

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Brivaracetam (Briviact<sup>®</sup>)*

UCB Pharma GmbH

### **Modul 3 C**

*Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne  
sekundäre Generalisierung bei Kindern  
≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre mit Epilepsie*

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

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>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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Verfügbare Medikamente zur Therapie fokaler Anfälle nach Jahr der Einführung in die Therapie mit zugelassenem Altersbereich und Warnhinweisen gemäß Fachinformation, modifiziert nach Bast (2019) .....	25
Tabelle 3-2: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antikonvulsiva .....	36
Tabelle 3-3: Prävalenz der Epilepsie bei Kindern aus verschiedenen Quellen.....	41
Tabelle 3-4: Inzidenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen .....	42
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz der Epilepsie bei Kindern in Deutschland.....	43
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	43
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	69
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab 2 Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen .....	79
Tabelle 3-18: Angepasste empfohlene Dosierungen bei eingeschränkter Leberfunktion – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen .....	81
Tabelle 3-19: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans.....	88
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Klassifikation epileptischer Anfälle modifiziert nach ILAE.....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AUC	Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve (Area under the Curve)
AV	atrioventrikulär
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast-Cancer-Resistance-Protein
BIPS	Datenbank des Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSEP	Gallensalz-Exporter (bile salt export pump, auch ABCB11)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom-p450
DDD	Tägliche Erhaltungsdosis (Daily Defined Dose)
DeStatis	Statistisches Bundesamt
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC50	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FSH	Follikel stimulierendes Hormon

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
d. h.	das heißt
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAP	Herstellerabgabepreis
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ILAE	International League Against Epilepsy
IMS LRx	IMS-Längsschnitt-Verschreibungsdatenbank
IQ	Intelligenzquotient
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LH	luteinisierendes Hormon
MAO	Monoaminoxidase
MATE	Multidrug-and-toxin-extrusion-Protein (auch SLC47A1)
MHD	Monohydroxy-Derivat
Min.	Minuten
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRP	Multi-Drug-Resistance-Proteine
OAT	Organische-Anionen-Transporter
OATP	Organische Anionen-Transporter-Polypeptide
OCT	Organische Kationen-Transporter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
P-gp	P-Glycoprotein
PREA	Pediatric Research Equity Act
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk Management Plan
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
Std.	Stunden
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
$t_{\max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. T.	zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 2 Jahren mit Epilepsie (1-3).

Das vorliegende Dossier mit der Kodierung C bezieht sich in Übereinstimmung mit dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf die Population der Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, für die Brivaracetam durch die Indikationserweiterung neu zugelassen ist (Beratungsanforderung 2021-B-094 (4)).

In der finalen Niederschrift legt der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest (4):

„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“

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 (4)).

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 10. Juni 2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-094 (4)). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 6. Juli 2021 festgehalten (4). Der G-BA hat die unter Abschnitt 3.1.1 angegebene zVT benannt. Das vorliegende Dossier mit der Kodierung C bezieht sich in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beratungsgespräch auf die Population der Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, für die Brivaracetam durch die Indikationserweiterung neu zugelassen ist (Beratungsanforderung 2021-B-094 (4)).

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

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

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Brivaracetam (1-3) und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-094, (4)), die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

### **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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Februar 2022). 2022.
3. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-094 Brivaracetam zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. 2021.

## 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 (ZNS), 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 (1).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert in der aktuellen Leitlinie 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“ (1). Die bei einem epileptischen Anfall auftretenden Symptome hängen vom Ort und Umfang sowie der Intensität der pathologischen Aktivität ab und variieren erheblich: Ausprägungen von epileptischen Anfällen reichen von kurzen Bewusstseinsstörungen, sog. Absencen, über Anfälle mit komplexen Bewegungsabläufen und Bewusstseinsphänomenen bis hin zu den „großen“ Anfällen (tonisch-klonische Anfälle), die z. B. auch mit schweren Stürzen einhergehen können. Dabei können die bei einem Anfall (d. h. „iktal“) auftretenden Symptome, z. B. Störungen der Sprache oder der Motorik, bei fokalen Epilepsien einen Hinweis auf die Lokalisation des Anfallsherdes, des sog. Fokus, liefern. Aber auch zwischen den Anfällen (d. h. „interiktal“) können bei 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 (1).

Abhängig davon, wie sich die epileptischen Anfälle äußern und wie häufig sie auftreten, kann 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 (1-3).

Wie weiter unten ausgeführt, gilt für die kindlichen Epilepsien, dass sich die psychosozialen Belastungen auf die Eltern sowie die Gesamtfamilie ausweiten. In Bezug auf die berufliche Situation beispielsweise, sind es die Eltern, die aufgrund des erhöhten Betreuungsbedarfs ihres erkrankten Kindes Arbeitsstunden reduzieren und dadurch finanzielle Einbußen hinnehmen müssen (4).

Bei ca. 20 bis 35 % der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie treten Verhaltensstörungen bzw. psychiatrische Auffälligkeiten wie z. B. Irritabilität, Hyperaktivität, Konzentrations-schwierigkeiten, Impulsivität, Aggressivität, sozialer Rückzug oder antisoziales Verhalten auf (5). Liegt eine therapieresistente Epilepsie und/oder eine mentale Retardierung vor, kann der Anteil verhaltensauffälliger Kinder und Jugendlicher sogar auf bis zu 75 % steigen (5). In einer norwegischen Studie wurde gezeigt, dass der Anteil an Entwicklungsstörungen und psychiatrischen Auffälligkeiten bei Kindern mit Epilepsie im Vergleich zu Kindern ohne Epilepsie deutlich höher war, nämlich bei 43 % im Vergleich zu 7 % (3). Obwohl etwa 2/3 der pädiatrischen Epilepsiepatienten über einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten (IQ) verfügen, können 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 (6, 7). 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 (5, 8, 9). In Bezug auf den Einfluss der Antikonvulsiva sind es vor allem die Exekutivfunktionen (Aufmerksamkeit, Antizipation, Handlungsplanung etc.), die besonders störungsanfällig sind. Hier spielt nicht nur eine Rolle, welches Antikonvulsivum eingenommen wird, sondern auch die sogenannte „Drug Load“ hat einen Einfluss: Je mehr Antikonvulsiva ein Kind gleichzeitig einnimmt, desto deutlicher werden die Defizite in den exekutiven Funktionen (7).

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

Die Ursachen von Epilepsien lassen sich wie folgt unterteilen (1):

- **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 (10).

### ***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 (11, 12). 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 bei 20 bis 30 % aller Epilepsiepatienten, die keinerlei antikonvulsive Behandlung erhalten, Spontanremissionen eintreten (12). 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 (6).

### ***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 (1). Hinzu kommen Labordiagnostik und neuropsychologische Untersuchungen (1, 5). Besonders bei Kindern ist eine frühzeitige Diagnose der Epilepsie wichtig, da Verzögerungen sich negativ auf die kognitive Entwicklung auswirken können (13).

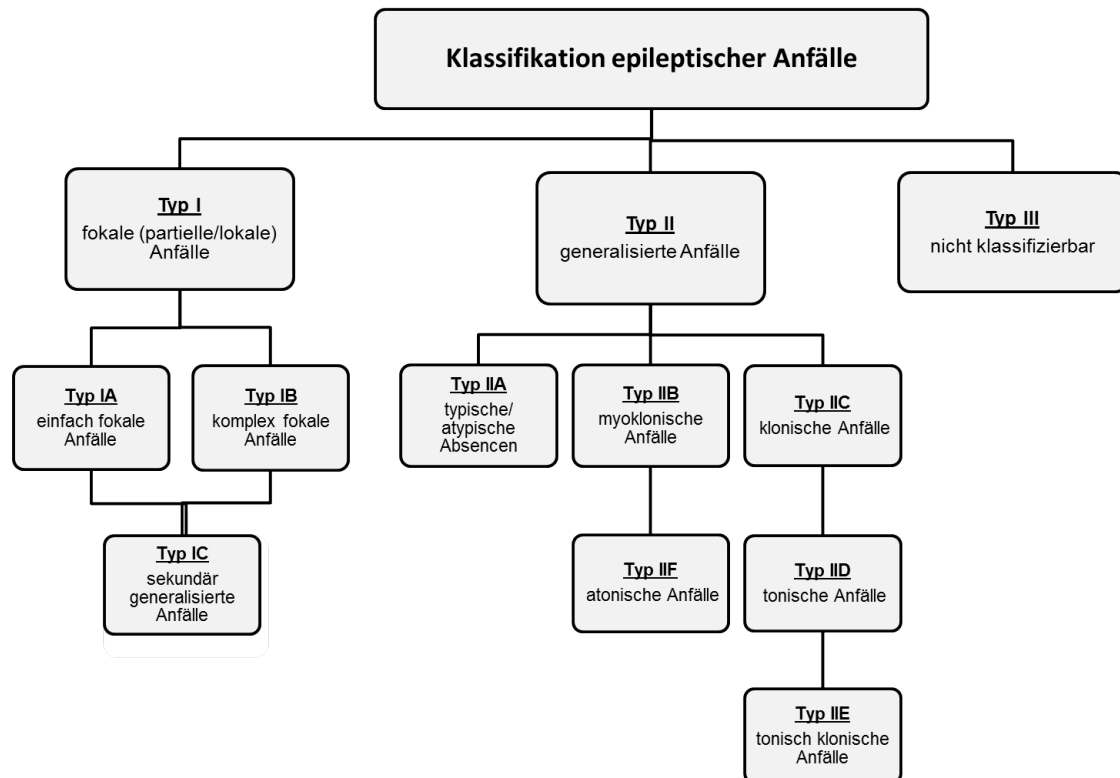
***Klassifikationsschemata***

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 (14, 15). Die letzte Überarbeitung der Klassifizierung von Anfällen und Epilepsien durch die Kommission der ILAE fand im Jahr 2017 statt (1, 16-18). 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) (18).

