

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Brivaracetam (Briviact®)*

UCB Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen .....   | 5        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....  | 6        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 7        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 8        |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....   | 9        |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 15       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....  | 19       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 21       |

## Tabellenverzeichnis

|   | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....  | 5     |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 5     |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....   | 6     |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....  | 7     |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 7     |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 8     |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 12    |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 17    |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18    |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....  | 19    |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                | 20    |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ASK              | Arzneistoffkatalog   |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code   |
| bzw.             | beziehungsweise  |
| CYP              | Cytochrom-p450   |
| DGfE             | Deutsche Gesellschaft für Epileptologie  |
| EMA              | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| ggf.             | gegebenenfalls   |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GM               | German Modification  |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung  |
| ICD              | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ID               | Identifikationsnummer  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| RCT              | randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)   |
| SUDEP            | unerwarteter plötzlicher Tod bei Epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)   |
| UE               | unerwünschtes Ereignis   |
| z. B.            | zum Beispiel   |
| zVT              | zweckmäßige Vergleichstherapie   |

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | UCB Pharma GmbH                       |
| <b>Anschrift:</b>                              | Alfred-Nobel-Str. 10<br>40789 Monheim |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | UCB Pharma S.A.                                       |
| <b>Anschrift:</b>                              | Allée de la Recherche 60<br>B-1070 Brüssel<br>Belgien |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|  |   |
|--|---|
| <b>Wirkstoff:</b>  | Brivaracetam  |
| <b>Handelsname:</b>  | Briviact®   |
| <b>ATC-Code:</b>   | N03AX23   |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>   | 32904   |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>   | 12482642, 12482470, 12482501, 12482518, 12482524, 12482530, 12482547, 12482553, 12482576, 12482582, 12482599, 12482607, 12482613, 12482636, 11548801 <sup>a</sup> , 11703265 <sup>a</sup> , 11703271 <sup>a</sup> , 11703288 <sup>a</sup> , 11703294 <sup>a</sup> , 11703302 <sup>a</sup>   |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>  | G40.08, G40.09, G40.1, G40.2, G40.8   |
| <b>Alpha-ID<sup>b</sup></b>  | I86792, I128074, I86793, I85622, I90702, I85623, I117896, I131311, I129292, I91514, I31251, I131250, I9986, I70902, I85624, I90704, I91515, I84638, I119782, I3557, I74353, I90703, I74354, I3556, I68527, I31738, I70905, I75078, I81752, I70908, I68369, I3559, I3558, I91535, I3554, I3555, I3553, I70909, I91470, I3562, I91516, I69915, I128911, I128944, I128075, I90705, I85625, I68719, I3566, I3560, I75190, I3563, I3564, I3561, I3565, I68370, I25339, I70900, I16094, I127773, I68934, I127776, I25340, I70901, I85633, I68814, I3590, I70921, I85634, I127774, I128674, I70906, I69916, I130633, I70910, I83631, I70911, I127775, I68815, I70913, I128102, I119498, I119499, I119497, I118316, I118828, I118275, I118116, I70914, I131749, I70916, I82986, I3589, I25341, I118315, I128103 |
| <p>a: Klinikpackung, die ausschließlich an Krankenhausapotheken oder krankenhausversorgende Apotheken abgegeben wird.</p> <p>b: In dieser Zeile sind alle Alpha-IDs aufgeführt, die unter die darüber genannten ICD-10-Kodierungen fallen. Es ist zu berücksichtigen, dass in der ICD-10-Kodierung G40.8 auch generalisierte Epilepsiesyndrome enthalten sein können.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | Datum der Zulassungserteilung                           | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|---|-----------------------------------|
| Briviact <sup>®</sup> wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie <sup>b</sup> .   | Datum der Zulassung der Type-II-Variation<br>24.02.2022 | C                                 |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.<br>b: Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Kinder im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                                   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>   | -                             |
| a: Es handelt sich um eine Type-II-Variation des bereits zugelassenen Anwendungsgebietes (Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie).<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                               |

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>  |
|------------------------|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |   |
| C                      | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen <sup>c</sup> |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Im Folgenden wird nur noch die Kurzbezeichnung „Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ verwendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 10. Juni 2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-094). Der G-BA hat die in Tabelle 1-6 angegebene zVT benannt. UCB Pharma GmbH stimmt der vom G-BA bestimmten zVT grundsätzlich zu.

