

## **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 B**

*Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne  
sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen,  
Jugendlichen und Kindern ab 4 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>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
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.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	128
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Verfügbare Medikamente zur Kontrolle fokaler Anfälle mit Einführungsjahr und zugelassenem Altersbereich .....	24
Tabelle 3-2: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antikonvulsiva .....	28
Tabelle 3-3: Verfügbare Darreichungsformen der zVT und von Brivaracetam .....	29
Tabelle 3-4: Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen .....	33
Tabelle 3-5: Inzidenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen .....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	60
Tabelle 3-15: 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) .....	62
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	64
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Filmtabletten .....	75
Tabelle 3-18: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Filmtabletten .....	79
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Filmtabletten .....	82
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen .....	90

Tabelle 3-21: Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Anwendung – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen.....	91
Tabelle 3-22: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen.....	96
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen .....	99
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung .....	107
Tabelle 3-25: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung.....	111
Tabelle 3-26: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung.....	115
Tabelle 3-27: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans .....	123

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Klassifikation epileptischer Anfälle modifiziert nach ILAE (ILAE, 1981)..... 17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
APU (HAP)	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (Herstellerabgabepreis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AUC	<i>Area under the Curve</i> /Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast-Cancer-Resistance-Protein
BSEP	Gallensalz-Exporter ( <i>bile salt export pump</i> , auch ABCB11)
bzw.	Beziehungsweise
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom-p450
d. h.	Das heißt
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> /tägliche Erhaltungsdosis
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC50	50%-effektive Konzentration
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FB	Festbetrag
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMS LRx	<i>IMS Real-World Data Longitudinal Prescriptions (LRx)</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i> /Gerinnungsparameter
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Interquartilsabstand

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
MATE	<i>Multidrug-and-toxin-extrusion</i> -Protein (auch SLC47A1)
MHD	Monohydroxy-Derivat
MRP	<i>Multi-Drug-Resistance</i> -Protein
OAT	Organische Anionen-Transporter
OATP	Organische Anionen-Transporter-Polypeptid
OCT1	Organische Kationen-Transporter 1
P-gp	P-Glycoprotein
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
SHGB	Sexualhormon-bindendes Globulin
$t_{\max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
ZNS	Zentrales Nervensystem
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, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018c).

Die vorliegende Dossierkodierung B bezieht sich in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-220; (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017)) auf die durch die Indikationserweiterung neu zugelassene Population der Patienten im Alter von vier bis 16 Jahren.<sup>1</sup>

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

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

Eslicarbazepin<sup>2</sup>, Gabapentin<sup>2</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>2</sup>, Topiramamat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>2</sup>

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.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

---

<sup>1</sup> Die Zulassungspopulation schließt Kinder von  $\geq 4$  und  $< 16$  Jahren ein.

<sup>2</sup> Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

### 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) hat am 18. Dezember 2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-220). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 23. Januar 2018 festgehalten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017). Der G-BA hat folgende zVT für Brivaracetam bestimmt:

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

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

Eslicarbazepin<sup>1</sup>, Gabapentin<sup>1</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>1</sup>, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid<sup>1</sup>

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.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

Die vorliegende Dossierkodierung B bezieht sich in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-220; (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017)) auf die durch die Indikationserweiterung neu zugelassene Population der Patienten im Alter von vier bis 16 Jahren.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine*

---

<sup>1</sup> Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

*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.*

UCB Pharma GmbH stimmt grundsätzlich der vom G-BA bestimmten zVT zu.

Jedoch hatte UCB Pharma GmbH im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass Valproinsäure basierend auf dem anerkannten Stand der medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse in der zVT kritisch zu sehen ist. Valproinsäure wird aufgrund seiner enzymhemmenden Wirkung und als problematisches Medikament in der Schwangerschaft in den neuen Leitlinien bei Erwachsenen in der fokalen Epilepsie als nachrangig betrachtet (DGN, 2017). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) folgt dieser Einschätzung und veröffentlichte entsprechend in einem Rote-Hand-Brief (Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland, 2014): „Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.“ Die Entscheidung der AkdÄ basiert auf den Daten zur Teratogenität, Verminderung der Kognition und erhöhter Autismusrate bei Kindern, deren Mütter Valproinsäure in der Schwangerschaft zu sich nahmen (DGN, 2017). Da es sich bei der antikonvulsiven Behandlung um eine Langzeitbehandlung handelt, sollten bei jungen Patientinnen Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva und die Möglichkeit einer späteren Schwangerschaft bereits vor dem Beginn sexueller Aktivität besprochen und bezüglich der Medikation berücksichtigt werden (DGN, 2017).

Ein weiteres Risiko bei der Behandlung von Kindern stellt das selten auftretende, aber häufig tödlich verlaufende Leberversagen dar (Fröscher & Mayer, 2015; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017).

### 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 (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018c) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

Informationen zur Valproinsäure wurden der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (DGN, 2017), dem veröffentlichten Rote-Hand-Brief der Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland (Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland, 2014), dem Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V (Fröscher & Mayer, 2014), sowie der Fachinformation zu Valproinsäure (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017) entnommen.

### 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. DGN 2017. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: Mai 2017.
2. Fröscher, W. & Mayer, T. 2015. Valproinsäure, Carbamazepin.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-220 Brivaracetam zur Behandlung fokaler Epilepsieanfälle.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017. Fachinformation Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg Ergenyl® 300 mg/ml Lösung (Valproinsäure): Stand der Information: Juli 2017.
5. UCB Pharma GmbH. 2018a. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
6. UCB Pharma GmbH. 2018b. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
7. UCB Pharma GmbH. 2018c. Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
8. Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland. 2014. Rote-Hand-Brief: Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker. Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen. 1 A Pharma GmbH, A.-P. G., ACA Müller ADAG Pharma AG, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH,

Desitin Arzneimittel GmbH, Dolorgiet GmbH. Co.KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, G.L. Pharma GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, kohlfarma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Ratiopharm gmbH, Sanofi-Aventis GmbH, Stadapharm GmbH, TAD Pharma GmbH, TEVA gmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH.

## 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, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist. Von einer Epilepsie zu unterscheiden sind die sogenannten „akut symptomatischen Anfälle“ bzw. „Gelegenheitsanfälle“, die nicht chronisch, sondern als Reaktion auf einen Auslöser auftreten. Ein solcher Auslöser kann z. B. eine Hypoglykämie oder eine toxisch bedingte Hirnschädigung sein (DGN, 2017).

Die DGN definiert in der aktuellen Leitlinie (DGN, 2017) epileptische Anfälle als „[...] ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn [...]. 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 Anfallsherde, 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, 2017).

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 (Jones et al., 2007;

HGC GesundheitsConsult, 2015; DGN, 2017). Bei ca. 20 bis 35% der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie treten Verhaltensstörungen bzw. psychiatrische Auffälligkeiten wie z. B. Irritabilität, Hyperaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Impulsivität, Aggressivität, sozialer Rückzug oder antisoziales Verhalten auf (Panzer et al., 2015). Liegt eine therapieresistente Epilepsie und/oder eine mentale Retardierung vor, kann der Anteil verhaltensauffälliger Kinder und Jugendlicher sogar auf bis zu 75% steigen (Panzer et al., 2015). Obwohl etwa 2/3 der pädiatrischen Epilepsiepatienten über einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten (IQ) verfügen, können jedoch durch das Vorliegen von Aufmerksamkeitsproblemen oder Teilleistungsstörungen (z. B. im Bereich der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der Sprache oder der Gedächtnisfunktionen) Schwierigkeiten in der Schule entstehen (Neubauer, 2008). Als Ursachen für kognitive und psychiatrische Auffälligkeiten können unter anderem die zugrundeliegende Hirnschädigung, die epileptischen Anfälle selbst oder Nebenwirkungen der Antikonvulsiva genannt werden, aber auch soziale Folgeschäden der Krankheit wie z. B. Isolation oder Stigmatisierung spielen hier eine Rolle (DGfE, 2015; epiKurier, 2015; Panzer et al., 2015).

### ***Ursachen von Epilepsien***

Die Ursachen von Epilepsien lassen sich wie folgt unterteilen (DGN, 2017):

- **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 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 & 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 & Shorvon, 1983; Kwan & 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 bis 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.

Allgemein gilt für die Epilepsien im Kindesalter, dass eine Remission bei ca. 70% der Patienten eintritt. Eine dauerhafte Absetzung der antikonvulsiven Medikation ist bei etwa der Hälfte der pädiatrischen Patienten möglich (Neubauer, 2008).

### **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, 2017). Hinzu kommen Labordiagnostik und neuropsychologische Untersuchungen (Panzer et al., 2015; DGN, 2017). Besonders bei Kindern ist eine frühzeitige Diagnose der Epilepsie wichtig, da Verzögerungen sich negativ auf die kognitive Entwicklung auswirken können (Berg et al., 2014).

### **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 2017 statt (DGN, 2017; Scheffer et al., 2017). Diese neue Klassifikation orientiert sich wie die Versionen von 1981 und 1989 an klinischen Beobachtungen, bezieht aber auch die Ätiologie (strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, autoimmun oder unbekannt) mit ein und erfolgt in einem dreistufigen Prozess (1. Bestimmung des Anfallstyps [fokaler, generalisierter oder unbekannter Beginn], 2. Diagnose der Art der Epilepsie [fokal, generalisiert, kombiniert fokal und generalisiert oder unbekannter Beginn] und 3. Diagnose des Epilepsiesyndroms) (Scheffer et al., 2017). Inwiefern sich die Klassifikation von 2017 im Klinikalltag durchsetzen kann, ist in Anbetracht der aktuellen Evidenz nicht abschließend beurteilbar. Da das Studienprogramm zu Brivaracetam darüber hinaus noch vor 2017 gestartet wurde, wurden entsprechend die zu diesem Zeitpunkt noch aktuellen Klassifikationen eingesetzt: Demzufolge werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers die ILAE-Definitionen zur Klassifikation epileptischer Anfälle und zur Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen von 1981 und 1989 angewendet (ILAE, 1981; ILAE, 1989; DGN, 2017).

**Klassifikation epileptischer Anfälle**

Eine Übersicht über die Klassen epileptischer Anfälle findet sich nachfolgend:

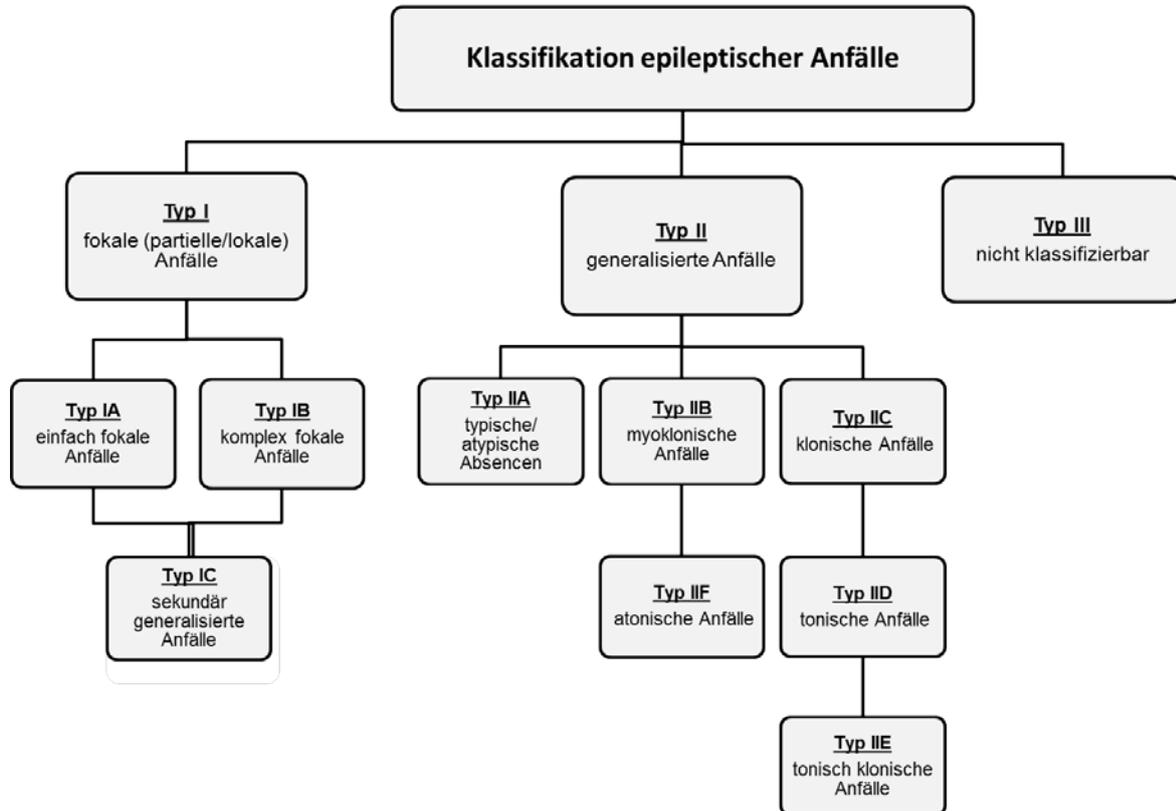


Abbildung 1: Klassifikation epileptischer Anfälle modifiziert nach ILAE (ILAE, 1981)

Während es sich bei fokalen Anfällen um einen lokal begrenzten Anfallsherd handelt, sind bei generalisierten Anfällen beide Gehirnhälften zu Beginn des Anfalls involviert. Sekundär generalisierte Anfälle beginnen zunächst fokal und breiten sich anschließend auf beide Gehirnhälften aus (ILAE, 1989; Scheffer et al., 2017).