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 (1, 14, 15).

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

Eine Übersicht über die Klassen epileptischer Anfälle findet sich nachfolgend:



Quelle: modifiziert nach (14)

Abbildung 3-1: Klassifikation epileptischer Anfälle modifiziert nach ILAE.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 (15, 18).

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

Die ILAE Klassifikation von 1989 unterscheidet folgende Epilepsieformen (15):

- **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***

Zwar spielen die geschlechtsspezifischen Besonderheiten, die im Folgenden beschrieben werden, für die hier betrachtete Population der Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren zunächst noch keine Rolle. Die medikamentöse Therapie der Epilepsie ist jedoch eine Langzeittherapie. Daher ist es sinnvoll, bei der Initiierung einer patientenindividuellen Therapie das Verträglichkeits- und Interaktionsprofil auch in Hinblick auf die weitere Entwicklung des Kindes zu beurteilen.

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 (19). 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 Anforderungen an eine antikonvulsive Therapie bei diesen jungen Patientinnen eingegangen werden (20). Für beide Geschlechter gilt, dass im Laufe der Pubertät Wachstumsschübe, Gewichtsveränderungen und eine Veränderung der Proportionen von Muskeln, Fett und Knochen einsetzen. Zum einen beeinflussen diese körperlichen Veränderungen den Antikonvulsiva-Spiegel im Plasma, zum anderen hat die hormonelle Umstellung im Laufe der Pubertät einen direkten Einfluss auf die Epilepsie und kann mit Veränderungen der Anfallshäufigkeit oder auch einer epileptischen Erstmanifestation einhergehen (20, 21). Aber auch andere Faktoren wie fehlende Therapietreue, häufiger auftretender Schlafentzug oder verändertes Essverhalten können im Laufe der Pubertät zu einer Zunahme der epileptischen Anfälle führen. 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 (20).

Bei der hormonellen Empfängnisverhütung ist zu bedenken, dass enzyminduzierende Antikonvulsiva die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduzieren können (22). Nach Perucca et al. (2014) und Reimers et al. (2015) beeinflussen folgende Antikonvulsiva – teilweise dosisabhängig – die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rufinamid und Topiramat (23, 24). Hinzu kommt, dass auch hormonelle Kontrazeptiva die Wirksamkeit bestimmter Antikonvulsiva (z. B. von Lamotrigin) verringern können (1, 23).

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 Topiramat) während der Schwangerschaft schädigend (teratogen) auf das ungeborene Kind auswirken kann (1, 25). Zudem kann es während der Schwangerschaft zu einem Absinken der Antikonvulsiva-Spiegel im Plasma 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 (23, 26).

### ***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 (27, 28). 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 (5). 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 (5, 7). 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 Topiramat auf die Kognition in zahlreichen Studien gezeigt worden (29).

Eng verbunden mit kognitiven, psychiatrischen und psychosozialen Auffälligkeiten, und auch mit der Epilepsie selbst, sind die Belastungen der Familie bzw. der primären Bezugspersonen von Kindern mit Epilepsie (4, 30). In einer aktuellen Untersuchung von Jakobsen et al. (2020) zeigten sich bei 43,5 % der Eltern von Kindern, die aufgrund einer schweren Epilepsie hospitalisiert waren, psychopathologische Auffälligkeiten (Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung) (30). Auch leiden die Eltern von Kindern mit Epilepsie häufiger unter einer schlechteren Schlafqualität als Eltern von gesunden Kindern (4, 31). Dieser Unterschied tritt besonders deutlich bei Kleinkindern (< 3 Jahre) zu Tage.

Auch wenn häufig die Mütter als die primären Bezugspersonen besonderen Belastungen ausgesetzt sind und entsprechende Auffälligkeiten und Einschränkungen aufweisen (32, 33), so reichen die Auswirkungen der Epilepsie und ihrer Folge- bzw. Begleiterkrankungen gerade bei kleinen Kindern tief in die familiären Strukturen hinein: Beispielsweise wirkt sich die kindliche Epilepsie negativ auf die Durchführung gemeinsamer familiärer Aktivitäten, auf die Schlafqualität der Geschwisterkinder und auf die berufliche Tätigkeit und die finanzielle Situation der Eltern aus (4). Die ökonomische Last der Familien mit epilepsiekranken Kindern untersuchten Riechmann et al. (2015) (34).

Auch hier waren vor allem die Mütter betroffen, die häufiger als die Väter aufgrund der Epilepsie des Kindes bei der Arbeit fehlten, ihre Arbeitsstunden generell reduzierten oder ihre Arbeit ganz aufgeben mussten. Die Fülle an wissenschaftlichen Publikationen zu dem Thema „Caregiver-Burden“ zeigt deutlich, dass die Belastungen der primären Bezugsperson sowie der Gesamtfamilie von Kindern mit Epilepsie unbedingte Berücksichtigung erfordern.

Wie bereits ausgeführt, müssen Patienten, die im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter an Epilepsie erkranken, teilweise über mehrere Jahrzehnte mit Antikonvulsiva behandelt werden. Dies muss in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen – beispielsweise der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, 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 mögliche Therapieoption aus. Eine erfolgreiche Kontrolle der Anfälle ist jedoch für Epilepsiepatienten entscheidend, um ein selbstbestimmtes Leben ohne Einschränkungen führen zu können (35). Dies gilt insbesondere für Kinder, die in ihrer frühkindlichen Entwicklung, ihrer Sozialisierung, ihrer weiteren körperlichen und geistigen Entwicklung, sowie später 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 (36) 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 Risiko assoziiert, eine Dyslipidämie, Hypertonie oder Diabetes zu entwickeln (36). Vor allem während der Pubertät ist eine Gewichtszunahme von Bedeutung, da ein gestörtes Selbstbild zu einem verminderten Selbstbewusstsein und einer mangelnden Behandlungstreue führen kann.

Gerade im frühen Kindesalter weist der Stoffwechsel einige Besonderheiten auf, die sich auf die Metabolisierung eingenommener Antikonvulsiva auswirken und damit eine Anpassung der Dosierung notwendig machen. So findet im Stoffwechsel ein kontinuierlicher Reifungsprozess statt, der sich vom Neugeborenenalter bis in die Pubertät erstreckt (37, 38). Allgemein kann man sagen, dass die metabolische Kapazität sowie die Nierenfunktion bei Neugeborenen stark reduziert ist und im Laufe der ersten Lebensmonate bis hin zum Alter von ein bis zwei Jahren zunimmt, wobei sie zum Teil über den Werten von Erwachsenen liegen kann. Auch bei älteren Kindern kann daher die Veränderung von Metabolisierungsvorgängen die Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Antikonvulsiva beeinflussen (38, 39).

Die Zusammensetzung des Körpers hinsichtlich des Wasser- und Fettanteils ist bei Neugeborenen ebenfalls anders als bei älteren Kindern und Erwachsenen: Während Neugeborene einen sehr hohen Anteil an Körperwasser haben, nimmt dieser im Laufe des Lebens immer mehr ab. Dies hat einen Einfluss auf die Distribution eines Antikonvulsivums im Körper. In Abhängigkeit von den physiochemischen Eigenschaften einer Substanz können jüngere Kinder im Vergleich zu Erwachsenen in Relation zum Körpergewicht zum Teil bis zu doppelt so hohe Dosierungen benötigen, insbesondere in Kombination mit enzyminduzierenden Antikonvulsiva (38).

Insgesamt ist es jedoch schwer, allgemeingültige Aussagen zur Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln im kindlichen Körper zu formulieren. Einige Arzneimittel werden über die Niere ausgeschieden, andere werden zunächst über die Leber metabolisiert. Die Reifungsprozesse dieser Ausscheidungswege laufen in unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Betrachtet man nur die Metabolisierung in der Leber, so ist hier zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Enzyme des Cytochrom-P-450 (CYP)-Systems unterschiedlich viel Zeit benötigen, um ein mit Erwachsenen vergleichbares Aktivitätsniveau zu erreichen (37). Es ist also die Kombination aus den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs auf der einen und den Besonderheiten in der Reifung des kindlichen Stoffwechsels auf der anderen Seite, die die Grundlage für die Dosisfindung bei Kindern bilden.