Im Laufe des Zulassungsprozesses gab es eine Anpassung der Zulassungspopulation. Daraus ergab sich keine Änderung der vom G-BA festgelegten zVT (Beratungsanforderung 2021-B-094).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### Hintergrund

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist und deren Symptome von Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität abhängen und variieren. Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden. Die Erkrankung schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein, beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt für die Psyche eine enorme Belastung dar. Die hier betrachtete Patientenpopulation im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren hat zudem in kürzester Zeit wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen, welche sowohl durch die Erkrankung selbst, aber auch durch Nebenwirkungen der Medikation, negativ beeinflusst werden können. Ebenfalls von erheblicher Bedeutung sind die deutlichen psychischen und ökonomischen Belastungen, die bei den primären Bezugspersonen epilepsiekranker Kinder und deren Familien auftreten.

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung geht die Epilepsie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher, z. B. aufgrund von Unfällen oder dem sogenannten SUDEP. Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen.

Brivaracetam ist nunmehr zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie. Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Brivaracetam bei Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren in Übereinstimmung mit den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA durch zwei nicht vergleichende Studien (N01263 und N01266) untersucht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern konnte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit der vom G-BA definierten zVT identifiziert werden. Für die Bewertung des Nutzens von Brivaracetam wurden die Ergebnisse der Langzeit-follow-up-Studie N01266 deskriptiv in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studie N01263 erfüllte das vom IQWiG vorausgesetzte Kriterium der Mindeststudiendauer von 12 Wochen nicht und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung mit einbezogen. Mit den Ergebnissen des pädiatrischen Zulassungsprogramms liegen nun Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen vor.

**Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam**

Der medizinische Nutzen von Brivaracetam hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre mit Epilepsie von der EMA festgestellt und bestätigt. Auch die Analysen, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, unterstützen die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam in dieser Altersklasse:

***Wirksamkeit***

In diesem Dossier konnten, auch unter Berücksichtigung der sehr kleinen Fallzahlen, sehr gute Ergebnisse in der Anfallsreduktion gezeigt werden. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellen eine unmittelbare Verbesserung der Situation der Patienten dar und sind die primären Ziele einer antikonvulsiven Therapie.

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Besonderheiten einer Langzeit-follow-up-Studie zu betrachten. Es treten in eine solche Studie zunächst Patienten über, bei denen Brivaracetam im Rahmen der Vorgängerstudie die Erwartungen an die Wirksamkeit und Verträglichkeit erfüllte. Es handelt sich damit um eine Selektion an Patienten mit guten Ergebnissen in den Endpunkten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es ist dennoch hervorzuheben, dass viele der Patienten, die aus Vorgängerstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms von Brivaracetam in die Langzeit-follow-up-Studie N01266 übergetreten sind, über viele Jahre in der N01266 verblieben. So blieben 50 % der Patienten mindestens 3 Jahre nach Studienbeginn der N01266 in der Studie. Dies spricht dafür, dass eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam nicht nur für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren, wie bereits in zwei vorherigen Nutzenbewertungen dargelegt, sondern auch für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren eine wirksame und relevante Therapieoption darstellt.

### ***Verträglichkeit***

Eine Therapie auch mit den bislang zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine wichtige Anforderung an Antikonvulsiva ist daher ein auch langfristig tolerierbares Nebenwirkungsprofil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer häufig über Jahre bis Jahrzehnte andauernden medikamentösen Therapie von zentraler Bedeutung. Die Langzeit-follow-up-Studie N01266 untersuchte bereits einen langen Zeitraum, der mit einer Evaluationsphase von mindestens 3 Jahren einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten UE spiegeln die Krankheits- und Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Der guten Verträglichkeit von Brivaracetam ist es zuzuschreiben, dass bereits ab dem ersten Behandlungstag eine therapeutische Dosis verabreicht werden kann und langwierige Titrationsschritte entfallen.

Die Daten zur Verträglichkeit von Brivaracetam für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren mit fokalen Anfällen, die im Rahmen dieses Dossiers dargestellt werden, ergaben im Vergleich zur gesamten pädiatrischen Population und zu Erwachsenen keine neuen Signale.

Vermeintlich hohe Inzidenzen in den Auswertungen zur Verträglichkeit in diesem Dossier sind auf niedrige Patientenzahlen zurückzuführen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher zu berücksichtigen, dass es in der Gruppe der Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren beim Auftreten eines UE bei einem Patienten schon zu einer Inzidenz von 25 % kommt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen kommt es insgesamt zu einer potenziellen Überschätzung der Inzidenz von UE. Die niedrigen Patientenzahlen ergeben sich zum einen aus der geringen Anzahl an Kindern im Alter  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren. Der Anteil dieser Altersklasse beträgt unter 2 % an der Gesamtpopulation der Kinder und Erwachsenen in Deutschland (siehe auch Modul 3). Zum anderen konnte in diesem Dossier aufgrund der methodischen Vorgaben nur ein Teil der Patienten aus dem pädiatrischen Studienprogramm betrachtet werden.