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

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

- **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***

Die Behandlung von Mädchen mit Epilepsie stellt aufgrund von Besonderheiten in der Lebensplanung und in der Entwicklung des Hormonsystems eine besondere Herausforderung dar. So kann es mit Beginn der Pubertät oder während des Menstruationszyklus zu Veränderungen der Anfallshäufigkeit und –schwere kommen (Morrell, 2002). Da bei Mädchen in der Regel die Pubertät und die damit einhergehenden hormonellen Umstellungen früher als bei Jungen beginnen, muss auch früher auf die neuen Bedürfnisse der antikonvulsiven Therapie bei diesen jungen Patientinnen eingegangen werden (Zupanc & Haut, 2008). Im Laufe der Pubertät setzen Wachstumsschübe, Gewichtsveränderungen und eine Veränderung der Proportionen von Muskeln, Fett und Knochen ein. Zum einen beeinflussen diese körperlichen Veränderungen die Plasmaspiegel der Antikonvulsiva, zum anderen hat die hormonelle Umstellung im Laufe der Pubertät einen direkten Einfluss auf die Epilepsie und kann mit Veränderungen der Anfallshäufigkeit oder auch der epileptischen Erstmanifestation einhergehen (Cramer et al., 2007; Zupanc & Haut, 2008). Aber auch andere Faktoren wie fehlende Compliance, häufiger auftretender Schlafentzug oder verändertes Essverhalten können im Laufe der Pubertät zu einer Zunahme der epileptischen Anfälle führen (Zupanc & Haut, 2008). Neben körperlichen Beeinträchtigungen haben auch psychosoziale Komponenten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Heranwachsenden. Mädchen sind davon stärker betroffen als Jungen; sie leiden häufiger an Angststörungen und einem negativen Selbstbild.

Bei der hormonellen Empfängnisverhütung ist zu bedenken, dass enzyminduzierende Antikonvulsiva die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva reduzieren können (O'Connor & Zupanc, 2009; 2014). 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 Topiramamat. Hinzu kommt, dass auch die hormonelle Kontrazeption die Wirksamkeit bestimmter Antikonvulsiva (z. B. von Lamotrigin) verringern kann (Perucca et al., 2014; DGN, 2017).

Bei jugendlichen Patientinnen können auch in Anbetracht einer angestrebten antikonvulsiven Langzeittherapie Bedenken in Bezug auf eine gewünschte oder bestehende Schwangerschaft bestehen. Hier ist zu berücksichtigen, dass sich die Einnahme bestimmter Antikonvulsiva (z. B. Valproinsäure oder Topiramamat) während der Schwangerschaft schädigend (teratogen) auf das ungeborene Kind auswirken kann (Tomson & Battino, 2012; DGN, 2017). 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 & Patsalos, 2008; Perucca et al., 2014).

### ***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; Camfield & Camfield, 2015). Während bei Kindern die idiopathischen Epilepsien dominieren, sind die meisten Epilepsien bei älteren Patienten als symptomatisch einzuordnen. 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. Häufige oder lang andauernde Anfälle können sich auf das unreife, noch nicht ausdifferenzierte Gehirn potenziell schädigender auswirken als auf das reife Gehirn eines Erwachsenen (Panzer et al., 2015). Im Tierversuch führten rezidivierende Anfälle bei sehr jungen Tieren zu Neuronenuntergang, synaptischer Reorganisation und Störungen von Lernen, Gedächtnis und Verhalten. Auch beim Menschen ist ein Beginn einer aktiven Epilepsie in Kindheit und Jugendalter mit schlechteren kognitiven Fähigkeiten verbunden als bei einem Beginn der Epilepsie im Erwachsenenalter (Panzer et al., 2015). Antikonvulsiva können zwar die Anfälle und die subklinische epileptische Aktivität eindämmen, einige Antikonvulsiva können sich jedoch auch negativ auf die Kognition und das Verhalten auswirken. So ist beispielsweise der nachteilige Effekt von Topiramamat auf die Kognition in zahlreichen Studien gezeigt worden (Moavero et al., 2017).

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 Knochen-stoffwechsels, der kognitiven Fähigkeiten und des Verhaltens – bei der Auswahl eines Antikonvulsivums ebenfalls bedacht werden. Es spielen also eine Vielzahl von Faktoren bei der Wahl der antikonvulsiven Medikation eine Rolle: Alter und Geschlecht des Patienten, 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. Eine erfolgreiche Kontrolle der Anfälle ist jedoch für Epilepsiepatienten entscheidend, um ein selbstbestimmtes Leben ohne Einschränkungen führen zu können (Mula & Cock, 2015). Dies gilt insbesondere für Kinder, die in ihrer Sozialisierung, ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung und in Schule und Ausbildung durch die Erkrankung und deren Behandlung möglichst wenig beeinträchtigt werden sollten.

In Studien wurde postuliert, dass einige Antikonvulsiva einen Effekt auf knochenbildende (Osteoblasten) und knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) sowie auf Vitamin D oder andere Hormone des Knochenmetabolismus (Cansu, 2010) und damit einen Einfluss auf das Wachstum der Kinder mit Epilepsie haben. Die Einnahme von Antikonvulsiva kann zudem zu einem Gewichtsverlust oder einer Gewichtszunahme führen. Ein Gewichtsverlust kann dabei ein vermindertes Wachstum vor allem bei Kindern und Jugendlichen bewirken. Eine Gewichtszunahme ist mit dem Potenzial assoziiert, eine Dyslipidämie, Hypertonie oder Diabetes zu entwickeln (Cansu, 2010). Vor allem während der Pubertät ist eine Gewichtszunahme von Bedeutung, da ein gestörtes Selbstbild zu einem verminderten Selbstbewusstsein und einer mangelnden Behandlungstreue führen kann.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b).

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.

Brivaracetam kommt als Präparat 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 intolerable Nebenwirkungen auftraten.

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 (Groth et al., 2017c). Den Einsatz neu zugelassener Antikonvulsiva beurteilt die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (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).

So zeigten Groth et al. 2017, dass nur ein sehr geringer Anteil epilepsiediagnostizierter Patienten in Deutschland auf ein neuartiges Antikonvulsivum zurückgreift (Groth et al., 2017b;

Groth et al., 2017c). 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 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, sie beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar (Sperling, 2004; Wiebe, 2006; 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 & Bell, 2004; Neligan et al., 2011; Fazel et al., 2013). So beobachtete man bei Kindern eine fünf- bis zehnfach erhöhte Mortalitätsrate (Berg et al., 2013; 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 zugrundeliegende Erkrankung (Sander & Bell, 2004).

Das primäre Ziel der Epilepsiebehandlung ist demnach, Anfallsfreiheit mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen (DGN, 2017). 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 & 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, 2017). 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 Stimulators, durch den der *Nervus vagus* elektrisch gereizt wird. Hierdurch wird die Erregbarkeit der Nervenzellen im Gehirn beeinflusst (DGN, 2017). 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) findet vor allem bei Kindern Anwendung und ist vorrangig bei Epilepsiepatienten sinnvoll, die kaum auf Medikamente ansprechen und für einen operativen Eingriff nicht in Frage kommen (Sharma & Jain, 2014).

Da diese zusätzlichen Methoden jedoch nur für einen 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 & Gazzola, 2013; Lee, 2014; Faught et al., 2015).

Damit auch Kinder Zugang zu neuen Therapieoptionen erhalten und diese angemessen und sicher eingesetzt werden können, ist eine Zulassung speziell für diese vulnerable Patientenpopulation notwendig. Andernfalls muss sich der Arzt im Rahmen einer Off-label Verschreibung auf klinische Erfahrung stützen, wobei ihm genaue Angaben zur Dosierung, Verträglichkeit und Sicherheit nicht vorliegen (Pellock et al., 2017).

### **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 & 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 Vortherapie, 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).

In der antikonvulsiven Therapie wird die Dosis mit den bisher verfügbaren Medikamenten regelhaft langsam und schrittweise erhöht, bis Anfallsfreiheit erreicht wird oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten (Ben-Menachem, 2014). Bleibt dieser erste Behandlungsversuch (Monotherapie) erfolglos, 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. Eine Kombinationstherapie ist nach zwei erfolglosen Monotherapien angezeigt. Hier ist es sinnvoll, Antikonvulsiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu kombinieren, damit sich pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen nicht verstärken und es nicht zu einer kompetitiven Verdrängung auf Rezeptorebene kommt. Auch sollten Antikonvulsiva mit dem Potenzial zu pharmakokinetisch bedingten Nebenwirkungen vermieden werden (DGfE, 2008; DGN, 2017).

Unter einer ersten Monotherapie werden etwa 50% der erwachsenen Patienten anfallsfrei. Durch Änderungen der Medikation werden weitere 20% anfallsfrei (Brodie et al., 2012; DGN, 2017). Bei Kindern ist eine erste Monotherapie in 60 bis 70% der Fälle erfolgreich (DGfE, 2008; Panzer et al., 2015). Bei kryptogenen oder symptomatischen fokalen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung fällt die Erfolgsrate einer ersten Monotherapie bei Kindern jedoch mit 25 bis 50% geringer aus (DGfE, 2008). Studien zeigen, dass die Chance auf Anfallsfreiheit mit der Anzahl der Therapieversuche sinkt (Kwan & Brodie, 2000; Brodie et al., 2012).

Bei Kindern sprechen etwa 15% der behandelten Patienten kaum auf Medikamente an (DGfE, 2009). Eine gängige Definition der „Pharmakoresistenz“ wird durch die ILAE vorgenommen. 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 von Pharmakoresistenz als auch die Wirkmechanismen der Antikonvulsiva noch nicht vollständig geklärt sind (Schmidt & Löscher, 2005; Schmidt & 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 dem 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 (DGN, 2017). Außerdem ist neben der Anfallskontrolle auch die Vermeidung von Nebenwirkungen ein therapeutisches Ziel. So berichten Patienten, die mit neuartigen Antikonvulsiva behandelt werden, von besserer Verträglichkeit und geringeren Nebenwirkungen (Zhuo et al., 2017). Ein Bedarf an innovativen Antikonvulsiva, die über verbesserte pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften oder neue Wirkmechanismen verfügen, besteht daher weiterhin, insbesondere auch bei Kindern.

Zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung sind in Deutschland für Epilepsiepatienten derzeit mehr als 20 Medikamente zugelassen (DGfE, 2013a; DGN, 2017). Eine explizite Zulassung für Kinder ab vier Jahren haben hingegen - abgesehen von Brivaracetam – nur 13 Präparate, von denen nicht alle für eine Dauertherapie indiziert sind (Tabelle 3-1). Je nach Entwicklungszeitpunkt und Marktzulassung spricht man von älteren und neueren (modernen) Antikonvulsiva bzw. auch von Medikamenten der ersten, zweiten und dritten Generation (Stefan & Feuerstein, 2007; Kwan et al., 2011).

Tabelle 3-1: Verfügbare Medikamente zur Kontrolle fokaler Anfälle mit Einführungsjahr und zugelassenem Altersbereich

<b>Wirkstoff</b>	<b>Einführung in die Therapie<sup>a</sup></b>	<b>Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle ab<sup>b</sup>:</b>
Carbamazepin	1963	≥0 Jahre
Clonazepam	1970	≥0 Jahre
Mesuximid	1954	≥0 Jahre
Phenobarbital	1912	≥0 Jahre
Phenytoin	1938	≥0 Jahre
Primidon	1952	≥0 Jahre
Sultiam	1961	≥0 Jahre (Rolando Epilepsie)
Vigabatrin	1983	≥0 Jahre
Levetiracetam	2000	≥1 Monat
Valproinsäure	1963	≥3 Monate
Lamotrigin	1989	≥2 Jahre
Topiramat	1995	≥2 Jahre
Brivaracetam	2016 <sup>b</sup>	≥4 Jahre
Lacosamid	2008 <sup>b</sup>	≥4 Jahre
Clobazam	1979	≥6 Jahre
Eslicarbazepinacetat	2009 <sup>b</sup>	>6 Jahre
Gabapentin	1986	≥6 Jahre
Oxcarbazepin	1980	≥6 Jahre
Zonisamid	1985	≥6 Jahre
Perampanel	2012 <sup>b</sup>	≥12 Jahre
Pregabalin	2000	≥18 Jahre

Quelle: Fröscher und Fachinformationen für Wirkstoffe, die nach 2008 eingeführt wurden (Fröscher, 2008; UCB Pharma GmbH, 2017c; Eisai Europe Limited, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018b).

a: 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.

b: Gemäß Fachinformation

Die Leitlinie der DGN für Erwachsene empfiehlt bei fokalen Epilepsien Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl, allerdings sei auch der Einsatz von Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid denkbar. Carbamazepin und Valproinsäure sollten jedoch aufgrund ihrer enzyminduzierenden bzw.

hemmenden Wirkung nachrangig in Betracht gezogen werden (DGN, 2017). Da Valproinsäure zudem in der Schwangerschaft als problematisch angesehen wird und es sich bei der antikonvulsiven Behandlung um eine Langzeittherapie handelt, ist der Einsatz dieser Substanz bei Patientinnen bereits im Kindesalter nur begrenzt sinnvoll. So wird im Rote-Hand-Brief „Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen“ aufgeführt: „Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden“ (Zulassungsinhaber und Vertreter von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland, 2014).

Vergleichbare Therapieleitlinien wie für den Erwachsenenbereich existieren für das Kindes- und Jugendalter nicht. Neuropädiater sind hier auf den Austausch untereinander sowie auf die in der Literatur beschriebenen Erfahrungen angewiesen.

Brivaracetam ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und nunmehr auch bei Kindern ab vier Jahren mit Epilepsie zugelassen und stellt damit eine Erweiterung der bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen dar. Auf Basis aller inzwischen vorliegender Informationen, aus klinischen Studien und auch aus dem Patientenalltag, zeichnet sich Brivaracetam bei erwachsenen Patienten als wirksames und gut verträgliches Antikonvulsivum aus, auch mit signifikanten Effekten im Nebenwirkungsprofil gegenüber ausgewählten konventionellen Antikonvulsiva (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016; Steinhoff et al., 2017; Steinig et al., 2017).

### ***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 & 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 & 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 nach Perucca (2012) insbesondere Benommenheit, Fatigue (Erschöpfung), Schwindel, Unsicherheit, Diplopie (Doppeltsehen) oder verschwommene Sicht, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit und Depressionen.

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: Das Präparat erwies sich bei erwachsenen Patienten als wirksames und gut verträgliches Antikonvulsivum mit signifikanten Effekten im verbesserten Nebenwirkungsprofil gegenüber ausgewählten konventionellen Antikonvulsiva (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016; Steinhoff et al., 2017; Steinig et al., 2017). Das bei Kindern beobachtete Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil überein (Badalamenti et al., 2017; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c).

### ***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 andere 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, durchaus auch in der pädiatrischen Population, sorgfältig beachtet werden (Reimers et al., 2015).