Die Besonderheiten im kindlichen Stoffwechsel müssen von den behandelnden Pädiatern berücksichtigt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden, da sie zu mangelnder Anfallskontrolle führen können und die Chance auf eine Verbesserung der Anfallssituation ungenutzt bleibt.

Auch Überdosierungen können auftreten, wenn zum Beispiel ein abbauendes Enzym noch nicht vollständig ausgereift ist. Dies kann in der Folge zum verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken führen.

Somit wird deutlich, welche Bedeutung das Vorliegen zuverlässiger Dosisangaben für den Behandlungserfolg bei Kindern mit Epilepsie hat. Im Rahmen von Zulassungsstudien bzw. altersgebundenen Indikationserweiterungen werden Angaben zu wirksamen und verträglichen Dosierungen erstellt, die dem Arzt zum Zeitpunkt der Zulassung im Rahmen der Fachinformation und dem Patienten bzw. dessen Eltern im Rahmen der Gebrauchsinformation zur Verfügung stehen (40). Die aus der Zulassung resultierenden Angaben ermöglichen eine individuell angepasste medikamentöse Einstellung in dieser äußerst vulnerablen Patientenpopulation.

Auch in Hinblick auf die rechtliche Haftung gibt eine Zulassung dem Arzt ein Vielfaches an Sicherheit in der medikamentösen Therapie. Fehlende Zulassungen für junge Kinder führen naturgemäß zu Off-Label-Use/-Verschreibungen mit entsprechenden Risiken für Ärzte und Patienten.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie (41-43).

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 (44). 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.“ (45).

So zeigten Groth et al. (2017), dass nur ein sehr geringer Anteil epilepsiediagnostizierter Patienten in Deutschland auf ein neuartiges Antikonvulsivum zurückgreift (44, 46).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

#### Therapieziele

Epilepsie schränkt die Lebensqualität betroffener Patienten und ihrer Familien erheblich ein, sie beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar (47-52). Aktuelle Studien zeigen, dass Epilepsiepatienten aller Altersgruppen, verglichen mit der Normalbevölkerung oder nicht erkrankten Geschwistern, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, vorzeitig zu sterben (53-55). So beobachtete man bei Kindern eine fünf- bis zehnfach erhöhte Mortalitätsrate (56, 57). Mögliche Ursachen für die erhöhte Mortalitätsrate sind direkte Folgen des Status epilepticus, Unfälle während eines Anfalls durch Kontrollverlust, Suizid, plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP; Sudden Unexpected Death in Epilepsy) oder die der Epilepsie zugrundeliegende Erkrankung (53).

Das primäre Ziel der Epilepsiebehandlung ist demnach, schnelle Anfallsfreiheit mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen (1). Falls dies nicht möglich ist, stellt bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit oder der Anfallsschwere einen Behandlungserfolg dar (58, 59).

#### 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 (60, 61). 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 (1). 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 (1). Durch die sogenannte tiefe Hirnstimulation lässt sich bei einigen Patienten die Anfallshäufigkeit herabsetzen (62).

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 (63).

Da diese zusätzlichen Methoden jedoch nur für einen Teil der Patienten geeignet sind, besteht weiterhin ein dringender medizinischer Bedarf an neuen pharmakologischen Wirkstoffen, die schnell und zuverlässig Anfälle unterbinden und gleichzeitig gut vertragen werden (50, 64-66).

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 Wirksamkeit, Dosierung und Verträglichkeit nicht vorliegen (67).

### **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 (10). 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 auch individuell in Abstimmung mit weiteren Kriterien wie Basis- und Vortherapie, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und spezifischen Patientenbedürfnissen (Komedikation, Übergewicht, Entwicklungsstand, geschlechtsspezifische Besonderheiten etc.) erfolgen (68-72). Bei Kindern sind bei der Auswahl des Antikonvulsivums die in vielen Fällen vorbestehenden Verhaltensstörungen und psychiatrischen Auffälligkeiten (5) sowie ein mögliches Vorhandensein von Aufmerksamkeitsproblemen oder Teilleistungsstörungen zu berücksichtigen (6). Hier darf die eingesetzte Medikation keinesfalls zu einer weiteren Verschlechterung der Situation führen. Bei der Patientenpopulation der unter Vierjährigen kommt der Wahl der Medikation besondere Bedeutung zu, weil diese Patienten in kürzester Zeit wesentliche Meilensteine z. B. im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen haben. Ziel der medikamentösen Behandlung im frühen Kindesalter ist es also, neben der Reduktion von Anfällen, störende Einflüsse der epileptischen Aktivität zu minimieren, um eine möglichst altersentsprechende Entwicklung zu ermöglichen (73). Nebenwirkungen, die sich negativ auf die gesunde Entwicklung oder auf vorhandene Defizite auswirken, können gerade in dieser Altersgruppe dazu führen, dass ein Antikonvulsivum – trotz guter Effekte in der Anfallsreduktion – abgesetzt werden muss.

Neben den oben genannten Auswahlkriterien spielt auch der Zulassungsstatus eines Antikonvulsivums eine wichtige Rolle. Die im Rahmen einer Zulassung vorliegenden Daten zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und Dosierung geben dem Arzt und den Eltern der sehr jungen Patienten gleichermaßen Sicherheit in der Anwendung des Präparates. Aufgrund der wenigen zugelassenen und zugleich gut verträglichen Therapieoptionen für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren muss der Arzt aufgrund seiner klinischen Erfahrung nicht selten ein für diesen Altersbereich nicht zugelassenes Antikonvulsivum wählen, weil es in verschiedenen Aspekten für den individuellen Patienten durchaus die geeignetere Therapieoption darstellen kann, als die zugelassenen Alternativen (68). Es besteht ein hoher Bedarf, auch für diese Antikonvulsiva schnellstmöglich eine Zulassung zu erreichen, damit den behandelnden Ärzten fundierte Angaben zur Dosierung und Verträglichkeit in dieser vulnerablen Patientenpopulation zur Verfügung stehen.

Dies ist umso mehr für solche Ärzte von Bedeutung, die nicht in hoch spezialisierten Fachambulanzen und -kliniken tätig sind, sondern an der „Basis“ die Versorgung der epileptischen Kinder und die Beratung der Eltern übernehmen.

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 (71). 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. Darüber hinaus ist eine Kombinationstherapie nach zwei erfolglosen Monotherapien angezeigt (68). 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 (1, 73). Unter einer ersten Monotherapie werden etwa 50 % der erwachsenen Patienten anfallsfrei. Durch Änderungen der Medikation werden weitere 20 % anfallsfrei (1, 74). Bei Kindern ist eine erste Monotherapie in 60 bis 70 % der Fälle erfolgreich (5, 73). 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 (73). Studien zeigen, dass die Chance auf Anfallsfreiheit mit der Anzahl der Therapieversuche sinkt (74, 75).

Bei Kindern sprechen etwa 15 % der behandelten Patienten kaum auf Medikamente an (76). Eine gängige Definition der „Pharmakoresistenz“ wird durch die ILAE vorgenommen. Danach liegt eine Pharmakoresistenz vor, wenn durch adäquate Versuche mit zwei gut 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 (77).

Die Behandlung der Epilepsiepatienten ist dadurch erschwert, dass sowohl die Mechanismen von Pharmakoresistenz als auch die Wirkmechanismen der Antikonvulsiva noch nicht vollständig geklärt sind (78-80). 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 (81). Dies unterstreicht ein weiteres Mal, warum die Epilepsiebehandlung als eine „patientenindividuelle“ Therapie bezeichnet werden muss.



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 können (1). Außerdem ist neben der Anfallskontrolle auch die Vermeidung von Nebenwirkungen ein therapeutisches Ziel. Neuere Antikonvulsiva zeigen in der Regel im Vergleich zu älteren Präparaten ein besseres Verträglichkeitsprofil (82). Ein Bedarf an zugelassenen, 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 derzeit 20 Medikamente zugelassen (1, 45). Je nach Entwicklungszeitpunkt und Marktzulassung spricht man von älteren und neueren (moderneren) Antikonvulsiva bzw. auch von Medikamenten der ersten, zweiten und dritten Generation (79, 83). Die nach Bast (2019) modifizierte Tabelle 3-1 zeigt eine Auflistung der für fokale Epilepsien zugelassenen Medikamente mit dem zugelassenen Altersbereich und den Warnhinweisen gemäß Fachinformation (68). Für den Wirkstoff Acetazolamid ist zu berücksichtigen, dass das für die Epilepsie zugelassene Präparat Diamox<sup>®</sup> in Deutschland außer Vertrieb genommen wurde. In Anlehnung an die Publikation von Bast (2019) ist Acetazolamid in Tabelle 3-1 jedoch aufgeführt.