Ergänzend ist auf die Besonderheit einer Langzeit-follow-up-Studie einzugehen: Je länger ein Patient beobachtet wird – und in der N01266 waren es bis zu 8 Jahre – desto wahrscheinlicher ist es, dass während dieses Zeitraums ein UE auftritt. Trotz der langen Behandlungsdauer in der Studie N01266 brach in der hier dargestellten Population, die im Vergleich zu der in der Zulassung betrachteten Population deutlich kleiner ist, nur ein Patient die Studie aufgrund eines UE ab.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wurden im Rahmen des pädiatrischen Entwicklungsprogramms zu Brivaracetam 259 Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 1$  Monat und  $< 17$  Jahren mit verschiedenen Epilepsiesyndromen untersucht. Von diesen Kindern hatten 189 eine fokale Epilepsie. Mit den vier in diesem Dossier dargestellten Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren mit fokalen Anfällen wird somit nur ein Teil der insgesamt untersuchten pädiatrischen Patienten dargestellt. Die Zulassungen für Kinder der verschiedenen Altersbereiche beruhen jedoch auf einem weit größeren Pool an Patienten. Dabei wurden auch Patienten mit anderen Anfallstypen als fokalen Anfällen betrachtet. Da die Verträglichkeit eines Arzneimittels in erster Linie durch den Wirkstoff selbst und nicht durch die zugrundeliegende Erkrankung bedingt ist, liefert diese im Rahmen der Zulassung angewendete Vorgehensweise weitere wertvolle Informationen zur Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |  | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|---|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung  |   |
| C   | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | ja  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |   |

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zusatztherapie fokaler Anfälle bei sehr jungen Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren ist gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen, gut verträglichen und gut kombinierbaren Therapieoptionen, die in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Immer noch kann bei einem Teil der pädiatrischen Patienten mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer, zugelassener Behandlungsoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation.

Auch der G-BA verweist auf die Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Ausgangssituationen der sehr jungen Patienten (z. B. vorhandene Komedikation, kognitive Beeinträchtigungen, Entwicklungsaufgaben) muss der behandelnde Arzt patientenindividuell das am besten geeignete Antikonvulsivum auswählen. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass die Epilepsitherapie in der Regel eine Langzeittherapie ist und auch Aspekte des weiteren Lebensverlaufes bei der Ersteinstellung im frühen Kindesalter zu bedenken sind. In diesem Zusammenhang ist es auch von Bedeutung, verschiedene Darreichungsformen eines Antiepileptikums für unterschiedliche Altersstufen oder Lebenssituationen anbieten zu können. Bei der Berücksichtigung dieser Aspekte kann der behandelnde Arzt nicht ausschließlich auf die zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, sondern muss in der Therapierealität auch das für das einzelne Kind besser geeignete Präparat im Off-Label-Use in Erwägung ziehen. Damit ist die Behandlung gerade in dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation gekennzeichnet von Unsicherheit in Bezug auf die angemessene Dosierung und das Verträglichkeitsprofil.

In der Zusatztherapie fokaler Anfälle zeigte Brivaracetam als neu entwickeltes Antikonvulsivum bereits bei erwachsenen Patienten Wirksamkeit durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit. Dies bestätigte sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit der Zulassungserweiterung für den Altersbereich  $\geq 4$  Jahre bis  $< 16$  Jahre. Nun wurde die Zulassung für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren erteilt. Mit den Zulassungsstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms wurde den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „Paediatric Regulation“ der EU würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann. Gemäß den EMA-Vorgaben ist eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit allerdings nicht zulässig, was die in Modul 4 beschriebenen Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend zeichnet sich Brivaracetam durch folgende Merkmale aus:

- Brivaracetam wurde zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 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. Dies ermöglicht eine schnelle Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, was in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren von besonderer Bedeutung ist. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationschritten vorgenommen werden.
- Brivaracetam steht neben der Filmtablettenform auch in der für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren relevanten Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, die ohne Anpassung der Anwendungshäufigkeit oder der täglichen Gesamtdosis mit höherem Alter gegen die Filmtabletten ausgetauscht werden kann.

Die Zulassung bestätigt auf der Basis der pädiatrischen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam auch bei Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  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. Die Schwierigkeiten in der Nutzenbewertung von Epilepsiepräparaten generell, aber insbesondere im Bereich der kindlichen Epilepsien sind bekannt. Dem gegenüber steht der hohe Bedarf an weiteren zugelassenen Therapieoptionen in der äußerst vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Verträglichkeit und die beschriebenen Produkteigenschaften machen Brivaracetam zu einer relevanten Therapieoption in der Zusatztherapie fokaler Anfälle. Diese muss den sehr jungen Patienten in der individuellen Therapie dauerhaft zur Verfügung stehen. In der Gesamtschau wird aus diesen Gründen in der relevanten Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Das vorliegende Dossier mit der Kodierung C bezieht sich auf die Population der Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, für die Brivaracetam durch die Indikationserweiterung neu zugelassen ist.