Das Interaktionspotenzial der einzelnen antikonvulsiven Wirkstoffe stellt dabei ein wichtiges Kriterium zur Auswahl der geeigneten Medikation dar. Pharmakokinetische 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 & Johannessen Landmark, 2010). Für den Patienten kann dies im Einzelfall bedeuten, dass unerwartete schwere Nebenwirkungen auftreten können oder keine ausreichende Wirksamkeit mehr gegeben ist. 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 pharmakokinetisches Interaktionspotenzial und können daher gut mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden, ohne dass ihre eigene Wirkung oder die des Kombinationspartners beeinflusst wird (Johannessen & Johannessen Landmark, 2010; Zaccara & Perucca, 2014).

Unter den in Kombinationstherapie zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten stehen dem behandelnden Arzt Wirkstoffe mit unterschiedlich großem Interaktionspotenzial zur Verfügung. Neben Wirkstoffen mit diesbezüglich hohem Risiko existieren einige, in der Regel neuere Präparate, mit geringem pharmakokinetischen 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 mit anderen Wirkstoffen kombinieren lassen (Abraham & Shaju, 2013; Lee, 2014).

*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. Die entstehenden Metaboliten werden im Anschluss renal eliminiert. 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 (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b).

*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 (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b).

*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 (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b).

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam (50 mg/Tag bis 200 mg/Tag) und anderen Antikonvulsiva wurden in einer zusammenfassenden Analyse von Plasma-Arzneimittelkonzentrationen aus sämtlichen Phase 2- und Phase 3-Studien, in einer Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Placebo-kontrollierten Phase 2-3-Studien und in Arzneimittelinteraktionsstudien untersucht (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b). 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 3-2).

Mit den vorliegenden Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der europäischen Arzneimittelagentur (*European medicines agency*; EMA) für die Population der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „*Pediatric Regulation*“ der europäischen Union würde eine randomisierte Studie eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht wird (European Parliament and the council of the European Union, 2006b; European Parliament and the council of the European Union, 2006a). Eine Extrapolation der Daten zur Sicherheit war allerdings nicht möglich, was die vorliegenden Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

Tabelle 3-2: 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% ↓ Cmax 13% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin – kein Einfluss Carbamazepin – Epoxid <sup>a</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 <sup>b</sup> AUC 20% ↑  <sup>b</sup> Cmax 20% ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramate	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Quelle: (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b) a: pharmakologisch aktiver Metabolit von Carbamazepin b: Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.		

**Verfügbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen**

Sofern es den Patienten möglich ist, erfolgt die medikamentöse Therapie der Epilepsie in der Regel mit Tabletten oder Hartkapseln. Kinder oder ältere Patienten, denen das Schlucken von Tabletten schwerfällt oder bei denen die angezeigte Dosierung mit einer oral festen

Darreichungsform nicht abbildbar ist, sollen mit einer oralen Suspension oder Sirup behandelt werden. In wenigen Fällen, in denen Schlucken ganz ausgeschlossen ist (z. B. in einer Notfallsituation), kann nur eine Injektionslösung zum Einsatz kommen, die in der Anwendung medizinischem Fachpersonal im stationären Bereich vorbehalten ist. Allerdings stehen für solche Situationen oder diese speziellen Patientenpopulationen bislang nur für wenige Wirkstoffe alternative Darreichungsformen zur Verfügung. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 3-3) zeigt die Verfügbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen von Brivaracetam sowie der zVT.

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

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

Quelle: nach Fachinformationen  
 (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016; ratiopharm GmbH, 2016; INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, 2017; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017e; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017c; UCB Pharma GmbH, 2017d; UCB Pharma GmbH, 2017b; Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b)

<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 erneuten 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 Injektions-/Infusionslösung). Entsprechend der Fachinformation sollte der behandelnde Arzt bei Kindern die Darreichungsform wählen, die auf Basis der angezeigten Wirkstärke und des KG die benötigte Wirkstoffmenge bestmöglich abbildet. Als niedrigste oral feste Wirkstärke sind 50 mg täglich zur Dauertherapie zugelassen, aufzuteilen in zwei gleichgroße Gaben je 25 mg. Somit stellt die Lösung zum Einnehmen im Regelfall die Standardtherapie für Kinder mit einem KG von unter 25 kg bei einer benötigten Wirkstärke von 2 mg pro kg/KG pro Tag (entsprechend der täglichen Erhaltungsdosen [*defined daily dose*; DDD] für Erwachsene von 100 mg) dar. 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. Somit kann mit zunehmendem Alter der Kinder problemlos von der Lösung zum Einnehmen auf Filmtabletten umgestellt werden (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b). Brivaracetam formuliert als Injektions-/Infusionslösung bleibt in der Anwendung medizinischem Fachpersonal vorbehalten und wird 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. 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 Titrationskurve wird zudem von weiteren Medikamenten beeinflusst, die zur Anfallskontrolle oder zur Behandlung von Komorbiditäten eingenommen werden.

Komplizierte Dosierungsschemata beeinflussen das Ausmaß, in dem Patienten oder deren Betreuer 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 bis zur Wirksamkeitsschwelle erforderlich ist, kann die Behandlung direkt mit Dosen innerhalb der therapeutischen Spanne begonnen werden. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationschritten erfolgen (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b). Weiterhin zeichnet sich Brivaracetam durch eine rasche und vollständige Resorption und eine hohe Blut-Hirnschranken-Permeabilität aus (Nicolas et al., 2016; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b). Dadurch werden die therapeutisch wirksamen Konzentrationen bzw. entsprechende Serumspiegel in kurzer Zeit im zentralen Nervensystem erreicht. Zusammenfassend wird damit die Behandlung vereinfacht.

Bei Jugendlichen und Kindern ab vier Jahren mit einem KG von  $\geq 50$  kg kann Brivaracetam von Beginn der Behandlung an in der therapeutisch wirksamen Tagesdosis von 50 mg oder 100 mg (zweimal 25 mg bzw. zweimal 50 mg) angewendet werden (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018b). 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. Kinder ab einem Alter von vier Jahren und Jugendliche mit einem KG von  $< 50$  kg erhalten eine Anfangsdosis von 1 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag, welche basierend auf dem individuellen Ansprechen der Patienten auf 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden kann.

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

Seit über 20 Jahren erforscht UCB Pharma GmbH grundlegende Mechanismen epileptischer Anfallserkrankungen und hat in dieser Zeit mehrere neue Wirkstoffe zur Verfügung stellen können. Brivaracetam wurde von UCB Pharma GmbH zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab vier Jahren mit Epilepsie entwickelt.

- Brivaracetam hat einen positiven Effekt auf die Anfallshäufigkeit.
- Brivaracetam hat ein gutes Verträglichkeitsprofil.
- Brivaracetam besitzt ein geringes pharmakokinetisches 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 Studien 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 im Kindesalter liegen für den deutschen Versorgungskontext publizierte Daten vor. In einer im Jahr 2012 durchgeführten retrospektiven Analyse wurden Verschreibungsdaten aus dem Jahre 2009, mithilfe der IMS LRx Datenbank, von 83,6% der gesetzlich versicherten Einwohner Deutschlands analysiert. Die Datengrundlage, welche Patientencharakteristika, *International Classification of Disease* (ICD)-10-Diagnosen sowie Verschreibungen auf Ebene der Pharmazentralnummer (PZN) inkludiert, ermöglicht eine Ermittlung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer diagnostizierten Epilepsie ein Antikonvulsivum einnehmen. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung der Kinder und Jugendlichen entspricht dies einer Prävalenz von 5,2/1.000 (Hamer et al., 2012). Dieser Wert liegt leicht oberhalb der in einer Metaanalyse ermittelten Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen in Europa: Forsgren et al. (2005) haben dazu 19 Studien aus verschiedenen europäischen Ländern analysiert und Werte zwischen 4,5 bis 5,0/1.000 Patienten mit aktiver Epilepsie gefunden.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	errechnete Prävalenz in 1/1.000
Hamer et al. (2012)	Deutschland	Verschreibungsdaten gesetzlicher Krankenversicherter (ca. 83,6% aller GKV-Versicherter)	5,2
Forsgren et al. (2005)	Europa	Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematische Übersichtsliteratur	4,5 – 5,0

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### Inzidenz

Das Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken, ist in den ersten fünf Lebensjahren am höchsten, nimmt dann ab, und steigt im höheren Lebensalter wieder an (Freitag et al., 2001; Forsgren et al., 2005). Pfäfflin (2011) schätzt die Inzidenz für Kinder bis zu einem Alter von fünf Jahren auf 80 bis 100/100.000. Durchschnittlich liegt die Anzahl neu diagnostizierter Epilepsiefälle zwischen 40 und 60/100.000 (Pfäfflin, 2011). Vergleichbare Zahlen werden ebenfalls in einer Untersuchung von Camfield und Camfield (2015) berichtet, wonach die Inzidenzrate in Industrieländern bei Kindern und Jugendlichen zwischen 33 bis 82/100.000 liegt. Diese Spanne beinhaltet ebenfalls die in Metaanalysen ermittelten Inzidenzen der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen von 61/100.000 laut Freitag et al. (2001) sowie 70/100.000 laut Forsgren et al. (2005).

Tabelle 3-5: Inzidenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	Jahresinzidenz in 1/100.000
Pfäfflin (2011)	Deutschland	Unklar	80 – 100 (0 – 5 Jahre) 40 – 60 (durchschnittlich)
Freitag et al. (2001)	Deutschland	Prospektive Studie von neu diagnostizierten Epilepsiepatienten im Alter von einem Monat – 15 Jahren	61
Camfield und Camfield (2015)	Industrieländer	Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematische Übersichtsliteratur	33 – 82
Forsgren et al. (2005)	Europa	Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematische Übersichtsliteratur	70

*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.*

Da zur epidemiologischen Fortentwicklung der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen keine gesicherten Daten in der Literatur vorliegen, ist es notwendig sowohl Inzidenzen als auch demographische Parameter zu betrachten.

Insgesamt wurde zuletzt ein leichter Rückgang der Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen beobachtet (Hauser et al., 1993; Hauser et al., 1996; Kotsopoulos et al., 2002; Sander, 2003; Sillanpaa et al., 2011; Casetta et al., 2012; Cesnik et al., 2013). Kombiniert man dies mit einer stabilen Geburtenrate (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018), so resultiert daraus eine leicht sinkende Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Brivaracetam	5.825 – 11.539	5.040 – 9.984

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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, existieren verschiedene Publikationen, die sich mit der Bestimmung der Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit Epilepsie im Kindes- und Jugendalter beschäftigen. Um den unterschiedlichen Publikationen zur Bestimmung der Zielpopulation von Brivaracetam Rechnung zu tragen, wird im weiteren Vorgehen eine Spanne aus dem niedrigsten (4,5/1.000) (Forsgren et al., 2005) und dem höchsten (5,2/1.000) (Hamer et al., 2012) Wert der Epilepsieprävalenz verwendet.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Population	Anzahl	Quellen
Gesamtbevölkerung D (2016)	82.521.653	(Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), 2018b)
Bevölkerung $\geq 4$ Jahre und $< 16$ Jahre D (2016)	8.868.733	(Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), 2018a)
- davon Patienten mit Epilepsie (zwischen 4,5/1.000 und 5,2/1.000)	39.909 – 46.117	(Forsgren et al., 2005; Hamer et al., 2012)
- davon mit fokaler Epilepsie (35-60%)	13.968 – 27.670	(Forsgren et al., 2005; Pfäfflin, 2011)
- davon mit einer Zusatztherapie behandelt (41,7%)	5.825 – 11.539	(Hamer et al., 2012)
- davon GKV-Versicherte (86,53%; 2016)	5.040 – 9.984	(Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018; Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), 2018b)

Als aktuellste Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurden die Angaben des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), 2018b). Darin ist eine Gesamtbevölkerung von 82.521.653 für das Ende des Jahres 2016 angegeben. Ergänzend wurde zur Berechnung der pädiatrischen Bevölkerung ( $\geq 4$  Jahre und  $< 16$  Jahre) eine detaillierte Aufschlüsselung der Bevölkerungszahlen in verschiedenen Altersstufen analysiert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), 2018a). Um nun die Gesamtanzahl der Bevölkerungsgruppe der vier- bis 16-Jährigen zu ermitteln, wurden die nachfolgenden Teilsegmente der Population wie folgt berücksichtigt:

- Alle 5- bis unter 15-Jährigen (7.292.122)
- 1/4 des Segmentes der 1- bis unter 5-Jährigen (742.037)
- 1/5 des Segmentes der 15- bis unter 20-Jährigen (834.574)

Daraus ergibt sich eine Bevölkerungsgruppe der 4- bis 16-Jährigen von 8.868.733 Personen.

In der Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematische Übersichtsliteratur ermitteln Forsgren et al. (2005) bei Kindern und Jugendlichen eine Prävalenz der Epilepsie von 4,5-5,0/1.000. Hamer et al. (2012) berechnen aus den Verschreibungsdaten gesetzlich Krankenversicherter bei Kindern und Jugendlichen eine Prävalenz von 5,2/1.000. Aus diesen Werten ergibt sich für Kinder und Jugendliche eine Spanne von 39.909 bis 46.117 Epilepsiepatienten in Deutschland. Bei 35 bis 60% dieser Patienten (13.968 bis 27.670) kann ein fokaler Ursprung der Erkrankung angenommen werden (Forsgren et al., 2005; Pfäfflin,

2011). Der untere Wert der Spanne ergibt sich aus einer Publikation der DGfE von Pfäfflin (2011), die für generalisierte Epilepsien einen Anteil von 50 bis 65% nennt. Bei konservativer Berechnung ohne Berücksichtigung der nicht klassifizierbaren Anfälle, ergibt sich somit ein Anteil von 35 bis 50% für fokale Epilepsien. Der obere Wert der Spanne leitet sich aus Forsgren et al. (2005) ab, die den Anteil fokaler Epilepsien mit 42 bis 60% angeben. Ergänzend ermittelten Groth et al. (2017a) aus anonymisierten Routinedaten von 2,7 Millionen GKV-Versicherten einen Anteil von ca. 0,3% der Kinder unter 15 Jahren in Deutschland, die an fokaler Epilepsie leiden. Dies entspricht einer Zahl von 26.606 Patienten und liegt somit innerhalb der oben beschriebenen kalkulierten Spanne der Prävalenz von fokaler Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen.