Viele der dargestellten Antikonvulsiva haben keine Zulassung für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren. Einige Substanzen sind nicht für die Dauertherapie geeignet oder mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden. Es fällt auf, dass das Anwendungsgebiet gerade bei den älteren Substanzen keine Altersbegrenzung beinhaltet (Zulassung  $\geq 0$  Jahre). Zu bedenken ist dabei, dass ältere Substanzen nach anderen Kriterien zugelassen wurden, die mit dem Umfang heutiger klinischer Prüfungen nicht vergleichbar sind. Viele Standardprüfungen, die heute von den Zulassungsbehörden vorgeschrieben sind (z. B. Interaktionsstudien, Studien über eine bestimmte Dauer) wurden früher nicht durchgeführt.

Insbesondere die Anforderungen an Studien mit Kindern, wie sie im Rahmen des Paediatric Investigational Plans sowie der Pediatric Research Equity Act (PREA) Requirements heute gestellt werden, liegen deutlich über denen, die im vergangenen Jahrhundert gestellt wurden.

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

Tabelle 3-1: Verfügbare Medikamente zur Therapie fokaler Anfälle nach Jahr der Einführung in die Therapie mit zugelassenem Altersbereich und Warnhinweisen gemäß Fachinformation, modifiziert nach Bast (2019)

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Phenobarbital (84, 85)	1912	≥ 0 Jahre	<p>Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit: schweren Nierenfunktionsstörungen, schweren Herzmuskelschwächungen, Drogen-/Alkoholmissbrauch, Atemwegserkrankungen insbesondere mit Dyspnoe und Obstruktion, positiver Familienanamnese einer affektiven Störung, akuten Schmerzen, Bewusstseinsstörungen</p> <p>Regelmäßige Bestimmung Phenobarbital Serumkonzentration, des Blutbilds, der Konzentration der alkalischen Phosphatase sowie der Leber und Nierenfunktionswerte (insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Medikationswechsel, bei Nebenwirkungen, Verdacht auf Intoxikation, in der Schwangerschaft und im Wochenbett)</p> <p>Abhängigkeitspotential, Absetzen nur durch sukzessive Reduktion möglich, Auslösung von komplex partiellen Anfällen und Absencen, Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus), ältere Patienten (erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Phenobarbital), atemdepressorische Wirkung, Photosensibilisierung, lebensbedrohliche Hautreaktionen, allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antikonvulsiva, keine Kombination mit Stiripentol möglich</p>
Phenytoin (86)	1938	≥ 0 Jahre	<p>Keine Einnahme bei manifester Herzinsuffizienz, pulmonaler Insuffizienz, schwerer Hypotonie, Bradykardie, sinuatrialem Block und AV Block I. Grades, Vorhofflimmern und Vorhofflattern, Einnahme von Stiripentol</p> <p>Verschlechterung/Auslösung von Absencen und myoklonischen Anfällen, lebensbedrohliche Hautreaktionen (auch Assoziation mit bestimmten genetischen Ausprägungen), Anwendung bei Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung kann Zeichen einer Überdosierung hervorrufen, allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika, regelmäßige Laborkontrollen (Phenytoin-Plasmakonzentration, Blutbild, Leberenzyme, alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich Schilddrüsenfunktion), regelmäßige Kontrollen bei Anwendung bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Präparatwechsel nur unter engmaschiger Kontrolle (geringe therapeutische Breite)</p>

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Primidon (87, 88)	1952	≥ 0 Jahre	Einnahme unter Vorsicht bei schlechtem Allgemeinzustand, eingeschränkter Leber- oder Atemfunktion, und bei eingeschränkter Nierenfunktion Regelmäßige Untersuchungen des Blutbildes und der Leberenzymwerte zu Beginn und im Therapieverlauf, Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus), schwere Hautreaktionen
Acetazolamid <sup>d</sup> (89)	1952	–	Gefahr der Azidoseauslösung bei gleichzeitigem Bestehen von Hypercalcämie, Gicht, Diabetes mellitus, obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anwendung mit Vorsicht bei Patienten mit Sichelzellenanämie und hyphämainduziertem Sekundärglaukom, keine Empfehlung bei nächtlichen Augendruckspitzen, Kontrolle von Blutbild zur frühzeitigen Erkennung hämatologischer Nebenwirkungen, Kontrolle Serum- / Elektrolyt und Urinwerte, Therapieabbruch (bei allergischen Reaktionen, Nierenkoliken, Sehstörungen, anhaltender Appetitlosigkeit, Erbrechen, dauerhaften Parästhesien und zentralnervösen Störungen), Blutbild und Kaliumspiegelkontrolle und ausreichende Auffüllung der Alkalireserve, Absetzen bei Auftreten einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose
Sultiam (Rolando Epilepsie) (90)	1961	≥ 0 Jahre	Keine/beschränkte Einnahme bei Nierenfunktionsstörung und vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen, Thrombopenie, Leukopenie, allergische Reaktionen, Kreatininanstieg, regelmäßige Kontrolle des Blutbilds/ Leberenzyme/ Urin

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Carbamazepin (91, 92)	1963	≥ 0 Jahre	<p>Nur unter ärztlicher Überwachung/ strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschigen Monitoring bei: früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, gestörtem Natrium-Stoffwechsel, Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Carbamazepin Abbruch in der Vorgeschichte, Patienten mit myotoner Dystrophie</p> <p>Auftreten von hämatologischen Ereignissen (Agranulozytose, aplastische Anämie, Verminderung Blutplättchenzahl/weiße Blutkörperchen mit Notwendigkeit von Blutbildkontrollen), lebensbedrohliche Hautreaktionen (auch Assoziation mit bestimmten genetischen Ausprägungen, Limitierung genetischer Tests), andere Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Krampfanfälle, regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, Hyponatriämie, Hypothyreose, Anticholinerge Effekte, Psychiatrische Reaktionen, Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus), hormonale Kontrazeptiva, Plasmaspiegel-Monitoring, Alkoholentzugssyndrom, Gabe zusammen mit Lithium, Photosensibilisierung, Dosisreduktion und Entzugseffekte, Laborkontrollen, Stürze</p>
Valproinsäure (93, 94)	1963	≥ 3 Monate	<p>Leber- und Pankreasschädigung (insbesondere Kinder &lt; 3 Jahre, in Kombinationsbehandlung); Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus; Schwangerschaftsverhütungsprogramm), gleichzeitige Behandlung mit Carbapenemen/ Alkohol, metabolischen Erkrankungen (insbesondere Enzymopathien), mitochondrialen Erkrankungen bzw. Verdacht auf mitochondriale Erkrankungen, Verschlimmerung von Krampfanfällen, Knochenmarksschädigung, Reaktionen des Immunsystems, besondere Überwachung bei Niereninsuffizienz und Hyponatriämie, Untersuchungen zu Beginn und im Therapieverlauf (z.B. Transaminasenerhöhung), Kinder und Jugendliche (unter 3 Jahre Monotherapie empfohlen, Nutzen-Risiko-Abwägung bzgl. Leberschädigung, Pankreatitis)</p>

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Clobazam (95)	1979	> 2 Jahre	Erhöhtes Risiko von Atemdepression und Sedierung durch Wechsel zwischen Darreichungsformen, besondere Therapieüberwachung bei Kinder unter 2 Jahren, Amnesie, Muskelschwäche, Depressionen und Persönlichkeitsstörungen, nicht zur primären Behandlung von Patienten mit schizophrenen oder anderen psychotischen Erkrankungen, Auftreten von psychiatrischen und paradoxen Reaktionen, Abhängigkeit, schwerwiegende Hautreaktionen, Atemdepression, Nieren- und Leberinsuffizienz, Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, älteren Patienten (z.B. Schwindel, Stürze), Toleranzentwicklung bei Epilepsie, schwache CYP2C19-Metabolisierer (erhöhte Anfälligkeit für Nebenwirkungen), gemeinsame Einnahme mit Alkohol, Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden/ Cannabidiol/ MAO-Hemmern/ Antiepileptika/ Narkoanalgetika/ Muskelrelaxanzien/ Lachgas, Substrate von CYP2D6, regelmäßige Kontrollen bei Risikopatienten (Kinder, ältere Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz)
Oxcarbazepin (96, 97)	1980	≥ 6 Jahre	Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen (auch Assoziation mit bestimmten genetischen Ausprägungen), Exazerbation von Anfällen, Hyponatriämie, Hypothyreose, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung, hämatologische Störungen, hormonelle Kontrazeptiva (unwirksam bei Kombination), Alkohol, Absetzen, Überwachung der Plasmaspiegel
Vigabatrin (98)	1983	≥ 0 Jahre	Irreversible Gesichtsfeldeinschränkungen, sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Sehschärfe, neurologische und psychiatrische Störungen, engmaschige Kontrollen bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Wechselwirkungen

