zu erwarten, dass eine Therapie mit Brivaracetam ebenfalls bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren nur für einen kleinen Anteil der nachfolgend beschriebenen Zielpopulation in Erwägung gezogen wird (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

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

Epilepsie schränkt die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich ein, sie beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar. Das primäre Ziel der Epilepsiebehandlung ist, Anfallsfreiheit mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen. Falls dies nicht möglich ist, stellt bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit oder der Anfallsschwere einen Behandlungserfolg dar.

Bei Kindern sprechen etwa 15% der behandelten Patienten kaum auf Medikamente an. Es 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.

Bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle, auch bei Kindern, ist das Interaktionspotenzial der einzelnen antikonvulsiven Wirkstoffe ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl der geeigneten Medikation. Im Interesse einer breiten Auswahl von Wirkstoffen, die der Arzt zur Gestaltung einer individuellen, patientenorientierten Pharmakotherapie benötigt, besteht weiterhin Bedarf an neuen Antikonvulsiva wie Brivaracetam, die sich mit anderen Wirkstoffen kombinieren lassen und über verbesserte pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften oder neue Wirkmechanismen verfügen.

Brivaracetam stellt eine Erweiterung der bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen für Jugendliche und Kinder dar. Auf Basis der Informationen aus den klinischen Studien und dem Patientenalltag zeichnet sich Brivaracetam bei erwachsenen Patienten als wirksames und verträgliches Antikonvulsivum aus, auch mit signifikanten Effekten im Nebenwirkungsprofil gegenüber ausgewählten konventionellen Antikonvulsiva. Die gute Verträglichkeit von Brivaracetam konnte auch für die pädiatrische Population der Kinder und Jugendlichen in Übereinstimmung mit den vorherigen Erfahrungen bei Erwachsenen bestätigt werden. Durch die Ergebnisse des Endpunkts „50%-Responder-Rate“ kann auch in dieser Population auf eine gute Wirksamkeit geschlossen 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. Im Gegensatz zu vielen anderen Antikonvulsiva kann die Therapie mit Brivaracetam bereits mit einer therapeutisch wirksamen Dosierung begonnen werden.

Eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam stellt somit nicht nur für Erwachsene, sondern auch für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren eine wirksame und verträgliche Therapieoption dar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	5.040 – 9.984
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	gesamte Zielpopulation	nicht quantifizierbar	5.040 – 9.984
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	234,75 €– 1.232,18 €	1.183.140,00 €– 12.302.085,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.183.140,00 €– 12.302.085,12 €

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	gesamte Zielpopulation	234,75 €- 1.232,18 €	1.183.140,00 €- 12.302.085,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.183.140,00 €– 12.302.085,12 €

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab <u>4 Jahren</u> mit Epilepsie.	Eslicarbazepin	Patienten >6 Jahre ^b	647,09 €- 3.581,50 €	2.720.366,36 €- 29.826.732,00 €
		Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre ^b	251,96 €- 1.162,78 €	1.059.239,84 €- 9.683.631,84 €
		Lacosamid	gesamte Zielpopulation	961,29 €- 3.067,91 €	4.844.901,60 €- 30.630.013,44 €
		Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	358,00 €- 455,16 €	1.804.320,00 €- 4.544.317,44 €
		Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	341,82 €- 639,48 €	1.722.772,80 €- 6.384.568,32 €
		Oxcarbazepin	Patienten ≥6 Jahre ^b	755,64 €- 1.183,62 €	3.176.710,56 €- 9.857.187,36 €
		Topiramamat	gesamte Zielpopulation	295,58 €- 911,08 €	1.489.723,20 €- 9.096.222,72 €
		Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	134,22 €- 242,13 €	676.468,80 €- 2.417.425,92 €
		Zonisamid	Patienten ≥6 Jahre ^b	797,92 €- 2.054,84 €	3.354.455,68 €- 17.112.707,52 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Für die Arzneimittel mit einer Zulassung ab sechs Jahre wird die Größe der sich ergebenden relevanten Patientenpopulation entsprechend angepasst. Es ergeben sich geringere Patientenzahlen in Höhe von **4.204 - 8.328 Patienten**. Die Berechnung erfolgt gemäß den Annahmen in Modul 3 Tabelle 3-7.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten keine Anforderungen an die Diagnostik, Qualifikation des medizinischen Personals, Infrastruktur oder Behandlungsdauer. Für die intravenöse Verabreichung der 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.

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

Gegenanzeigen

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Nebenwirkungen

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

Die Vorgaben des Risk Management Plans werden eingehalten.

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

Die vollständigen Informationen sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen. Die jeweiligen Fachinformationen sind bei einer Behandlung mit Brivaracetam unbedingt zu beachten.