Gemäß publizierter Daten werden nach einer Studie von Hamer et al. (2012) 41,7% der Epilepsiepatienten unter 18 Jahren mit einer Zusatztherapie behandelt (5.825 bis 11.539 Patienten).

Aus der deutschen Gesamtbevölkerung von 82.521.653 und einer Anzahl der in der GKV-Versicherten von 71.405.000 im Jahr 2016 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018) ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 86,53%. Es ist somit zusammenfassend eine **GKV-Zielpopulation** entsprechend der Indikation für Brivaracetam von **5.040 bis 9.984** 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 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).

Verifiziert werden konnte dies durch eine epidemiologische Untersuchung aus dem Jahr 2017. Groth et al. analysierten anonymisierte Routinedaten GKV-versicherter Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014 hinsichtlich deren medikamentöser Therapie. Es stellte sich heraus, dass nur ein Bruchteil der Patienten auf ein neuartiges Antikonvulsivum zurückgreift (Groth et al., 2017b; Groth et al., 2017c). Daher ist die tatsächliche Anzahl von Patienten, die mit Brivaracetam behandelt werden wird, vermutlich deutlich kleiner als die in den oberen Abschnitten dargestellte und in der weiteren Berechnung der Therapiekosten zugrunde gelegte Anzahl der Patienten (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 3-8 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 3-8: 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	nicht quantifizierbar	5.040 – 9.984

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der beschriebenen Herleitung in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

Da trotz der theoretischen Verfügbarkeit von 13 Antikonvulsiva für Kinder ab vier Jahren bei einem Teil der pädiatrischen Patienten keine Anfallskontrolle erreicht werden kann, besteht weiterhin Bedarf für die Entwicklung neuartiger Präparate. Brivaracetam zeigte als neu entwickeltes Antikonvulsivum bereits in erwachsenen Patienten Wirksamkeit durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit. Die im Rahmen des hier vorliegenden Dossiers präsentierten Ergebnisse für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren wurden in zwei klinischen Studien erhoben.

Mit den vorliegenden Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „*Pediatric Regulation*“ der Europäischen Union würde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann (European Parliament and the council of the European Union, 2006b; European Parliament and the council of the European Union, 2006a). Eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit war allerdings nicht möglich, was die vorliegenden Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte. 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. In der relevanten Zielpopulation wird aus formalen Gründen daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

### 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 Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs wurden Übersichts- und Originalartikel sowie Fachliteratur 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 der Homepage der DGfE und in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews unter Verwendung der Begriffe „epilepsy“ und „prevalence“ bzw. „epilepsy“ und „incidence“ oder „epilepsy“ und „epidemiology“ im durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 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. 1A Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Oxcarbazepin - 1 A Pharma® Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2014.
2. Abraham, S. & Shaju, M. 2013. Innovations in epilepsy management - an overview. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 16(4), 564-76. Epub 2013/11/12.
3. Badalamenti, V., Gasalla, T., Dilley, D., Dubois, F. & Elshoff, J. 2017. Interim Safety and Tolerability Analysis from an Open-label, Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients with Epilepsy.
4. Ben-Menachem, E. 2014. Medical management of refractory epilepsy--practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 55 Suppl 1, 3-8. Epub 2014/01/10.
5. Berg, A. T. 2009. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Neurologic Clinics*, 27(4), 1003-13. Epub 2009/10/27.
6. Berg, A. T., Nickels, K., Wirrell, E. C., Geerts, A. T., Callenbach, P. M., Arts, W. F., et al. 2013. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*, 132(1), 124-31. Epub 2013/06/12.
7. Berg, A. T., Loddenkemper, T. & Baca, C. B. 2014. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*, 55(1), 123-32. Epub 2013/12/10.
8. biomo pharma GmbH. 2016. Fachinformation levetiracetam-biomo 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Levetiracetam). Stand der Information: Dezember 2016.
9. Bluefish Pharmaceuticals AB. 2018. Fachinformation ZONISAMID Bluefish 50 mg/100 mg Hartkapseln (Zonisamid). Stand der Information: Februar 2018.
10. Brodie, M. J., Barry, S. J., Bamagous, G. A., Norrie, J. D. & Kwan, P. 2012. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), 1548-54. Epub 2012/05/11.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2018. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis\\_tiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf) [Zugriff am: 01.06.2018]
12. Camfield, P. & Camfield, C. 2015. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*, 17(2), 117-23. Epub 2015/04/22.
13. Cansu, A. 2010. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Research*, 89(1), 89-95. Epub 2009/10/13.
14. Casetta, I., Pugliatti, M., Faggioli, R., Cesnik, E., Simioni, V., Bencivelli, D., et al. 2012. Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005. *European Journal of Neurology*, 19(2), 312-6. Epub 2011/09/13.
15. Cesnik, E., Pedelini, F., Faggioli, R., Monetti, V. C., Granieri, E. & Casetta, I. 2013. Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy. *Neurological Sciences*, 34(12), 2167-72. Epub 2013/04/27.

16. Cramer, J. A., Gordon, J., Schachter, S. & Devinsky, O. 2007. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior*, 11(2), 160-78. Epub 2007/07/31.
17. Desitin Arzneimittel GmbH. 2016. Fachinformation Lamotrigin Desitin® Tabletten (Lamotrigin). Stand der Information: Dezember 2016.
18. DGfE 2008. Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes – und Jugendalter.
19. DGfE 2009. Leitlinien der Diagnostik und Therapie der Epilepsien im Kindesalter (5a)
20. 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 unter: [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) [Zugriff am: 01.06.2018]
21. 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 unter: [http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20Neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20Neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf) [Zugriff am: 01.06.2018]
22. DGfE 2015. Epilepsie für BetreuerInnen und Eltern
23. DGN 2017. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: Mai 2017.
24. Eisai Europe Limited. 2018. Fachinformation Fycompa® Filmtabletten (Perampanel). Stand der Information: Februar 2018.
25. Eisai Europe Limited / BIAL. 2018. Fachinformation Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten (Eslicarbazepinacetat). Stand der Information: Mai 2018.
26. epiKurier 2015. Epilepsie und Schule. *epiKurier Sonderausgabe*.
27. European Parliament and the council of the European Union. 2006a. Regulation (EC) No 1902/2006 of the european parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1902/reg\\_2006\\_1902\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf) [Zugriff am: 01.06.2018]
28. European Parliament and the council of the European Union. 2006b. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf) [Zugriff am: 01.06.2018]
29. Faught, E., Helmers, S. L., Begley, C. E., Thurman, D. J., Dilley, C., Clark, C., et al. 2015. Newer antiepileptic drug use and other factors decreasing hospital encounters. *Epilepsy & Behavior*, 45, 169-75. Epub 2015/03/31.
30. Fazel, S., Wolf, A., Langstrom, N., Newton, C. R. & Lichtenstein, P. 2013. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*, 382(9905), 1646-54. Epub 2013/07/26.
31. Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., et al. 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908. Epub 2010/03/25.

32. Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A. & Sillanpaa, M. 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 12(4), 245-53. Epub 2005/04/05.
33. Freitag, C. M., May, T. W., Pfafflin, M., Konig, S. & Rating, D. 2001. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 42(8), 979-85. Epub 2001/09/14.
34. French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., 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(8), 1261-73. Epub 2004/04/28.
35. French, J. A. 2007. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 48 Suppl 1, 3-7. Epub 2007/02/24.
36. French, J. A. & Gazzola, D. M. 2013. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 19(3 Epilepsy), 643-55. Epub 2013/06/07.
37. Fröscher, W., Blankenhorn, V., May, T.W., Neher, K., Rambeck, B.; Steinhoff, B. 2008. *Pharmakotherapie der Epilepsien*.
38. 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 Research*, 110, 157-65. Epub 2015/01/27.
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). 2018a. Indikator 2.3 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres nach Alter und Geschlecht, Region, ab 1990.
40. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). 2018b. Indikator 2.1 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres nach Geschlecht, Region, ab 1990.
41. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., 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(7), 1094-120. Epub 2006/08/05.
42. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kalviainen, R., et al. 2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3), 551-63. Epub 2013/01/29.
43. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2018. Fachinformation Lamictal Kautabletten bzw. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Lamotrigin). Stand der Information: Februar 2018.
44. 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(6393), 645-7. Epub 1983/09/03.
45. Groth, A., Borghs, S., Gille, P., Joeres, L. & Wilke, T. 2017a. Incidence and prevalence of epilepsy in Germany.
46. Groth, A., Borghs, S., Gille, P., Joeres, L. & Wilke, T. 2017b. Treatment patterns for adult patients with newly diagnosed epilepsy in Germany.
47. Groth, A., Wilke, T., Borghs, S., Gille, P. & Joeres, L. 2017c. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and

- cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *German Medical Science: GMS E-Journal*, 15, Doc09. Epub 2017/06/24.
48. Hamer, H. M., Dodel, R., Strzelczyk, A., Balzer-Geldsetzer, M., Reese, J. P., Schoffski, O., et al. 2012. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of Neurology*, 259(11), 2376-84. Epub 2012/05/01.
  49. Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Kurland, L. T. 1993. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3), 453-68. Epub 1993/05/01.
  50. Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Rocca, W. A. 1996. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*, 71(6), 576-86. Epub 1996/06/01.
  51. Hexal AG. 2014. Fachinformation Oxcarbazepin HEXAL® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Oxcarbazepin). Stand der Information: Dezember 2014.
  52. HGC GesundheitsConsult 2015. Abschlussbericht - Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten.
  53. 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.
  54. ILAE 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30(4), 389-99. Epub 1989/07/01.
  55. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. 2017. Fachinformation GabaLiquid GeriaSan® 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Gabapentin). Stand der Information: August 2017.
  56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 409 Brivaracetam (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A16-08
  57. Janssen-Cilag GmbH. 2017. Fachinformation Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten (Topiramate). Stand der Information: April 2017.
  58. Johannessen Landmark, C. & Patsalos, P. 2008. Pharmacokinetics of AEDs in pregnancy. In: Panayiotopoulos, C., Crawford, P. & Tomson, T. (Hrsg.) *Epilepsy in girls and women*. Oxford, UK: Medicinae.
  59. Johannessen, S. I. & Johannessen Landmark, C. 2010. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 254-67. Epub 2011/03/02.
  60. Jones, J. E., Watson, R., Sheth, R., Caplan, R., Koehn, M., Seidenberg, M., et al. 2007. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(7), 493-7. Epub 2007/06/27.
  61. Kotsopoulos, I. A., van Merode, T., Kessels, F. G., de Krom, M. C. & Knottnerus, J. A. 2002. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43(11), 1402-9. Epub 2002/11/09.
  62. Kwan, P. & Brodie, M. J. 2000. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 9(7), 464-8. Epub 2000/10/18.
  63. Kwan, P. & Sander, J. W. 2004. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(10), 1376-81. Epub 2004/09/21.

64. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., 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(6), 1069-77.
65. Kwan, P., Schachter, S. C. & Brodie, M. J. 2011. Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 919-26. Epub 2011/09/09.
66. Lee, S. K. 2014. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*, 4(2), 39-44. Epub 2015/01/28.
67. May, T. W., Pfafflin, M. & Cramer, J. A. 2001. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2(2), 106-14. Epub 2003/03/01.
68. Mintzer, S., Maio, V. & Foley, K. 2014. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy & behavior : E&B*, 34, 105-8. Epub 2014/04/17.
69. Moavero, R., Santarone, M. E., Galasso, C. & Curatolo, P. 2017. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain and Development*, 39(6), 464-9. Epub 2017/02/17.
70. Morrell, M. J. 2002. Epilepsy in women. *American Family Physician*, 66(8), 1489-94. Epub 2002/11/01.
71. Mula, M. & Cock, H. R. 2015. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 22(1), 24-30. Epub 2014/11/05.
72. Mumenthaler, M. & Mattle, H. 2008. *Neurologie*, Thieme.
73. Neligan, A., Bell, G. S., Johnson, A. L., Goodridge, D. M., Shorvon, S. D. & Sander, J. W. 2011. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, 134(Pt 2), 388-95. Epub 2011/02/01.
74. Neubauer, B. A. G., Stephanie; Hahn, Andreas 2008. Epilepsie im Kindes- und Jugendalter.
75. Nicolas, J. M., Hannestad, J., Holden, D., Kervyn, S., Nabulsi, N., Tytgat, D., et al. 2016. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*, 57(2), 201-9. Epub 2015/12/15.
76. O'Connor, S. E. & Zupanc, M. L. 2009. Women and epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 14(4), 212-20. Epub 2009/10/01.
77. Panzer, A., Polster, T. & Siemes, H. 2015. *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*.
78. Pati, S. & Alexopoulos, A. V. 2010. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77(7), 457-67. Epub 2010/07/06.
79. Pellock, J. M., Arzimanoglou, A., D'Cruz, O., Holmes, G. L., Nordli, D. & Shinnar, S. 2017. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children  $\geq$  2 years of age with focal seizures: The case for disease similarity. *Epilepsia*, 58(10), 1686-96. Epub 2017/07/30.
80. Perucca, E., Battino, D. & Tomson, T. 2014. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiology of Disease*, 72 Pt B, 217-23. Epub 2014/05/24.
81. Perucca, P. & Gilliam, F. G. 2012. Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet. Neurology*, 11(9), 792-802. Epub 2012/07/27.
82. Pfäfflin, M. 2011. Epidemiologie der Epilepsien. *Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.* [Online]. Verfügbar unter:

- <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html> [Zugriff am: 01.06.2018]
83. ratiopharm GmbH. 2016. Fachinformation Gabapentin-ratiopharm® 600 mg / 800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: Dezember 2016.
  84. ratiopharm GmbH. 2017. Fachinformation Gabapentin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln (Gabapentin). Stand der Information: Juli 2017.
  85. Reimers, A., Brodtkorb, E. & Sabers, A. 2015. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*, 28, 66-70. Epub 2015/04/07.
  86. Ross, J., Stefan, H., Schauble, B., Day, R. & Sander, J. W. 2010. European survey of the level of satisfaction of patients and physicians in the management of epilepsy in general practice. *Epilepsy & behavior : E&B*, 19(1), 36-42. Epub 2010/07/20.
  87. Sander, J. W. 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*, 16(2), 165-70. Epub 2003/03/20.
  88. Sander, J. W. & Bell, G. S. 2004. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(3), 349-51. Epub 2004/02/18.
  89. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017a. Fachinformation Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg Ergenyl® 300 mg/ml Lösung (Valproinsäure): Stand der Information: Juli 2017.
  90. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017b. Fachinformation Ergenyl® intravenös 100 mg/ml Injektionslösung (Valproinsäure). Stand der Information: Juli 2017.
  91. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., et al. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-21. Epub 2017/03/10.
  92. Schmidt, D. & Löscher, W. 2005. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*, 46(6), 858-77. Epub 2005/06/11.
  93. Schmidt, D. & Löscher, W. 2009. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Currents*, 9(2), 47-52. Epub 2009/05/08.
  94. Schmidt, D. & Schachter, S. C. 2014. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*, 348, g254. Epub 2014/03/04.
  95. Sharma, S. & Jain, P. 2014. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Annals of the Indian Academy of Neurology*, 17(3), 253-8. Epub 2014/09/16.
  96. Sillanpaa, M., Lastunen, S., Helenius, H. & Schmidt, D. 2011. Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: a nationwide 23-year registry study. *Epilepsia*, 52(10), 1857-67. Epub 2011/07/23.
  97. Sperling, M. R. 2004. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr*, 9(2), 98-101, 6-9. Epub 2004/03/05.
  98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2018. Lebendgeborene und Gestorbene Deutschland. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrb-ev04.html;jsessionid=38B4A10040DB7DDD0CB64530DFF021F7.InternetLive1> [Zugriff am: 06.06.2018]
  99. Stefan, H. & Feuerstein, T. J. 2007. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology and Therapeutics*, 113(1), 165-83. Epub 2006/10/13.