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Zonisamid (99)	1985	≥ 6 Jahre	Schwerwiegende Hautausschläge, Anfallsaktivität bei Absetzen von Zonegran, Sulfonamid-Reaktionen, akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom, Nierensteine, metabolische Azidose, Hitzschlag, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus), Gewichtsverlust Spezielle Warnhinweise für Kinder: Hitzschlag/Dehydratation, Gewichtsabnahme, metabolische Azidose, Nierensteine, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Kognition
Gabapentin (100, 101)	1986	≥ 6 Jahre	Hypersensitivitätssyndrom, Anaphylaxie, akute Pankreatitis, Anfälle, gleichzeitige Anwendung mit Opioiden und anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, Atemdepression, ältere Patienten, Kinder und Jugendliche (Einfluss auf Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung nicht ausreichend untersucht), Missbrauch und Abhängigkeit, Laboruntersuchungen (falsch positive Ergebnisse bei semiquantitativer Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin mittels Teststreifen)
Lamotrigin (102)	1989	≥ 2 Jahre	Schwere Hautausschläge, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Beeinflussung der Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva durch Lamotrigin und der Wirksamkeit von Lamotrigin durch hormonelle Kontrazeptiva, Hemmung Dihydrofolatreduktase, Niereninsuffizienz, Einnahme anderer Lamotrigin-haltiger Präparate, Brugada-EKG-Muster, Entwicklung von Kindern (keine Daten), Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit Epilepsie und bipolarer Störungen
Topiramamat (103)	1995	≥ 2 Jahre	Überwachung bei schnellem Absetzen, erhöhte Anfallshäufigkeit oder Auftreten neuer Anfallsarten, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Frauen im gebärfähigen Alter (Schädigung des Fötus), Oligohidrose, Stimmungsschwankungen/ Depression, schwerwiegende Hautreaktionen, Nephrolithiasis, eingeschränkte Nierenfunktion eingeschränkter Leberfunktion, akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom, reversible Gesichtsfeldausfälle, metabolische Azidose, Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, Hyperammonämie und Enzephalopathie, Nahrungsergänzung (aufgrund von Gewichtsverlust)

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Pregabalin (104, 105)	2000	≥ 18 Jahre	Medikationsanpassung bei Diabetes Patienten, Überempfindlichkeitsreaktionen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung, Sehbeeinträchtigungen, Nierenversagen, Absetzen antiepileptischer Begleitbehandlung, Entzugssymptome, Herzinsuffizienz, Atemdepression, verringerte Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts, gleichzeitige Anwendung mit Opioiden, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotential oder Abhängigkeit, Enzephalopathie
Levetiracetam (106, 107)	2000	≥ 1 Monat	Eingeschränkter Nierenfunktion, akute Nierenschädigung, Blutbild (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie), anormales und aggressives Verhalten, Verschlechterung von Anfällen, verlängertes QT-Intervall im EKG, Kinder und Jugendliche (Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit nicht untersucht)
Lacosamid <sup>c</sup> (108, 109)	2008 <sup>b</sup>	≥ 4 Jahre	Herzrhythmus- und Erregungsleitung, Schwindel, mögliches neues Auftreten oder Verschlechterung myoklonischer Anfälle, mögliche elektroklinische Verschlechterung bestimmter pädiatrischer Epilepsiesyndrome
Eslicarbazepinacetat (110, 111)	2009	6 Jahre	Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Schläfrigkeit), Beendigung der Anwendung, schwere Hautreaktionen (auch Assoziation mit bestimmten genetischen Ausprägungen), Hyponatriämie, PR-Intervall, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung
Everolimus (112, 113)	2011 <sup>b</sup>	≥ 2 Jahre	Nicht infektiöse Pneumonitis, Infektionen aufgrund immunsuppressiver Eigenschaften, Überempfindlichkeitsreaktionen, gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern, Stomatitis, Blutungen, Fälle von Nierenversagen, Labortests und Überwachung (Nierenfunktion, Serumglucose, Serumlipide, hämatologische Parameter), Wechselwirkungen, eingeschränkte Leberfunktion, Impfungen, Komplikationen bei der Wundheilung, Komplikationen bei Strahlentherapie

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

Wirkstoff	Einführung in die Therapie <sup>a</sup>	Zugelassen in der Zusatztherapie fokaler Anfälle <sup>b</sup> :	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.4 Fachinformation <sup>c</sup>
Perampanel (114, 115)	2012 <sup>b</sup>	≥ 4 Jahre	Schwere Hautreaktionen, Überwachung von Patienten mit Absencen und myoklonische Anfälle, Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Somnolenz), hormonelle Kontrazeptiva, Stürze, Aggression, Missbrauchspotenzial, Interaktionen mit anderen Antikonvulsiva (CYP 3 A, CYP P450-Induktoren oder -Inhibitoren und Hepatotoxizität)
<p>Quellen: (68, 84-116)</p> <p>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.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation</p> <p>c: Der Warnhinweis zu Suizidgedanken-/verhalten ist hier nicht aufgeführt, da er grundsätzlich für die gesamte Klasse der Antikonvulsiva in den Fachinformationen aufgeführt ist. Ebenso sind Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen (z. B. Sorbitol) nicht aufgeführt.</p> <p>d: Das für Epilepsie zugelassene Präparat Diamox<sup>®</sup> wurde in Deutschland außer Vertrieb genommen. Die Angaben zu den Warnhinweisen beziehen sich auf die Fachinformation vom wirkstoffgleichen Acemit<sup>®</sup>, das zur Senkung des Augennendruckes zugelassen ist.</p> <p>e: Während der Dossiererstellung zu Brivaracetam (Briviact<sup>®</sup>) wurde Lacosamid (Vimpat<sup>®</sup>) vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine positive Opinion für die Indikationserweiterung zur Behandlung (als Monotherapie oder Zusatztherapie) fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie zugesprochen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			



In Bezug auf die in Tabelle 3-1 aufgelisteten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aus den Fachinformationen ist zu berücksichtigen, dass die Wahrscheinlichkeit, schwere Nebenwirkungen zu entdecken, prinzipiell mit der Dauer der Verfügbarkeit eines Medikaments steigt. Ein Vergleich mit Brivaracetam wurde in Tabelle 3-1 daher bewusst vermieden. Dennoch ist aus der klinischen Praxis bekannt, dass neuere Antikonvulsiva in der Regel im Vergleich zu älteren Präparaten ein besseres Verträglichkeitsprofil aufweisen (82). Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass einige der nachteiligen Verträglichkeitsaspekte älterer Präparate bereits aufgefallen wären, wenn sie in klinischen Prüfung nach heutigen Standards untersucht worden wären. Es bleibt offen, wie diese Substanzen im Rahmen eines Zulassungsverfahrens nach heutigem Standard beurteilt würden, insbesondere in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren.

Ein weiteres Mal wird der hohe Bedarf an neuen Therapieoptionen deutlich. Der Mangel an modernen zugelassenen antikonvulsiven Behandlungsoptionen für das Kleinkindalter und die teils gravierenden Nachteile der älteren zugelassenen Präparate erklären, warum die behandelnden Ärzte häufig gezwungen sind, im Off-Label-Bereich zu therapieren, um den individuellen Bedürfnissen der sehr jungen Patienten gerecht zu werden. Ein Präparat ohne Zulassung kann für ein Kind im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren also durchaus die bessere Therapieoption sein, weil es z. B. besser verträglich ist (68). In einer Untersuchung von Kuchenbuch et al. (2018) zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen den Faktoren „Off-Label-Verschreibung“ und „Alter“ (117). Der Anteil an Verschreibungen, bei denen mindestens ein Antikonvulsivum für das entsprechende Alter nicht zugelassen war, betrug bei den unter vierjährigen Kindern mehr als 40 %, während der Anteil an Off-Label-Verschreibungen mit zunehmendem Alter kontinuierlich sank.

Zudem kamen Off-Label-Verschreibungen häufiger im Kontext einer Polytherapie vor (56 % bei Polytherapie vs. 12 % bei Monotherapie). Jedoch stellen in der Kombinationstherapie fehlende Informationen zur Dosierung und zu den Interaktionseigenschaften eines Antikonvulsivums im kindlichen Organismus gerade in den jüngsten und damit vulnerabelsten Patientengruppen ein erhöhtes Risiko dar, welches ein vermehrtes Monitoring durch den behandelnden Arzt erfordert. Eine Zulassung mit entsprechender Datengrundlage erhöht hier die Sicherheit in der Anwendung.

Die Leitlinie der DGN von 2017 für Erwachsene empfiehlt bei fokalen Epilepsien Lamotrigin und Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl, allerdings sei auch der Einsatz von Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Topiramaten, Valproinsäure und Zonisamid denkbar. Carbamazepin und Valproinsäure sollten jedoch aufgrund ihrer enzyminduzierenden bzw. hemmenden Wirkung nachrangig in Betracht gezogen werden (1). 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“ (118).

Vergleichbare deutschsprachige Therapieleitlinien existieren nicht für das Kindes- und Jugendalter. 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 2 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, hat sich Brivaracetam bei erwachsenen und jugendlichen Patienten als wirksames und gut verträgliches Antikonvulsivum ausgezeichnet, mit signifikanten positiven Effekten im Nebenwirkungsprofil gegenüber ausgewählten konventionellen Antikonvulsiva (119-121).

#### ***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 (23). 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 (122, 123).