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 Zulassung im betreffenden Anwendungsgebiet besteht und bei denen die behandelnden Ärzte auf Erfahrung in der Abschätzung der therapeutischen Dosis und im Nebenwirkungsspektrum zurückgreifen können. Den Einsatz neu zugelassener Antikonvulsiva beurteilt die 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.“

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immer noch kann bei einem Teil der pädiatrischen Patienten mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Kinder sind eine sehr vulnerable Patientenpopulation, mit individuell äußerst unterschiedlichen Ausgangssituationen. Zum einen können Komorbiditäten wie kognitive Beeinträchtigungen oder Verhaltensauffälligkeiten vorliegen, zum anderen haben die Kinder wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen.

Die durch die Erkrankung bedingten psychosozialen Belastungen entstehen nicht nur beim Kind, sondern weiten sich gerade im Kindesalter verstärkt auf die Eltern und das ganze familiäre Umfeld aus. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser sehr jungen Patientenpopulation muss der behandelnde Arzt patientenindividuell das am besten geeignete Antikonvulsivum auswählen. Auch Aspekte des weiteren Lebensverlaufs müssen hierbei bedacht werden, weil es sich bei der medikamentösen Therapie in der Regel um eine Langzeittherapie handelt. Die Zusatztherapie fokaler Anfälle bei sehr jungen Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren ist jedoch gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen, gut verträglichen und gut kombinierbaren Therapieoptionen, die in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Um die patientenindividuell beste Behandlung zu ermöglichen, kann der behandelnde Arzt daher nicht ausschließlich auf die zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, sondern muss in der Therapierealität auch ein für das einzelne Kind besser geeignetes Präparat im Off-Label-Use in Erwägung ziehen. Damit aber ist die Behandlung dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation gekennzeichnet von Unsicherheit in Bezug auf die richtige Dosierung und die damit verbundene Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine Zulassung hingegen liefert entsprechende Daten und gibt damit sowohl dem behandelnden Arzt als auch den Kindern und deren Eltern die notwendige Sicherheit in der Therapie. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen für diesen Altersbereich. UCB Pharma GmbH erweitert mit Brivaracetam das Spektrum an zugelassenen, individuellen Therapieoptionen für die Behandlung dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation. Dabei zeichnet sich Brivaracetam durch folgende Merkmale aus:

- Brivaracetam wurde zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 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. Dies ermöglicht eine schnelle Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, was in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren von besonderer Bedeutung ist. Zudem müssen Dosisanpassungen nicht in zeitlich definierten Titrationsschritten vorgenommen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Brivaracetam steht neben der Filmtablettenform auch in der für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren relevanten Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, die ohne Anpassung der Anwendungshäufigkeit oder der täglichen Gesamtdosis mit höherem Alter gegen die Filmtabletten ausgetauscht werden kann.

Brivaracetam ist somit eine neue zugelassene relevante Therapieoption zur patienten-individuellen Behandlung von Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, welche den therapeutischen Bedarf deckt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |  |
| C  | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | 269 - 939                                      |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |  |                          |                                 |
| C                      | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | gesamte Zielpopulation   | nicht quantifizierbar    | 269 - 939                       |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |  | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|--|--|---|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung  |   |
| C  | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | 182,21 € - 1.067,20 €                       |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |   |

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |  | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung  |  |  |  |
| C                      | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von $\geq 2$ Jahren bis $< 4$ Jahren mit Epilepsie | Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie        | gesamte Zielpopulation                       | 22,58 € - 48.691,24 €                    |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

### Anforderungen an die Lagerung und Entsorgung

- Dauer der Haltbarkeit 4 Jahre. Nach Anbruch: 8 Monate

### Anforderung an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind tabellarisch in der Fachinformation (Abschnitt 4.2) zusammengefasst. Die Dosis sollte zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa zwölf Stunden verabreicht werden.

### ***Spezielle Patientengruppen***

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

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die klinischen Erfahrungen mit Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind begrenzt.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung war die Brivaracetam-Konzentration erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in allen Stadien werden angepasste Dosen empfohlen, die aufgeteilt in zwei Dosen mit einem Abstand von etwa zwölf Stunden eingenommen werden sollen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

#### *Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren*

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre 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.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 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 klinischer 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 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).