100. Steinhoff, B. J., Bacher, M., Bucurenciu, I., Hillenbrand, B., Intravooth, T., Kornmeier, R., et al. 2017. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy-A monocenter survey. *Seizure*, 48, 11-4. Epub 2017/04/02.
101. Steinig, I., von Podewils, F., Moddel, G., Bauer, S., Klein, K. M., Paule, E., et al. 2017. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*, 58(7), 1208-16. Epub 2017/05/10.
102. TAD Pharma GmbH. 2015. Fachinformation Valpro TAD chrono<sup>®</sup> 300 mg/- chrono<sup>®</sup> 500 mg (Valproinsäure). Stand der Information: April 2015.
103. Tomson, T. & Battino, D. 2012. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurology*, 11(9), 803-13. Epub 2012/07/19.
104. UCB Pharma GmbH. 2017a. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup> 10 mg/ml Sirup (Lacosamid). Stand der Information: November 2017.
105. UCB Pharma GmbH. 2017b. Fachinformation Levetiracetam UCB<sup>®</sup> Filmtabletten (Levetiracetam). Stand der Information: Januar 2017.
106. UCB Pharma GmbH. 2017c. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten (Lacosamid). Stand der Information: September 2017.
107. UCB Pharma GmbH. 2017d. Fachinformation Keppra<sup>®</sup> 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Levetiracetam). Stand der Information: Dezember 2017.
108. UCB Pharma GmbH. 2017e. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup> 10 mg/ml Infusionslösung (Lacosamid). Stand der Information: September 2017.
109. UCB Pharma GmbH. 2018a. Fachinformation Briviact<sup>®</sup> 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
110. UCB Pharma GmbH. 2018b. Fachinformation Briviact<sup>®</sup> 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
111. UCB Pharma GmbH. 2018c. Fachinformation Briviact<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
112. Villanueva, V., Giron, J. M., Martin, J., Hernandez-Pastor, L. J., Lahuerta, J., Doz, M., et al. 2013. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia*, 28(4), 195-204. Epub 2012/06/30.
113. WHO. 2003. Adherence to Long-term Therapies - Evidence for action. Verfügbar unter: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> [Zugriff am: 01.06.2018]
114. Wiebe, S. 2006. Burden of intractable epilepsy. *Advances in Neurology*, 97, 1-4. Epub 2005/12/31.
115. Zaccara, G. & Perucca, E. 2014. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 16(4), 409-31. Epub 2014/12/18.
116. Zhuo, C., Jiang, R., Li, G., Shao, M., Chen, C., Chen, G., et al. 2017. Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 2535. Epub 2017/06/02.
117. Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland. 2014. Rote-Hand-Brief: Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker. Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen. 1 A Pharma GmbH, A.-P. G., ACA Müller ADAG Pharma AG, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Dolorgiet GmbH. Co.KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, G.L. Pharma GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, kohlpharma GmbH, Mylan dura GmbH,

- neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Ratiopharm gmbH, Sanofi-Aventis GmbH, Stadapharm GmbH, TAD Pharma GmbH, TEVA gmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH.
118. Zupanc, M. L. & Haut, S. 2008. Epilepsy in women: special considerations for adolescents. *International Review of Neurobiology*, 83, 91-111. Epub 2008/10/22.

### 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 Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 730x/Jahr	365 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:				
Eslicarbazepin	Patienten >6 Jahre	kontinuierlich	1x/Tag 365x/Jahr	365 Tage
Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre	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	Patienten ≥6 Jahre	kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Topiramate	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	2x/Tag 730x/Jahr	365 Tage
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	1-2x/Tag 365–730x/Jahr	365 Tage
Zonisamid	Patienten ≥6 Jahre	kontinuierlich	1x/Tag 365x/Jahr	365 Tage
<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 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl Brivaracetam als auch alle Wirkstoffe der zVT werden stets als kontinuierliche Behandlung zur Senkung der Anfallsneigung eingesetzt. Dabei erfordern Eslicarbazepin und Zonisamid eine einmal tägliche Gabe; Lamotrigin und Valproinsäure werden jeweils ein- bis zweimal täglich eingenommen; Brivaracetam, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramate werden zweimal täglich verabreicht und Gabapentin dreimal täglich gegeben (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016a; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016b; ratiopharm GmbH, 2016; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017c; Bluefish Pharmaceuticals

AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: 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
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:			
Eslicarbazepin	Patienten >6 Jahre	kontinuierlich	365
Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre	kontinuierlich	365
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Oxcarbazepin	Patienten ≥6 Jahre	kontinuierlich	365
Topiramate	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Zonisamid	Patienten ≥6 Jahre	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 3-11 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 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 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Brivaracetam	gesamte Zielpopulation	365	1 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 200 mg/Tag DDD: 100 mg	18,5 kg <sup>a</sup> * 1 mg * 365 = 6,75 g 200 mg * 365 = 73 g <b>6,75 g – 73 g</b>
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:				
Eslicarbazepin	Patienten >6 Jahre	365	10 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 1.200 mg/Tag DDD: 800 mg	23,6 kg <sup>b</sup> * 10 mg * 365 = 86,14 g 1.200 mg * 365 = 438 g <b>86,14 g – 438 g</b>
Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre	365	25 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 3.600 mg/Tag DDD: 1.800 mg	23,6 kg <sup>b</sup> * 25 mg * 365 = 215,35 g <sup>c</sup> 3.600 mg * 365 = 1.314 g <b>215,35 g – 1.314 g</b>
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	365	4 mg/kg/Tag – 400 mg/Tag DDD: 300 mg	18,5 kg <sup>a</sup> * 4 mg * 365 = 27,01 g 400 mg * 365 = 146 g <b>27,01 g – 146 g</b>
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	365	1 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 400 mg/Tag DDD: 300 mg	18,5 kg <sup>a</sup> * 1 mg * 365 = 6,75 g 400 mg * 365 = 146 g <b>6,75 g – 146 g</b>
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	365	20 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 3.000 mg/Tag DDD: 1500 mg	18,5 kg <sup>a</sup> * 20 mg * 365 = 135,05 g 3.000 mg * 365 = 1.095 g <b>135,05 g – 1.095 g</b>
Oxcarbazepin	Patienten ≥6 Jahre	365	30 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 2.400 mg/Tag DDD: 1.000 mg <sup>c</sup>	23,6 kg <sup>b</sup> * 30 mg * 365 = 258,42 g 2.400 mg * 365 = 876 g <b>258,42 g – 876 g</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Topiramate	gesamte Zielpopulation	365	5 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 400 mg/Tag DDD: 300 mg	18,5 kg <sup>a</sup> * 5 mg * 365 = 33,76 g 400 mg * 365 = 146 g <b>33,76 g – 146 g</b>
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	365	450 mg/Tag – 1.500 mg/Tag DDD: 1.500 mg	450 mg * 365 = 164,25 g 1.500 mg * 365 = 547,5 g <b>164,25 g – 547,5 g</b>
Zonisamid	Patienten $\geq 6$ Jahre	365	6 mg/kg/Tag <sup>c</sup> – 500 mg/Tag DDD: 400 mg	23,6 kg <sup>b</sup> * 6 mg * 365 = 51,68 g 500 mg * 365 = 182,5 g <b>51,68 g – 182,5 g</b>

Abkürzungen: DDD - defined daily dose

a: Durchschnittsgewicht eines vierjährigen Kindes gemäß Mikrozensus 2013 (Gewicht in kg, beide Geschlechter) (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2014)

b: Durchschnittsgewicht eines sechsjährigen Kindes gemäß Mikrozensus 2013 (Gewicht in kg, beide Geschlechter) (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2014)

c: Durch die in Deutschland erhältlichen Wirkstärken nicht exakt darstellbar.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 des individuellen KG und 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 (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016a; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016b; ratiopharm GmbH, 2016; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017c; Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b).

In der Tabelle 3-11 sind diese Spannen, sowie die im amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen- (ATC-) Index ausgewiesenen DDD (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018a), 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. Sofern laut Fachinformation für die Berechnung der patientenindividuellen Dosierung Angaben zum KG erforderlich waren (in der Regel zur Berechnung der unteren Spanne; Patienten im Alter von vier bzw. sechs Jahren; Angabe KG in kg), wurden die aktuellsten durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung in Deutschland der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2014).

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. 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, jedoch nicht in der Erhaltungsphase, ausgegangen werden. Für die nachfolgenden Kostenberechnungen sind die vorangestellten auf Basis der Fachinformationen errechneten Dosierungen nach Körpergewicht nicht für jedes Präparat darstellbar, sodass für die Berechnung zum Teil gerundet werden musste. Eine ausführliche Auflistung der für die Kostenberechnung verwendeten Wirkstoffstärken und Dosierungen findet sich Abschnitt 3.3.5.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Brivaracetam	114,70 €(10 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 300 ml) 301,42 €(100 mg, 168 Filmtabletten)	107,19 € 283,57 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:		
Eslicarbazepin	113,10€(200 mg, 60 Tabletten, N2) 623,75 €(800 mg, 90 Tabletten, N2)	105,68 € 588,05 €
Gabapentin	24,78 €(FB, 100 mg, 200 Hartkapseln, N3) 107,96 €(FB, 600 mg, 200 Filmtabletten, N3)	23,01 € 106,19 €
Lacosamid	76,58 €(10 mg/ml Sirup, 200 ml, N1) 748,65 €(200 mg, 168 Filmtabletten, N3)	71,18 € 706,04 €
Lamotrigin	11,03 €(FB, 2mg, 30 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, N1) 11,20 €(FB, 5mg, 42 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, N1) 126,47 €(FB, 200 mg, 200 Tabletten, N3)	9,26 € 9,41 € 124,70 €
Levetiracetam	85,58 €(100mg/ml Lösung zum Einnehmen, 300 ml, N3) 89,37 €(FB, 750 mg, 200 Filmtabletten, N3)	80,27 € 87,60 €
Oxcarbazepin	49,06 €(60 mg/ml Suspension zum Einnehmen, 250 ml, N1) 171,53 €(600 mg, 200 Filmtabletten., N3)	43,13 € 162,14 €
Topiramate	83,34 €(FB, 50 mg, 200 Filmtabletten, N3) 267,50 €(FB, 200 mg, 200 Filmtabletten, N3)	80,98 € 249,61 €
Valproinsäure	24,55 €(FB, 150 mg, 200 Retardkapseln, N3) 44,80 €(FB, 500 mg, 200 Retardtabletten, N3)	22,78 € 42,49 €
Zonisamid	30,70 €(50 mg, 28 Hartkapseln, N1) 229,88 €(100 mg, 196 Hartkapseln, N3)	27,99 € 217,72 €
Abkürzungen: FB - Festbetrag; GKV - Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der vom G-BA definierten zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Juli 2018) entnommen (Lauer-Taxe, 2018). Für die Berechnung der Kosten pro Packung wurden die wirtschaftlichsten Präparate gewählt. Sofern Festbeträge vorhanden sind, wurden diese zur Kostenberechnung herangezogen. Eine detaillierte Übersicht zu den nachfolgenden Berechnungsschritten der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV ist in Modul 5 abgelegt (UCB Pharma GmbH, 2018c).

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 bis drei unterschiedliche Packungen angegeben, die jeweils zur Berechnung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs berücksichtigt wurden. Die Auswahl der Darreichungsform erfolgte unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen. Sofern erforderlich, wurden für die individuellen Dosierungen der unteren Spannen, z. T. bezogen auf das KG (in kg), auf oral flüssige Arzneimittel (z. B. Saft, Sirup, Lösung, Suspension oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension) zurückgegriffen (Hexal AG, 2014; biomo pharma GmbH, 2016; UCB Pharma GmbH, 2017c; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018b).

Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) wurde dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerabgabepreis (HAP) nach §2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15% auf den HAP, höchstens jedoch 37,80 € und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € hinzugezogen. Auf den Apothekeneinkaufspreis (AEP) wurden gemäß §3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3% auf den AEP, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 € und ein Notdienstzuschlag von 0,16 € berechnet. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß §3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19% addiert.

Zur Berechnungen der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV im Rahmen einer Zusatzbehandlung mit Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen ab vier Jahren anfallen, wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V zugrunde gelegt. Für unterlagengeschützte Präparate sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7% auf den Herstellerabgabepreis berücksichtigt. Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) wurde abweichend hiervon ein Abschlag von 6% auf den Herstellerabgabepreis bemessen. Für Generika und festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10% vom Apothekenverkaufspreis gewährt. Entsprechend § 130a Absatz 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Deshalb werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge laut Lauer-Taxe herangezogen. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren.

Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums waren im Rahmen dieses Dossiers nicht relevant. Eventuelle individuelle Rabattverträge mit Krankenkassen wurden nicht berücksichtigt.

Nach § 130 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel beachtet.

Die Berechnung des AVP (brutto) nach Addition der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird im Folgenden am Beispiel von Brivaracetam (100 mg, 168 Filmtabletten) dargestellt:

Apothekeneinkaufspreis (AEP)

= Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers/Herstellerabgabepreis (APU/HAP);  
229,71 € + Großhandelszuschlag (7,24 €) + Festzuschlag (0,70 €) = 237,65 €

Apothekenverkaufspreis (AVP brutto)

= AEP (237,65 €) + 3% Apothekenzuschlag (7,13 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) +  
Notfallpauschale (0,16 €) + 19% Umsatzsteuer (48,13 €) = 301,42 €

Es werden 7% (16,08 €) vom APU gemäß § 130a Abs. 1a SGB V und 1,77 € Rabatt durch  
Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V  
abgezogen.

Es ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 283,57 € pro Packung (100 mg,  
168 Filmtabletten).

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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	Patienten >6 Jahre	EBM 32083 Bestimmung der Natriumwerte im Serum	nicht näher spezifiziert	4
		EBM 32089 Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 32083 bei Erbringung mittels trägergebundener	nicht näher spezifiziert	4

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
		(vorportionierter) Reagenzien im Labor innerhalb der eigenen Arztpraxis als Einzelbestimmung(en)		
Gabapentin	Patienten $\geq 6$ Jahre	keine	-	-
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	Keine	-	-
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Oxcarbazepin	Patienten $\geq 6$ Jahre	keine	-	-
Topiramate	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	EBM 32122 Mechanisierter vollständiger Blutstatus	nicht näher spezifiziert	4
		EBM 32069 GOT	nicht näher spezifiziert	4
		EBM 32070 GPT	nicht näher spezifiziert	4
		EBM 32112 PTT	Jede zweite Untersuchung	2
		EBM 32113 Quick-Wert, Plasma	Jede zweite Untersuchung	2
		EBM 32116 Fibrinogen	Jede zweite Untersuchung	2
Zonisamid	Patienten $\geq 6$ Jahre	EBM 32247 Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Status	kontinuierlich	2
Abkürzungen: EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV - Gesetzliche Krankenversicherung; GOT - Glutamat-Oxalat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT - Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); PTT - partielle Thromboplastinzeit				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016a; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016b; ratiopharm GmbH, 2016; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017c; Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b). Im Folgenden werden die jeweiligen zusätzlichen GKV-Leistungen beschrieben.

#### *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.“ (Eisai Europe Limited / BIAL, 2018). Es wird davon ausgegangen, dass regelmäßige Blutuntersuchungen einmal pro Quartal vorgenommen werden. In diesem Rahmen wird viermal jährlich die Bestimmung der Natriumwerte im Serum veranschlagt. Ergänzend wird ein Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition EBM 32083 (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) bei Erbringung mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien im Labor innerhalb der eigenen Arztpraxis als Einzelbestimmung(en) berechnet.

#### *Valproinsäure:*

Valproinsäure ist nicht angezeigt bei Lebererkrankungen, Leber- oder Pankreasfunktionsstörungen, heptatischer Porphyrie, Blutgerinnungsstörungen, mitochondrialen Erkrankungen oder Harnstoffzyklusstörungen. Vor Beginn der Behandlung sollte deshalb eine ausführliche Anamnese das Vorliegen dieser Gegenanzeigen ausschließen.

In der Erhaltungstherapie soll laut der Fachinformation bei klinisch unauffälligen Kindern das Blutbild mit folgenden Parametern bei jeder ärztlichen Untersuchung bestimmt werden (es wird von einer Untersuchung pro Quartal ausgegangen):

- Thrombozyten
- GOT
- GPT

Außerdem sollten bei jeder zweiten Untersuchung zusätzlich die Gerinnungsparameter (PTT, Quick-Wert, Fibrinogen) erhoben werden (Silbernagl & Lang, 2005; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017).

*Zonisamid:*

Die Fachinformation zu Zonisamid empfiehlt eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels der Patienten (Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018). Es wird davon ausgegangen, dass regelmäßige Blutuntersuchungen halbjährlich vorgenommen werden.

Bei weiblichen Epilepsiepatienten, durchaus auch in der pädiatrischen Population, bei jugendlichen Patientinnen, muss während der Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit den Arzneimitteln Eslicarbazepin und Zonsamid eine verlässliche Verhütungsmethode angewendet werden (Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018). Dabei sollte auf Basis der individuellen klinischen Situation der jungen Patientin beurteilt werden, ob orale Kontrazeptiva oder mechanische Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden sollen. Da Eslicarbazepin die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinflusst, sollten hier grundsätzlich alternative wirksame und sichere Verhütungsmethoden angewendet werden.

Neben diesen abrechnungsfähigen zusätzlichen GKV-Leistungen sind weitere Kontroll- und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen relevant, die jedoch standardmäßig im Rahmen der sozialpädiatrischen Behandlung und Beratung enthalten sein sollten und aus diesem Grund nicht separat dargestellt werden. Hierzu zählt im Besonderen die Kontrolle von suizidalem Verhalten. Zusätzlich sollte eine Überwachung von Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sowie Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. der Haut) beobachtet werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
EBM 32083 Bestimmung der Natriumwerte im Serum	0,25 €
EBM 32089 Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 32083 bei Erbringung mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien im Labor innerhalb der eigenen Arztpraxis als Einzelbestimmung(en)	0,80 €
EBM 32247 Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Status Obligator Leistungsinhalt	13,80 €

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration (pH) im Blut, Bestimmung des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO <sub>2</sub> ), Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks (pO <sub>2</sub> ) Fakultativer Leistungsinhalt Messung der prozentualen Sauerstoffsättigung (SpO <sub>2</sub> ), Messung oder Berechnung weiterer Kenngrößen in demselben Untersuchungsgang (z. B. Hämoglobin, Bicarbonat, Basenabweichung)	
EBM 32122 Mechanisierter vollständiger Blutstatus Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung, Mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten	1,10 €
EBM 32069 GOT	0,25 €
EBM 32070 GPT	0,25 €
EBM 32112 <sup>a</sup> PTT	0,60 €
EBM 32113 <sup>a</sup> TPZ, Quick Wert, Plasma	0,60 €
EBM 32116 <sup>a</sup> Fibrinogenbestimmung	0,75 €
Abkürzungen: EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV - Gesetzliche Krankenversicherung; GOT - Glutamat-Oxalat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT - Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); PTT - partielle Thromboplastinzeit; TPZ - Thromboplastinzeit a: Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55€ Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2018)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-14 beschriebenen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe entnommen und beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016a; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016b; ratiopharm GmbH, 2016; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017c; Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b). Mögliche einmalig zu Therapiebeginn anfallenden Untersuchungen wurden nicht miteinbezogen. Die Kosten der Leistungen wurden dem aktuellen EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand vom 3. Quartal 2018 entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2018).

*Geben Sie in 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-15: 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	Patienten >6 Jahre <sup>a</sup>	EBM 32083	1,00 €	4.204,00 €– 8.328,00 €
		EBM 32089	3,20 €	13.452,80 €– 26.649,60 €
		<u>Gesamt</u>	4,20 €	17.656,80 €– 34.977,60 €
Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre <sup>a</sup>	Keine	–	–

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
Lacosamid	gesamte Zielpopulation	Keine	–	–
Lamotrigin	gesamte Zielpopulation	Keine	–	–
Levetiracetam	gesamte Zielpopulation	Keine	–	–
Oxcarbazepin	Patienten $\geq 6$ Jahre <sup>a</sup>	Keine	–	–
Topiramat	gesamte Zielpopulation	Keine	–	–
Valproinsäure	gesamte Zielpopulation	EBM 32122	4,40 €	22.176,00 €– 43.929,60 €
		EBM 32069	1,00 €	5.040,00 €– 9.984,00 €
		EBM 32070	1,00 €	5.040,00 €– 9.984,00 €
		EBM 32112 + EBM 32113 + EBM 32116 <sup>b</sup>	3,10 €	15.624,00 €– 30.950,40 €
		<u>Gesamt</u>	9,50 €	47.880,00 €– 94.848,00 €
Zonisamid	Patienten $\geq 6$ Jahre <sup>a</sup>	EBM 32247	27,60 €	116.030,40 €– 229.852,80 €

Abkürzungen: EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV - Gesetzliche Krankenversicherung  
a: 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 Tabelle 3-7.  
b: Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 €  
Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2018)

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 3-16: 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	234,75 €– 1.232,18 €	1.183.140,00 €– 12.302.085,12 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen:			
Eslicarbazepin	Patienten >6 Jahre <sup>b</sup>	647,09 €– 3.581,50 €	2.720.366,36 €– 29.826.732,00 €
Gabapentin	Patienten ≥6 Jahre <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	797,92 €– 2.054,84 €	3.354.455,68 €– 17.112.707,52 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>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 <b>4.204 – 8.328 Patienten</b>. Die Berechnung erfolgt gemäß den Annahmen in Tabelle 3-7.</p>			

Nicht für alle Wirkstärken und Darreichungsformen sind die unteren Dosierungen nach Körpergewicht exakt darstellbar, sodass an einigen Stellen für die Berechnung gerundet werden musste. Aus diesem Grund wurden die folgenden Dosierungen entsprechend der aktuell gültigen Fachinformation sowie der zur Verfügung stehenden Wirkstoffstärken laut LauerTaxe<sup>®</sup> gewählt:

- Brivaracetam: untere Dosierung von 9,25 mg pro Gabe (18,5 mg pro Tag) wurde auf 9 mg (18 mg pro Tag) gerundet

- Eslicarbacepin: untere Dosierung von 236 mg pro Gabe (236 mg pro Tag) wurde auf 200 mg pro Gabe (200 mg pro Tag) gerundet
- Gabapentin: untere Dosierung von 196,67 mg pro Gabe (590 mg pro Tag) wurde auf 200 mg (600 mg pro Tag) gerundet
- Lacosamid: untere Dosierung von 37 mg pro Gabe (74 mg pro Tag) ist über den Sirup darstellbar
- Lamotrigin: untere Dosierung von 18,5 mg pro Gabe (18,5 mg pro Tag) wurde auf 17 mg pro Gabe (17 mg pro Tag) gerundet
- Levetiracetam: untere Dosierung von 185 mg pro Gabe (370 mg pro Tag) wurde auf 175 mg (350 mg pro Tag) gerundet
- Oxcarbazepin: untere Dosierung von 354 mg pro Gabe (708 mg pro Tag) wurde auf 360 mg (720 mg pro Tag) gerundet
- Topiramate: untere Dosierung von 46,25 mg pro Gabe (92,5 mg pro Tag) wurde auf 50 mg (100 mg pro Tag) gerundet
- Valproinsäure: untere Dosierung von 450 mg pro Tag ist über die Tabletten darstellbar
- Zonisamid: untere Dosierung von 141,6 mg pro Gabe (141,6 mg pro Tag) wurde auf 150 mg pro Gabe (150 mg pro Tag) gerundet

Im Folgenden wird die Berechnung der Jahrestherapiekosten, die zu Lasten der GKV im Rahmen einer Zusatzbehandlung mit Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen ab vier Jahren anfallen, exemplarisch dargestellt:

Die Arzneimittelkosten zu Lasten der GKV betragen 107,19 €/Packung mit einer 300 ml Lösung zum Einnehmen mit je 10 mg/ml sowie 283,57 €/Packung mit 168 Tabletten (N3), ungeachtet der jeweiligen Wirkstärke von 25, 50, oder 100 mg. Für vierjährige Kinder mit einem Durchschnittsgewicht von 18,5 kg werden bei einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag insgesamt täglich 1,8 ml Lösung zum Einnehmen benötigt, die sich auf zwei Einzeldosen aufteilen. Daraus ergeben sich fixe Arzneimittelkosten von 234,75 €/pro Jahr. Da es sich um eine kontinuierliche Anwendung handelt, werden die benötigten Packungen nicht gerundet.

Für jugendliche Patienten werden pro Tag zwei Tabletten mit einer maximalen Wirkstärke von 100 mg pro Gabe benötigt, woraus sich Arzneimittelkosten von 1.232,18 €/pro Jahr ergeben. Bei der Therapie mit Brivaracetam entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Ausgehend von einer Zielpopulation von 5.040 Patienten resultiert dies im Minimalfall (18 mg/Tag) in Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt **1.183.140,00€** Wird die obere

Grenze der Zielpopulation von 9.984 Patienten und eine tägliche Dosis von 200 mg zur Berechnung veranschlagt, ergeben sich Kosten von maximal **12.302.085,12 €** pro Jahr.

### 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 bei Kindern mit Epilepsie überwiegend ambulant unter der Betreuung von Kinderärzten und Neuropädiatern in entsprechenden Praxen oder Spezialambulanzen.

Eine Reduktion der Anzahl der Anfälle um mindestens 50% konnte in allen untersuchten Patientenpopulationen gesehen werden, wobei Langzeitpatienten mit Responder-Raten von über 50% besonders von der Behandlung mit Brivaracetam zu profitieren scheinen. Außerdem zeigte Brivaracetam in dieser vulnerablen Population von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie ein gutes Verträglichkeitsprofil. So war die Inzidenz der therapiebezogenen „Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse“ sehr niedrig mit jeweils einem Patienten in den einzelnen untersuchten zulassungsrelevanten Patientenpopulationen. Todesfälle, die auf die Therapie zurückzuführen waren, traten unter der Therapie mit Brivaracetam nicht auf. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor. In den klinischen Studien des Entwicklungsprogramms sind unter Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren wenige Studien- oder Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aufgetreten (14,7% in der Studie N01263, 4,3% in der direkt rekrutierten Studienpopulation der Studie N01266 und 7,7% in der Studienpopulation der Langzeit-Follow-up Patienten der Studie N01266).

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. Dies ist bei einem Teil der Zielpopulation – bei jugendlichen Patientinnen – zu beachten.

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 bei der Gesamtpopulation der Epilepsiepatienten angegeben wird (Häussler, 2014). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer aktuellen epidemiologischen Analyse von Groth et al. (2017a) gefunden.

Laut der DGfE werden neu zugelassene Antikonvulsiva 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).