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 und Gilliam (2012) insbesondere Benommenheit, Fatigue (Erschöpfung), Schwindel, Unsicherheit, Diplopie (Doppeltsehen) oder verschwommene Sicht, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit und Depressionen (124).

Tabelle 3-1 zeigt jedoch auch, dass Antikonvulsiva besonders schwerwiegende und/oder irreversible Nebenwirkungen aufweisen können:

- Valproinsäure enthält in der Fachinformation einen Warnhinweis zu teils tödlich verlaufenden Leber- und/oder Pankreasschädigungen bei Kindern unter 3 Jahren, welche vor allem in Kombinationstherapie auftreten (125).
- Vigabatrin enthält in der Fachinformation einen Warnhinweis zum Auftreten irreversibler Gesichtsfelddefekte bei 1/3 der behandelten Patienten (98).

Für Kinder spielen neben dem Wechselwirkungspotential, das Nebenwirkungen verstärken kann, vor allem negative Einflüsse auf die Kognition bzw. auf Psyche und Verhalten eine besondere Rolle: Dies sind Bereiche, in denen junge Kinder mit Epilepsie ohnehin schon häufig durch die Erkrankung selbst bedingte Defizite bzw. Auffälligkeiten aufweisen. Gerade bei diesen jungen Patienten ist bei der Wahl einer geeigneten antikonvulsiven Therapie dafür zu sorgen, dass negative Effekte der Medikation aufgrund der enormen Entwicklungsaufgaben in der frühen Kindheit unbedingt vermieden werden. Folgende, meist ältere Antikonvulsiva, weisen einen hochgradig nachteiligen Einfluss auf mindestens eine der nachfolgenden Kategorien auf (68):

- **Wechselwirkungen:** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon
- **Kognition:** Phenytoin, Clobazam, Phenobarbital, Primidon, Topiramate
- **Verhalten / Psyche:** Clobazam, Phenobarbital, Primidon, Levetiracetam

Die vorangegangenen Ausführungen machen verständlich, warum nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch das Verträglichkeitsprofil einen bedeutsamen Einfluss auf die Wahl des Antikonvulsivums und den Behandlungserfolg haben. Hierin liegt ein Vorteil der Behandlung mit Brivaracetam: Das Präparat erwies sich bei jugendlichen und erwachsenen Patienten als wirksames und gut verträgliches Antikonvulsivum mit signifikanten Effekten im verbesserten Nebenwirkungsprofil gegenüber ausgewählten konventionellen Antikonvulsiva (119-121). Das bei Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren beobachtete Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil überein (41, 43, 126).

### ***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 im Therapieverlauf die Notwendigkeit, Antikonvulsiva gleichzeitig mit weiteren Arzneimitteln einzusetzen. Dies können andere Antikonvulsiva sein, wenn Anfallsfreiheit mit einem einzelnen Wirkstoff nicht erreicht werden kann. Aber es können auch Arzneimittel zur Behandlung anderer chronischer oder akuter Erkrankungen des Kindesalters sein, die nicht zwingend spezifisch für epilepsieerkrankte Kinder sind (3). Die Interaktion einiger Antikonvulsiva mit oralen Kontrazeptiva sollte hier ebenfalls erwähnt werden (24). Zwar ist dies in der Altersgruppe  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre noch nicht relevant, kann aber vor dem Hintergrund der langfristigen Behandlung an Bedeutung gewinnen.

Das Interaktionspotenzial der einzelnen antikonvulsiven Wirkstoffe stellt 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 (26).

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 (26, 127).

Unter den in Kombinationstherapie zugelassenen antikonvulsiven Medikamenten stehen 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 gut mit anderen Wirkstoffen kombinieren lassen (128).

*In vitro*-Untersuchungen legen nahe, dass Brivaracetam ein geringes Wechselwirkungspotenzial hat. Der Hauptabbauweg von Brivaracetam erfolgt über eine CYP-unabhängige Hydrolyse katalysiert durch Amidase. 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 (41, 43).

*In vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Brivaracetam durch CYP-Hemmer (z. B. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4) nicht signifikant beeinflusst werden sollte (41, 43).

*In vitro* hemmte Brivaracetam nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 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 (41, 43).

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 (41, 43).

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). Diese Ergebnisse wurden in einer populationspharmakokinetischen Untersuchung basierend auf den Brivaracetam-Kinderstudien N01263 und N01266 weitgehend bestätigt.

Tabelle 3-2: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Brivaracetam und anderen Antikonvulsiva

Antikonvulsive Komedikation	Effekt der Komedikation auf Brivaracetam Plasmakonzentration	Effekt von Brivaracetam auf Plasmakonzentration der Komedikation
Carbamazepin	AUC 29% ↓ C <sub>max</sub> 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 AUC 20% <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 20% <sup>b</sup> ↑
Pregabalin	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Topiramat	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Zonisamid	Keine Daten verfügbar	Kein Einfluss
Quellen: (41, 43) 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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

### ***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 oral flüssigen Darreichungsform (z. B. Lösung zum Einnehmen) behandelt werden. Bei sehr kleinen Kindern ist die Gabe von Tabletten gar nicht möglich. In wenigen Fällen, in denen Schlucken ganz ausgeschlossen ist (z. B. in einer Notfallsituation), kann eine Injektionslösung zum Einsatz kommen.

Manchmal müssen Patienten bzw. Betreuer die vorhandene Darreichungsform manipulieren, um die verordnete Dosis zu erhalten. Manipulationen können in Übereinstimmung mit einer vorhandenen Zulassung erfolgen, z. B. durch Abmessen von Sirup, Abzählen von Tropfen oder Teilen von Tabletten mit Bruchkerbe in zwei gleiche Dosen (117). Gerade wenn ein Antikonvulsivum nicht für sehr junge Kinder zugelassen ist, liegen jedoch auch keine für diese Altersgruppe geeigneten Darreichungsformen vor. Der behandelnde Arzt kann diese Antikonvulsiva zwar für den individuellen Patienten durchaus als geeignete Therapieoption ansehen und off-label einsetzen. Es sind dann aber Manipulationen notwendig, die zu Dosierfehlern führen können, z. B. ein nicht durch die Zulassung vorgesehenes Schneiden von Tabletten ohne Bruchkerbe oder Zerteilen von Beuteln. In einer Studie von Kuchenbuch et al. (2018) erforderten 33,5 % der pro Tag verschriebenen Dosierungen eine Manipulation. Davon waren 60 % der Manipulationen zulässig bzw. vorgesehen (Sirup, Tabletten mit Bruchkerben, Tropfen), 40 % der Manipulationen jedoch nicht (117). Es wird deutlich, wie essentiell die Verfügbarkeit zugelassener Behandlungsoptionen mit altersgerechten Darreichungsformen für Kinder ist, um eine adäquate und sichere Behandlung zu gewährleisten.

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 Körpergewichts (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 (10 mg/ml) 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 (41-43). Brivaracetam formuliert als Injektions-/Infusionslösung bleibt in der Anwendung medizinischem Fachpersonal vorbehalten und wird nur als Klinikpackung zur kurzzeitigen Akutbehandlung im Krankenhaus vertrieben. Für die Dauertherapie ist diese Darreichungsform weder ausreichend untersucht noch geeignet.

### ***Komplexe Dosierungsschemata verfügbarer Antikonvulsiva***

Bisher 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 Durchbruchanfällen kommen. Die Titrationsschritte werden 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 (129).

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 Titrationsschritten erfolgen (41, 43). Weiterhin zeichnet sich Brivaracetam durch eine rasche und vollständige Resorption und eine hohe Blut-Hirnschranken-Permeabilität aus (41, 43, 130). Dadurch werden die therapeutisch wirksamen Konzentrationen bzw. entsprechende Serumspiegel in kurzer Zeit im ZNS erreicht. Dies führt zu einem schnellen Wirkeintritt (131, 132). Zusammenfassend wird damit die Behandlung in Bezug auf das Dosierschema vereinfacht.

Bei Jugendlichen und Kindern 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. Kinder und Jugendliche mit einem KG von 20 bis  $< 50$  kg beginnen mit einer therapeutischen Dosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag, die im Dosisbereich von 1 bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden kann. Kinder mit einem KG von 10 bis  $< 20$  kg beginnen mit einer therapeutischen Dosis von 1 bis 2,5 mg/kg/Tag, die im Dosisbereich von 1 bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden kann. Auch hier werden die Tagesdosen auf zwei gleich große Dosen im Abstand von etwa zwölf Stunden verteilt. Eine zeitlich definierte Auftitrierung der Dosis zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisanpassungen im Behandlungsverlauf ist nicht notwendig. Brivaracetam stellt einen Fortschritt in der Entwicklung antikonvulsiver Therapien dar, da es aufgrund seiner guten Verträglichkeit ab dem ersten Tag in therapeutisch wirksamer Dosis eingesetzt werden kann und somit in Bezug auf die Dosierung einfach zu handhaben ist (41, 43).