Verifiziert werden konnte dies durch eine epidemiologische Untersuchung aus dem Jahre 2017. Groth et al. analysierten anonymisierte Routinedaten GKV-versicherter Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014 hinsichtlich deren medikamentöser Therapie. Es stellte sich heraus, dass nur ein Bruchteil der Patienten auf ein neuartiges Antikonvulsivum zurückgreift (Groth et al., 2017a; Groth et al., 2017b). Um zusätzlich Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zum Ordnungsverhalten von Antikonvulsiva bei Kindern und Jugendlichen zu erhalten, wird zurzeit mit einem externen Institut eine Analyse auf Basis von anonymisierten GKV-Routinedaten durchgeführt. Die Publikation der Ergebnisse dieser Untersuchung wird für November 2018 erwartet.

Zur Markteinführung von Brivaracetam in Deutschland im Jahr 2016 war UCB Pharma GmbH im Nutzenbewertungsdossier zu Brivaracetam in der Erwachsenen-Indikation (Kodierung A) von einer Patientenzahl von deutlich unter 10.000 in den ersten 12 Monaten nach der Zulassung ausgegangen. Inzwischen konnten diese Annahmen verifiziert werden: Aus den UCB Pharma GmbH vorliegenden Ordnungsdaten ließen sich für das Jahr 2016 insgesamt 932.344 Tagesdosen aus den GKV Versorgungsdaten ermitteln. Bei 365 Therapietagen pro Jahr entspräche dies (ab dem 15. Februar 2016; 241 Behandlungstage) 3.869 therapierten Brivaracetam-Patienten. Im zweiten Jahr nach Einführung lag die Zahl der Tagesdosen bei 1.522.092 und damit (bei gleicher Vorgehensweise) 4.170 Patienten.

Betrachtet man die vom G-BA definierte Spanne der Zielpopulation (86.000 – 200.000 Patienten) für die Erwachsenenzulassung, ergeben sich im Mittel insgesamt 143.000 Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016). Nutzt man gleiches Vorgehen bei der von UCB Pharma GmbH veranschlagten Spanne für die Kinderpopulation und überträgt die relative Ordnungsentwicklung der Erwachsenen, führt dies zu einer Annahme von unter 500 Patienten in der Population der Kinder und Jugendlichen für die ersten 12 Monate nach der Zulassungserweiterung.

Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Anzahl von Patienten auch in der Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen, die mit Brivaracetam behandelt werden, weitaus kleiner als die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Zielpopulation ist.

Aus den oben dargelegten Gründen stellen die in Tabelle 3-16 aufgeführten Therapiekosten eine deutliche Überschätzung der tatsächlich durch Brivaracetam entstehenden Kosten dar.

*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.*

Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Daten und den erwarteten Versorgungsanteilen von Brivaracetam, geht UCB Pharma GmbH nicht davon aus, dass durch die Zulassungserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche ab vier Jahre Mehrkosten in der regelhaften gesetzlichen Krankenversorgung entstehen.

### **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 (1A Pharma GmbH, 2014; Hexal AG, 2014; TAD Pharma GmbH, 2015; biomo pharma GmbH, 2016; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016a; Desitin Arzneimittel GmbH, 2016b; ratiopharm GmbH, 2016; Janssen-Cilag GmbH, 2017; ratiopharm GmbH, 2017; UCB Pharma GmbH, 2017a; UCB Pharma GmbH, 2017b; UCB Pharma GmbH, 2017c; Bluefish Pharmaceuticals AB, 2018; Eisai Europe Limited / BIAL, 2018; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2018; UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b). Zusätzlich wurden zur Berechnung des Verbrauchs die Angaben zur DDD im ATC-Index des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information betrachtet (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018a). 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 mit Stand vom 15. Juli 2018 entnommen (Lauer-Taxe, 2018). Festbetragspreise wurden über die Festbetragsliste mit Stand vom 01. Juli 2018 ermittelt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018b).

Angaben zu den zusätzlichen GKV-Kosten wurden dem aktuellen EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 3. Quartal 2018 entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2018).

### 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. 1A Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Oxcarbazepin - 1 A Pharma® Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2014.
2. biomo pharma GmbH. 2016. Fachinformation levetiracetam-biomo 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Levetiracetam). Stand der Information: Dezember 2016.
3. Bluefish Pharmaceuticals AB. 2018. Fachinformation ZONISAMID Bluefish 50 mg/100 mg Hartkapseln (Zonisamid). Stand der Information: Februar 2018.
4. Desitin Arzneimittel GmbH. 2016a. Fachinformation Lamotrigin Desitin® Tabletten (Lamotrigin). Stand der Information: Dezember 2016.
5. Desitin Arzneimittel GmbH. 2016b. Fachinformation Orfiril® long 150 mg, Hartkapseln, retardiert (Valproinsäure). Stand der Information: Oktober 2016.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2018a. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Verfügbar unter:  
<https://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>
7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2018b. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand 1. Juli. Verfügbar unter:  
<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2018/festbetrage-20180701.pdf>
8. 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 unter:  
[http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf) [Zugriff am: 01.06.2018]

9. Eisai Europe Limited / BIAL. 2018. Fachinformation Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten (Eslicarbazepinacetat). Stand der Information: Mai 2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf)
11. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. 2014. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de> [Zugriff am: 06.06.2018]
12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2018. Fachinformation Lamictal Kautabletten bzw. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Lamotrigin). Stand der Information: Februar 2018.
13. Groth, A., Borghs, S., Gille, P., Joeres, L. & Wilke, T. 2017a. Treatment patterns for adult patients with newly diagnosed epilepsy in Germany.
14. Groth, A., Wilke, T., Borghs, S., Gille, P. & Joeres, L. 2017b. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *German Medical Science: GMS E-Journal*, 15, Doc09. Epub 2017/06/24.
15. Häussler, B., Höer, A., Hempel, E. 2014. *Arzneimittel-Atlas 2014 - Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*, Berlin Heidelberg, Springer.
16. Hexal AG. 2014. Fachinformation Oxcarbazepin HEXAL® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Oxcarbazepin). Stand der Information: Dezember 2014.
17. Janssen-Cilag GmbH. 2017. Fachinformation Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten (Topiramate). Stand der Information: April 2017.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2018. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2018.
19. Lauer-Taxe. 2018. Einträge der Lauer-Taxe. Stand 15. Juli 2018.
20. ratiopharm GmbH. 2016. Fachinformation Gabapentin-ratiopharm® 600 mg / 800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: Dezember 2016.
21. ratiopharm GmbH. 2017. Fachinformation Gabapentin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln (Gabapentin). Stand der Information: Juli 2017.
22. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017. Fachinformation Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg Ergenyl® 300 mg/ml Lösung (Valproinsäure): Stand der Information: Juli 2017.
23. Silbernagl, S. & Lang, F. 2005. Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag KG.
24. TAD Pharma GmbH. 2015. Fachinformation Valpro TAD chrono® 300 mg/- chrono® 500 mg (Valproinsäure). Stand der Information: April 2015.
25. UCB Pharma GmbH. 2017a. Fachinformation Levetiracetam UCB® Filmtabletten (Levetiracetam). Stand der Information: Januar 2017.
26. UCB Pharma GmbH. 2017b. Fachinformation Vimpat® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten (Lacosamid). Stand der Information: September 2017.
27. UCB Pharma GmbH. 2017c. Fachinformation Vimpat® 10 mg/ml Sirup (Lacosamid). Stand der Information: November 2017.
28. UCB Pharma GmbH. 2018a. Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.

29. UCB Pharma GmbH. 2018b. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
30. UCB Pharma GmbH. 2018c. Überblick: Wirkstoffe & Preise (Stand Lauertaxe: 15.07.2018).

### 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 (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018c):

„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].“

#### **Brivaracetam 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten**

##### **Anwendungsgebiet**

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

## **Dosierung und Art der Anwendung**

### ***Dosierung***

#### *Erwachsene*

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.

#### *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 [der Fachinformation]).

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. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Erwachsenen sollte eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag erwogen werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 50 kg wird eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag empfohlen. 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]).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg/Tag empfohlen. Die Höchstdosis sollte 3 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Der Arzt sollte die je nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht über die empfohlenen Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche. Weitere Einzelheiten sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Filmtabletten

	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche ≥ 50 kg</b>	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche &lt; 50 kg</b>
	<b>Verabreichung aufgeteilt in zwei gleiche Dosen</b>	<b>Verabreichung aufgeteilt in zwei gleiche Dosen</b>
<b>Therapeutischer Dosisbereich</b>	50–200 mg/Tag	1–4 mg/kg/Tag
<b>Empfohlene Anfangsdosis</b>	50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag) <sup>a</sup>	1 mg/kg/Tag (oder 2 mg/kg/Tag) <sup>a</sup>
<b>Empfohlene Erhaltungsdosis</b>	100 mg/Tag	2 mg/kg/Tag
a: Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion.		

#### *Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 100 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

#### *Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 2 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und

einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

#### *Kinder unter vier Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter vier 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]).

#### **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 Betreuer) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 [der Fachinformation] enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

##### ***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]).

### *Lactose-Intoleranz*

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

### **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 (siehe Tabelle 3-18).

### *Andere Enzyminduktoren*

Andere 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 Topiramate) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 3-18 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  $C_{\max}$ ).

Tabelle 3-18: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Filmtabletten

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Carbamazepin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) 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 <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramat	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Abkürzungen: AUC - <i>area under the plasma concentration curve</i>		
<sup>a</sup> Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.		

### *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 gebärfähigen 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 Antiepileptika 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 Carbamazepin-epoxid, 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 war 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 3-19 sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu drei placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren 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 3-19: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Filmtabletten

<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]).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

### *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*

Das bei Kindern beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7% der pädiatrischen Patienten (häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4% bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8% der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1% bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7%).

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis <4 Jahren ist begrenzt. Es gibt begrenzte Daten zur Entwicklung des Nervensystems bei Kindern im Alter von <4 Jahren. Es 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 bis 74 Jahren und 30 im Alter von 75 bis 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 über das in Anhang V [der Fachinformation] aufgeführte nationale Meldesystem 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 Stunden.).

Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Stunden) und reduziert 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 Körperwassers 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, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). 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 mit einem dreiwöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten dreistufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von einem Monat bis <16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betragen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. 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. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg Körpergewicht) auf 3,58 l/h geschätzt.

Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

### *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 EC<sub>50</sub> (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 42-fach über der klinischen Exposition [AUC]) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer C<sub>max</sub> 64-fach über der klinischen C<sub>max</sub> 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 (8-fache 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 15-fachen 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 hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6-fachen 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**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **Brivaracetam 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen**

### **Anwendungsgebiete**

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

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

#### ***Dosierung***

##### *Erwachsene*

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.

##### *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 Durchbrucharfälle 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 [der Fachinformation]).

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. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Erwachsenen sollte eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag erwogen werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 50 kg wird eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag empfohlen. 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]).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg/Tag empfohlen. Die Höchstdosis sollte 3 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

*Kinder und Jugendliche*

Der Arzt sollte die je nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen. Es wird empfohlen, dass Eltern oder Pfleger Briviact Lösung zum Einnehmen mit der in der Schachtel befindlichen Dosierhilfe (10 ml oder 5 ml Applikationsspritze für die orale Anwendung) verabreichen.

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht über die empfohlenen Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche. Weitere Einzelheiten sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche ≥ 50 kg</b>	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche &lt; 50 kg</b>
	<b>Verabreichung aufgeteilt in 2 gleiche Dosen</b>	<b>Verabreichung aufgeteilt in 2 gleiche Dosen</b>
Therapeutischer Dosisbereich	50–200 mg/Tag	1–4 mg/kg/Tag
Empfohlene Anfangsdosis	50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag) <sup>a</sup>	1 mg/kg/Tag (oder 2 mg/kg/Tag) <sup>a</sup>
Empfohlene Erhaltungsdosis	100 mg/Tag	2 mg/kg/Tag
a: Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion.		

*Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 100 mg/Tag begonnen werden. Die

Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

*Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 2 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

Die Dosis pro Einnahme sollte für den jeweiligen Patienten nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Volumen je Anwendung (ml)} = [\text{Gewicht (kg)} \times \text{Tagesdosis (mg/kg/Tag)}] \times 0,05$$

Die nachstehende Tabelle enthält Beispiele für das Volumen der Lösung zum Einnehmen je Anwendung in Abhängigkeit von der verordneten Dosis und dem Körpergewicht. Das genaue Volumen der Lösung zum Einnehmen ist nach dem genauen Körpergewicht des Kindes zu berechnen.

Tabelle 3-21: Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Anwendung – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

Körpergewicht	Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Anwendung			
	Dosis von 1 mg/kg/Tag <b>0,05 ml/kg/Einnahme</b> (entspricht 0,5 mg/kg/Einnahme)	Dosis von 2 mg/kg/Tag <b>0,1 ml/kg/ Einnahme</b> (entspricht 1 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 3 mg/kg/Tag <b>0,15 ml/kg/ Einnahme</b> (entspricht 1,5 mg/kg/ Einnahme)	Dosis von 4 mg/kg/Tag <b>0,2 ml/kg/ Einnahme</b> (entspricht 2 mg/kg/ Einnahme)
10 kg	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)	1,5 ml (15 mg)	2 ml (20 mg)
15 kg	0,75 ml (7,5 mg)	1,5 ml (15 mg)	2,25 ml (22,5 mg)	3 ml (30 mg)
20 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)
25 kg	1,25 ml (12,5 mg)	2,5 ml (25 mg)	3,75 ml (37,5 mg)	5 ml (50 mg)
30 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml

Körpergewicht	Volumen der Lösung zum Einnehmen pro Anwendung			
	(15 mg)	(30 mg)	(45 mg)	(60 mg)
35 kg	1,75 ml (17,5 mg)	3,5 ml (35 mg)	5,25 ml (52,5 mg)	7 ml (70 mg)
40 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
45 kg	2,25 ml (22,5 mg)	4,5 ml (45 mg)	6,75 ml (67,5 mg)	9 ml (90 mg)
50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

### *Kinder unter vier Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter vier 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 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.

Die Briviact Lösung zum Einnehmen wird mit einer 5 ml- und 10 ml-Applikationsspritze mit zugehörigem Adapter bereitgestellt.