### Fazit

Mit den vorliegenden Zulassungsstudien wurde den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder 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 randomisierte Studie eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch die Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann (133, 134). Eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit ist allerdings nicht möglich, was die in Modul 4 beschriebenen Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte.

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.
- 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 patientenindividuellen Behandlung von Kindern im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, welche den therapeutischen Bedarf deckt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

#### Prävalenz

Zur Epidemiologie der Epilepsie im Kindesalter liegen für den deutschen und europäischen Versorgungskontext publizierte Daten vor. Aufgrund der geringen Anzahl der Publikationen wurden Studien herangezogen, die nicht ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurden bzw. die vor mehr als 20 Jahren publiziert wurden. Die identifizierten Daten zur Prävalenz und die damit verbundenen Unsicherheiten werden jedoch durch Spannenangaben berücksichtigt.

Es sind nur wenige Publikationen zur Prävalenz von Epilepsien bei Kindern in Europa verfügbar. Daher wurden Angaben zur Prävalenz sowohl aus den älteren Studien von Sidenvall et al. (1996), Eriksson und Koivikko (1997) herangezogen, als auch eine Publikation neueren Datums (Aaberg et al. (2017)) (135-137). Hier bewegen sich die Prävalenzen für Patienten mit Epilepsien von 2,1/1.000 bis 4,5/1.000 Kindern in der Altersgruppe von 0 - 5 Jahren. Aussagen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden sind uneinheitlich: Sidenvall et al. konnten eine leicht erhöhte Prävalenz von Mädchen im Altersbereich von 0 - 5 Jahren nachweisen, wohingegen sowohl Eriksson und Koivikko als auch Aaberg et al. eine leicht erhöhte Prävalenz bei Jungen im Alter von 0 - 5 Jahren gefunden haben. Bei den Studien handelte es sich um eine nationale Registerstudie aus Norwegen (137), um eine Beobachtungsstudie basierend auf Krankenhausdaten und Daten aus dem niedergelassenen Bereich in Schweden (135), und eine Beobachtungsstudie basierend auf Krankenhausdaten in Finnland (136).

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

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	errechnete Prävalenz in 1/1.000
Sidenvall et al. (1996) (135)	Schweden	Beobachtungsstudie bei Kindern 0 - 16 Jahre/155 Kinder	2,3
Eriksson und Koivikko (1997) (136)	Finnland	Beobachtungsstudie bei Kindern 0 - 15 Jahre/329 Kinder	2,1
Aaberg et al. (2017) (137)	Norwegen	Nationale Kohortenstudie bei Kindern 0 - 10 Jahre/587 Kinder	4,5
Quellen: (135-137) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## Inzidenz

Das Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken, ist in den ersten fünf Lebensjahren am höchsten, wobei hier die Inzidenz wiederum in den ersten zwölf Lebensmonaten am höchsten ist (137-139), dann abnimmt und im höheren Lebensalter wieder ansteigt (137-141). Durchschnittlich liegt die Anzahl neu diagnostizierter Epilepsiepatienten in der Altersgruppe von 0 - 4 Jahren zwischen 57,0 (142) bis 63,9/100.000 (143). Vergleichbare Zahlen werden ebenfalls in einer Untersuchung von Hunter et al. (2020) berichtet, wonach die Inzidenzrate bei Kindern im Alter von 0 - 5 Jahren bei 61,7/100.000 liegt (133, 134). Diese Spanne beinhaltet ebenfalls die in Metaanalysen ermittelten Inzidenzen der Epilepsie bei Kindern von 1 Monat bis < 10 Jahren in Deutschland von 63/100.000 laut Freitag et al. (2001) (139), wobei auch hier die Inzidenz im ersten Lebensjahr mit 145,8/100.000 am höchsten ist und in der Altersgruppe 1 bis < 5 Jahre nur 62,1/100.000 beträgt.

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

Quelle	Land	Methodik/Stichprobe (Größe)	Jahresinzidenz in 1/100.000
Freitag et al. (2001) (139)	Deutschland	Prospektive Studie von neu diagnostizierten Epilepsiepatienten im Alter von 1 Monat - 15 Jahren	1 Jahr bis < 5 Jahre: 62,1 1 Monat bis < 10 Jahre: 63,0
Hunter et al. (2020) (138)	UK	Prospektive, bevölkerungsbasierte Studie	2 bis 3 Jahre: 20,1 3 bis 4 Jahre: 73,5 0 bis - 5 Jahre: 61,7
Aaberg et al. (2017) (137)	Norwegen	Nationale Kohortenstudie	Alter 1 - 4 Jahre: 61 pro 100.000 Patientenjahre
Martinez et al. (2009) (142)	UK	Kohortenstudie, Krankenhausdaten	57,0
Cesnik et al. (2013) (143)	Italien	Prospektive Bevölkerungsstudie, Register	63,9
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

*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 die 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.

Wirrel et al. (2011) berichten eine relativ stabile Inzidenz über die letzten 25 Jahre (144). Kombiniert man dies mit der Bevölkerungsentwicklung in den nächsten 5 Jahren (145, 146), so resultiert daraus eine ebenfalls stabile Prävalenz der Epilepsie bei Kindern in Deutschland (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz der Epilepsie bei Kindern in Deutschland

Jahr	Gesamtbevölkerung	Bevölkerung $\geq 2$ Jahre bis $< 4$ Jahre	Patienten mit Epilepsie $\geq 2$ Jahre bis $< 4$ Jahre
2020	83.365.000	1.600.000	3.360 - 7.200
2021	83.494.000	1.606.000	3.373 - 7.227
2022	83.591.000	1.608.000	3.377 - 7.236
2023	83.654.000	1.604.000	3.368 - 7.218
2024	83.681.000	1.597.000	3.354 - 7.187
2025	83.672.000	1.586.000	3.331 - 7.137
2026	83.627.000	1.573.000	3.303 - 7.079
2027	83.546.000	1.558.000	3.272 - 7.011
Quellen: (146)			

### 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

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	308 - 1.074	269 - 939
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 wenige Publikationen, die sich mit der Bestimmung der Anzahl der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie beschäftigen. Um den unterschiedlichen Publikationen bei der Bestimmung der Zielpopulation von Brivaracetam Rechnung zu tragen, wird im weiteren Vorgehen eine Spanne aus dem niedrigsten (2,1/1.000; (136)) und dem höchsten (4,5/1.000; (137)) Wert der Epilepsieprävalenz verwendet.

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

Population	Anzahl	Quellen
Gesamtbevölkerung Deutschland (Stichtag: 31.12.2022)	83.591.000	(Bevölkerungsvorausberechnung Statistisches Bundesamt (DeStatis), 2021) (146)
Bevölkerung $\geq 2$ Jahre und $< 4$ Jahre Deutschland (Stichtag: 31.12.2022)	1.608.000	(Bevölkerungsvorausberechnung Statistisches Bundesamt (DeStatis), 2021) (146)
- davon Patienten mit Epilepsie (zwischen 2,1/1.000 und 4,5/1.000)	3.377 - 7.236	Eriksson und Koivikko (1997) (136); Aaberg et al. (2017) (137)
- davon mit fokaler Epilepsie (35,6 %)	1.202 - 2.576	Hunter et al. (2020) (138)
- davon mit einer Zusatztherapie behandelt (25,58 % - 41,7 %)	308 - 1.074	Dörks et al. (2013) (147); Hamer et al. (2012) (148)
- davon GKV-Versicherte (87,41 %; Stand: 01.01.2022)	269 - 939	BMG (149)
Quellen: (136-138, 147-151) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Als aktuelle Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes (DeStatis) herangezogen (146). Darin ist eine Gesamtbevölkerung von 83.591.000 für alle Altersgruppen und 1.608.000 für die Gruppe der 2-3 Jährigen für das Jahr 2022 angegeben.

In der Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematische Übersichtsliteratur ermittelten Sidenvall et al. (1996), Eriksson und Koivikko (1997) und Aaberg et al. (2017) bei Kindern zwischen 0 bis 5 Jahren eine Prävalenz der Epilepsie von 2,1 - 4,5/1.000 (135-137), welche näherungsweise für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren verwendet wurde. Aus diesen Werten ergibt sich für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren eine Spanne von 3.377 - 7.236 Epilepsiepatienten in Deutschland.

Zur Berechnung der Patienten mit fokalen Epilepsien wurde eine aktuelle Publikation von Hunter et al. (2020) herangezogen (138), in der der Anteil von fokalen Epilepsien an der Gesamtheit der Epilepsien bei Kindern von 0 - 59 Monaten bestimmt wurde. Hierbei handelte es sich um eine prospektive bevölkerungsbasierte Studie an 59 Kindern mit neudiagnostizierten Epilepsien in Schottland, die unter anderem auf Epilepsie-Typen untersucht wurden. Entsprechend den Ergebnissen dieser Studie kann bei 35,6 % dieser Patienten ein fokaler Ursprung der Erkrankung angenommen werden, welches 1.202 - 2.576 Patienten in der Altersgruppe  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre entspricht (138).