Applikationsspritze (5 ml, skaliert in 0,1 ml-Schritten) mit Adapter, empfohlen für Patienten, die weniger als 20 kg wiegen oder maximal 50 mg (5 ml) Brivaracetam je Anwendung benötigen.

Die 5 ml Applikationsspritze muss bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg verwendet werden, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, da mit der 10 ml-Applikationsspritze keine genauen Volumenmessungen <1 ml möglich sind.

Eine volle 5 ml-Applikationsspritze entspricht 50 mg Brivaracetam. Das kleinste entnehmbare Volumen beträgt 0,25 ml, was 2,5 mg Brivaracetam entspricht. Ab dem 0,1 ml-Messstrich entspricht jeder Teilschritt 0,1 ml, also 1 mg Brivaracetam. Ab 0,25 ml sind bis 5 ml weitere Abstufungen (bei 0,25 ml und 0,75 ml) markiert.

Applikationsspritze (10 ml, skaliert in 0,25 ml-Schritten) mit Adapter, empfohlen für Patienten, die mehr als 20 kg wiegen oder eine Dosis zwischen 50 mg und 100 mg (5 ml bis 10 ml) Brivaracetam je Anwendung benötigen.

Eine volle 10-ml-Applikationsspritze entspricht 100 mg Brivaracetam. Das kleinste entnehmbare Volumen beträgt 1 ml, was 10 mg Brivaracetam entspricht. Ab dem 1 ml-Messstrich entspricht jeder Teilschritt 0,25 ml, also 2,5 mg Brivaracetam.

Hinweise zum Gebrauch sind in der Packungsbeilage enthalten.

### **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. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 [der Fachinformation] enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

#### ***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***

##### *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 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 (siehe Tabelle 3-22).

### *Andere Enzyminduktoren*

Andere 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 42-fach 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 Topiramate) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 3-22 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  $C_{\max}$ ).

Tabelle 3-22: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Carbamazepin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 13% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) 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 <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> 20% ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramamat	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Abkürzungen: AUC - <i>area under the plasma concentration curve</i> a: Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.		

**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, FSH und SHBG beobachtet.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen 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 Antiepileptika 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 Carbamazepin-epoxid, 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 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 war 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 sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu drei placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren 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 3-23: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

<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
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergie vom Soforttyp I
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]).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

### *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*

Das bei Kindern beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7% der pädiatrischen Patienten (häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4 % bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8% der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1% bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7%).

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis <4 Jahren ist begrenzt. Es gibt begrenzte Daten zur Entwicklung des Nervensystems bei Kindern im Alter von <4 Jahren. Es 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 bis 74 Jahren und 30 im Alter von 75 bis 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 über das in Anhang V [der Fachinformation] aufgeführte nationale Meldesystem 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 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate (im Median  $t_{\max}$  3 Stunden) und reduziert 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 Körperwassers 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, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). *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 Verstoffwechselung 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-gp, der MRP 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der 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 mit einem dreiwöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten, dreistufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von 1 Monat bis <16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betrugen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. 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. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg KG) auf 3,58 l/h geschätzt.

Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

#### *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 EC<sub>50</sub> (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 42-fach über der klinischen Exposition [AUC]) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer C<sub>max</sub> 64-fach über der klinischen C<sub>max</sub> 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 (8-fache 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 15-fachen 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 6-fachen 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**

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.

## **Brivaracetam 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung**

### **Anwendungsgebiet**

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

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

#### ***Dosierung***

##### *Erwachsene*

Die Behandlung mit Brivaracetam kann entweder über eine intravenöse oder eine orale Anwendung begonnen werden. Bei der Umstellung von der oralen auf die intravenöse Anwendung oder umgekehrt sollten die tägliche Gesamtdosis und die Anwendungshäufigkeit beibehalten werden. Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, bei denen eine orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

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.

Es liegen keine Erfahrungen für eine zweimal tägliche intravenöse Anwendung von Brivaracetam für einen Zeitraum länger als vier Tage vor.

##### *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 [der Fachinformation]).

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. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Erwachsenen sollte eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag erwogen werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 50 kg wird eine Anfangsdosis von 50 mg/Tag empfohlen. 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]).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg/Tag empfohlen. Die Höchstdosis sollte 3 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

*Kinder und Jugendliche*

Wie bei Erwachsenen ist die Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung eine alternative Art der Anwendung bei Patienten, bei denen eine Einnahme vorübergehend nicht möglich ist. Es liegen keine Erfahrungswerte für die zweimal tägliche intravenöse Anwendung von Brivaracetam über einen Zeitraum von mehr als vier Tagen vor.

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht über die empfohlenen Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche. Weitere Einzelheiten sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab vier Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung

	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche ≥ 50 kg</b>	<b>Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche &lt; 50 kg</b>
	<b>Verabreichung aufgeteilt in zwei gleiche Dosen</b>	<b>Verabreichung aufgeteilt in zwei gleiche Dosen</b>
Therapeutischer Dosisbereich	50 - 200 mg/Tag	1 - 4 mg/kg/Tag
Empfohlene Anfangsdosis	50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag) <sup>a</sup>	1 mg/kg/Tag (oder 2 mg/kg/Tag) <sup>a</sup>
Empfohlene Erhaltungsdosis	100 mg/Tag	2 mg/kg/Tag
a: Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion.		

*Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 100 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/Tag.

Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.

*Kinder (ab vier Jahren) und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion kann Brivaracetam auch mit 2 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden.

*Kinder unter vier Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern im Alter unter vier 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**

Intravenöse Bolusinjektion: Brivaracetam kann ohne Verdünnung als intravenöse Bolusinjektion angewendet werden.

Intravenöse Infusion: Brivaracetam kann mit einem kompatiblen Verdünnungsmittel verdünnt und als intravenöse Infusion über 15 Minuten angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6 [der Fachinformation]). Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Brivaracetam als Bolusinjektion bzw. intravenöse Infusion wurde nicht in Akutsituationen wie z. B. Status epilepticus untersucht und ist daher für solche Situationen nicht empfohlen.

**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. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 [der Fachinformation] enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

### ***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]).

### ***Natriumgehalt***

Die Injektions-/Infusionslösung enthält 0,83 mmol (bzw. 19,14 mg) Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### **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 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 (siehe Tabelle 1 [der Fachinformation]).

#### *Andere Enzyminduktoren*

Andere 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 Topiramamat) untersucht. Die Wechselwirkungen auf die Plasmakonzentration sind in Tabelle 1 [der Fachinformation] 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  $C_{max}$ ).

Tabelle 3-25: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antiepileptika – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Carbamazepin	AUC 29% ↓ $C_{max}$ 13% ↓ Keine Dosisanpassung erforderlich	Carbamazepin - Kein Einfluss Carbamazepin - Epoxid ↑ (siehe unten) 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 <sup>a</sup> AUC 20% ↑ <sup>a</sup> $C_{max}$ 20% ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramamat	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss

<b>Gleichzeitig angewendetes Antiepileptikum</b>	<b>Einfluss des Antiepileptikums auf die Brivaracetam-Plasmakonzentration</b>	<b>Einfluss von Brivaracetam auf die Plasmakonzentration des Antiepileptikums</b>
Abkürzungen: AUC - <i>area under the plasma concentration curve</i> a: Basierend auf einer Studie, welche die Anwendung einer über der therapeutisch liegenden Dosis von 400 mg/Tag Brivaracetam einschloss.		

### ***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, FSH und SHBG beobachtet.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Ärzte sollten mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Brivaracetam anwenden, 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 Antiepileptika 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 Carbamazepinepoxid, 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 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 war 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 sind die Nebenwirkungen, die bei einer Überprüfung der Sicherheitsdatenbank zu drei placebokontrollierten klinischen Studien mit festgelegter Dosis für Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren 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 3-26: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Brivaracetam nach Systemorganklasse und Häufigkeit – Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen aus klinischen Studien
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergie vom Soforttyp I
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]).

Bei einer kleinen Anzahl von Brivaracetam-Patienten (9/3022) sind während der klinischen Entwicklung Reaktionen aufgetreten, die auf Allergien vom Soforttyp (Typ I) hindeuten.

Nebenwirkungen bei der intravenösen Anwendung sind generell vergleichbar mit denen, die nach oraler Anwendung beobachtet werden. Unter der intravenösen Anwendung traten bei 2,8% der Patienten Schmerzen an der Einstichstelle auf.

#### *Offene Erweiterungsstudien*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Das bei Kindern beobachtete Sicherheitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein. In offenen, nicht-kontrollierten Langzeitstudien wurden Suizidgedanken bei 4,7% der pädiatrischen Patienten (häufiger bei Jugendlichen) im Vergleich zu 2,4% bei Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden Verhaltensstörungen bei 24,8% der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 15,1% bei Erwachsenen berichtet. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, nicht schwerwiegend und führte nicht zum Absetzen der Medikation. Eine zusätzliche bei Kindern berichtete Nebenwirkung war die psychomotorische Hyperaktivität (4,7%).

Die Sicherheitsdatenlage aus offenen Studien bei Kindern im Alter von 1 Monat bis <4 Jahren ist begrenzt. Es gibt begrenzte Daten zur Entwicklung des Nervensystems bei Kindern im Alter von <4 Jahren. Es 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 bis 74 Jahren und 30 im Alter von 75 bis 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 über das in Anhang V [der Fachinformation] aufgeführte nationale Meldesystem 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 Stunden).

Die gleichzeitige Einnahme mit fettreicher Nahrung verlangsamt die Resorptionsrate (im Median  $t_{max}$  3 Stunden) und reduziert 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 Körperwassers 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, überwiegend durch Hydroxylierung der Propyl-Seitenkette des Carbonsäure-Metaboliten (hauptsächlich über CYP2C9). *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-gp, der MRP 1 und 2 und wahrscheinlich nicht der 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 mit einem dreiwöchigen Evaluierungszeitraum und einer wöchentlich festgelegten, dreistufigen Auftitration mit Brivaracetam Lösung zum Einnehmen wurden 99 Patienten im Alter von 1 Monat bis <16 Jahren untersucht. Brivaracetam wurde bei wöchentlich steigenden Dosen von ungefähr 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 4 mg/kg/Tag verabreicht. Alle Dosen waren dem jeweiligen Körpergewicht angepasst und betragen höchstens 50 mg/Tag, 100 mg/Tag und 200 mg/Tag. Am Ende des Evaluierungszeitraums konnten die Patienten für die Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie geeignet sein, in der sie die Behandlung mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis fortsetzten (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Die Plasmakonzentrationen verhielten sich in allen Altersgruppen proportional zur Dosis. 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. Die geschätzte Plasma-Clearance betrug 1,61 l/h, 2,18 l/h bzw. 3,19 l/h bei Kindern mit einem Körpergewicht von 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg. Im Vergleich dazu wurde die Plasma-Clearance bei erwachsenen Patienten (70 kg KG) auf 3,58 l/h geschätzt.

Zu Neugeborenen liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

### ***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 42-fach über der klinischen Exposition [AUC]) festgestellt. Bei Affen traten ZNS-Symptome (Niederlegen, Gleichgewichtsstörungen, ungeschickte Bewegungen) bei einer  $C_{max}$  64-fach 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 (8-fache 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 hirn-histopathologischer Untersuchungen wurden nicht beobachtet. Bei jungen Hunden waren die beobachteten Brivaracetam-induzierten Veränderungen in der 6-fachen 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**

3 Jahre

Nach Verdünnung von Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung mit den in Abschnitt 6.6 genannten Verdünnungsmitteln wurde eine physikalische Kompatibilität und chemische Stabilität für 24 Stunden bei Temperaturen bis 25°C bei Aufbewahrung in PVC- oder Polyolefin-Beuteln nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung nach Verdünnung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 [der Fachinformation].

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Brivaracetam Injektions-/Infusionslösung ist physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn es mit den folgenden Verdünnungsmitteln gemischt wird:

#### Verdünnungsmittel

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5%)
- Ringer-Lactat-Injektionslösung

Nicht verwendetes 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.*

Annex IIb (UCB Pharma S.A., 2018a) 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.*

Annex IId der Produktinformation (UCB Pharma S.A., 2018a) benennt als Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

**Risk-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risk-Management-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*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 Risk-Management-Plan (RMP) zu Brivaracetam (UCB Pharma S.A., 2018b) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-27: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:	
Suizidalität	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [Klasseneffekt mit einheitlicher Text-Formulierung]) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)

<b>Sicherheitsthema</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p>Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine</p> <p>Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: 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. Sobald der Aufsatz für die 5 oder 10 ml Spritze aufgesetzt wurde, ist dieser schwer zu entfernen, was die Möglichkeit große Mengen einzunehmen, einschränkt. Obwohl mit Geschmacksstoffen versetzt, besitzt die Lösung durch den bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffs keinen angenehmen Geschmack.</p>
Aggressives Verhalten	<p>Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht</p>

<b>Sicherheitsthema</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
Wichtige mögliche Risiken:	
Neutropenie	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Verstärkung der Anfallsneigung	Routinerisikokommunikation: keine Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Missbrauchspotenzial (als Medikation mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem)	Routinerisikokommunikation: keine Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Fehlende Informationen:	
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit) Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht

<b>Sicherheitsthema</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
Vorschädigung der Leber	Routinerisikokommunikation: 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) Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Vorbestehende schwere Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht ( <i>Endstage renal impairment</i> )	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Ältere Patienten	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht

<b>Sicherheitsthema</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
Klinische Ergebnisse nach Überdosierung	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Fachinformation Abschnitt 4.9 (Überdosierung) Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Langzeit-Arzneimittelsicherheit	Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Langzeiteffekte auf Wachstum, Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung, Neurologische Entwicklung, Kognition und psychomotorische Entwicklung bei pädiatrischen Patienten	Routinerisikokommunikation: keine Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht
Quelle: (UCB Pharma S.A., 2018b)	

*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, der Produktinformation (Annex IIb und Annex IId) zu Brivaracetam, sowie dem RMP zu Brivaracetam.

### 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. UCB Pharma GmbH. 2018a. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
2. UCB Pharma GmbH. 2018b. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
3. UCB Pharma GmbH. 2018c. Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
4. UCB Pharma S.A. 2018a. Produktinformation (Annex IIb und Annex IId zu Brivaracetam).
5. UCB Pharma S.A. 2018b. EU-Risk Management Plan Brivaracetam.