Die publizierten Studien von Dörks et al. (2013) und Hamer et al. (2012) werden zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Zusatztherapie an der Gesamtpopulation von Patienten mit Epilepsie genutzt. Bei der Studie von Hamer et al. (2012) handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Verschreibungsdaten aus dem Jahre 2009, mithilfe der IMS LRx Datenbank, von 83,6 % der gesetzlich versicherten Einwohner Deutschlands. Die Datengrundlage inkludierte Patientencharakteristika, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-Diagnosen sowie Verschreibungen auf Ebene der Pharmazentralnummer (PZN). Dörks et al. (2013) analysierten die German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) Datenbank des Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie (BIPS) für den Zeitraum 2004 - 2006. Patienten mit Epilepsie-Diagnosen in dem vorher genannten Zeitraum wurden analysiert in Hinblick auf Verschreibungen von Antiepileptika. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die beobachteten Patienten überwiegend mit einer Monotherapie behandelt werden und ein kleinerer Anteil mit einer Kombinationstherapie (Dörks et al. (2013): 74,42 % Monotherapie, daher 25,58 % Kombinationstherapie; Hamer et al. (2012): 58,3 % Monotherapie, 41,7 % Kombinationstherapie) (147, 148). Hiernach werden 25,58 % bis 41,7 % der Epilepsiepatienten unter 18 Jahren mit einer Zusatztherapie behandelt. Daraus ergibt sich eine Spanne von 307 - 1.073 Patienten mit fokaler Epilepsie im Altersbereich von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, die mit einer Kombinationstherapie behandelt werden.

Aus der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.591.000 und einer Anzahl der in der GKV-Versicherten von 73.065.730 im Jahr 2022 (146, 149, 150) ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 87,41 %. Es ist somit zusammenfassend eine **GKV-Zielpopulation** entsprechend der Indikation für Brivaracetam von 269 - 939 Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren zu erwarten.

### 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 (Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern $\geq 2$ Jahre bis $< 4$ Jahre mit Epilepsie)	nicht quantifizierbar	269 - 939
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Die Zusatztherapie fokaler Anfälle bei 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.

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 Altersbereich  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre erteilt. Mit den Zulassungsstudien des pädiatrischen Entwicklungsprogramms wurde den regulatorischen Zulassungsvorgaben der EMA für die Population der Kinder 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 „Pediatric Regulation“ der EU würde eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann (133, 134). 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.

Die Zulassung bestätigt auf der Basis der pädiatrischen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam 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.

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*



*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 einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

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 identifiziert. 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 relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde in PubMed, Google scholar und der Global Burden of Disease (GBD) Datenbank unter Verwendung der Begriffe „seizure“ oder „epilepsy“ und („child“ oder „children“ oder „childhood“ oder „pediatric“ oder „paediatric“) und („epidemiology“ oder „prevalence“ oder „incidence“) durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes (DeStatis) und des Bundesministeriums für Gesundheit 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. Elger CE, Berkenfeld R, (geteilte Erstautorenschaft), et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2017. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinien/030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017/>.
2. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(7):493-497.
3. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Lund Søråas C, Håberg SE, Stoltenberg C, et al. Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20160921.
4. Jones C, Atkinson P, Memon A, Dabydeen L, Das KB, Cross JH, et al. Experiences and needs of parents of young children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behav.* 2019;90:37-44.
5. Panzer A, Polster T, Siemens H. Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Verlag Hans Huber, 3. Auflage. 2015.
6. Neubauer BA, Groß S, Hahn A. Epilepsy in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl International.* 2008;105(17):319-328.
7. Reuner G. Kognitive Entwicklung im Kontext pädiatrischer Epilepsie. *Zeitschrift für Epileptologie.* 2019;32(2):141-145.
8. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Epilepsie für BetreuerInnen und Eltern. 2015.
9. epiKurier. Epilepsie und Schule. epiKurier Sonderausgabe. 2015.
10. Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. Georg Thieme Verlag. 2008.
11. Goodridge DM, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *British medical journal (Clinical research ed).* 1983;287(6393):645-647.
12. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1376-1381.
13. Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia.* 2014;55(1):123-132.

14. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
15. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399.
16. Fisher RS, Cross JH, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommision. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2018;31:272-281.
17. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2018;31:296-306.
18. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
19. Morrell MJ. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002;66(8):1489-1494.
20. Zupanc ML, Haut S. Epilepsy in women: special considerations for adolescents. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:91-111.
21. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy Behav*. 2007;11(2):160-178.
22. O'Connor SE, Zupanc ML. Women and epilepsy. *JPPT*. 2009;14(4):212-220.
23. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis*. 2014;72:217-223.
24. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015;28:66-70.
25. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):803-813.
26. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-267.
27. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). *Epidemiologie der Epilepsien*. 2011.
28. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):117-123.

29. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev.* 2017;39(6):464-469.
30. Jakobsen AV, Møller RS, Nikanorova M, Elklit A. The impact of severe pediatric epilepsy on experienced stress and psychopathology in parents. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107538.
31. Yang H, Feng Y, Zhu Z, Qiao Z, Xiao B, Feng L. Evaluation of anxiety, depression, and sleep quality among parents of children with epilepsy in Southern China. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107340.
32. Koc G, Bek S, Vurucu S, Gokcil Z, Odabasi Z. Maternal and paternal quality of life in children with epilepsy: Who is affected more? *Epilepsy Behav.* 2019;92:184-190.
33. Reilly C, Atkinson P, Memon A, Jones C, Dabydeen L, Das KB, et al. Symptoms of depression, anxiety, and stress in parents of young children with epilepsy: A case controlled population-based study. *Epilepsy Behav.* 2018;80:177-183.
34. Riechmann J, Strzelczyk A, Reese JP, Boor R, Stephani U, Langner C, et al. Costs of epilepsy and cost-driving factors in children, adolescents, and their caregivers in Germany. *Epilepsia.* 2015;56(9):1388-1397.
35. Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):24-30.
36. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res.* 2010;89(1):89-95.
37. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-1167.
38. Verrotti A, Piccorossi A, Lasorella S, Tambucci R. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: rational drug and dose selection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1393-1396.
39. Verrotti A, Iapadre G, Di Donato G, Di Francesco L, Zagaroli L, Matricardi S, et al. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(3):199-211.
40. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(1):21-28.
41. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
42. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Februar 2022). 2022.

43. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
44. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. 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. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc09.
45. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). 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. 2013.
46. Groth A, Borghs S, Gille P, Joeres L, Wilke T. Treatment Patterns for Adult Patients with Newly Diagnosed Focal Epilepsy in Germany. *Value in Health.* 2017. p. PA728-A729.
47. Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;82:38-45.
48. Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P. Health-related quality of life in childhood epilepsy: moving beyond 'seizure control with minimal adverse effects'. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:36.
49. Sperling MR. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr.* 2004;9(2):98-101, 106-109.
50. Wiebe S. Burden of intractable epilepsy. *Adv Neurol.* 2006;97:1-4.
51. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia.* 2013;28(4):195-204.
52. Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res.* 2015;110:157-165.
53. Sander JW, Bell GS. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *JNNP.* 2004;75(3):349-351.
54. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382(9905):1646-1654.
55. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain.* 2011;134(Pt 2):388-395.

56. HGC GesundheitsConsult. Abschlussbericht - Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten. 2015.
57. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PM, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*. 2013;132(1):124-131.
58. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED). 2013.
59. May TW, Pfäfflin M, Cramer JA. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav*. 2001;2(2):106-114.
60. Berg AT. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Neurol Clin*. 2009;27(4):1003-1013.
61. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmaco-resistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(7):457-467.
62. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.
63. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(3):253-258.
64. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(3):643-655.
65. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*. 2014;4(2):39-44.
66. Faught E, Helmers SL, Begley CE, Thurman DJ, Dilley C, Clark C, et al. Newer antiepileptic drug use and other factors decreasing hospital encounters. *Epilepsy Behav*. 2015;45:169-175.
67. Pellock JM, Arzimanoglou A, D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children  $\geq 2$  years of age with focal seizures: The case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017;58(10):1686-1696.
68. Bast T. Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2019;32(2):126-134.
69. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-1120.

70. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-563.
71. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy--practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 1:3-8.
72. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. 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*. 2004;62(8):1261-1273.
73. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter. 2008.
74. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-1554.
75. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000;9(7):464-468.
76. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Leitlinien der Diagnostik und Therapie der Epilepsien im Kindesalter (5a). 2009.
77. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077.
78. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-877.
79. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(10):919-926.
80. Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr*. 2009;9(2):47-52.
81. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 1:3-7.
82. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(2):381-407.
83. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):165-183.
84. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal®/Luminaletten® (Stand: Juli 2021). 2021.

85. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal<sup>®</sup> Injektionslösung (Stand: August 2021) 2021.
86. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydan<sup>®</sup> (Stand: Oktober 2021). 2021.
87. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Liskantin<sup>®</sup> Saft, 25 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Stand: Juli 2021). 2021.
88. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Liskantin<sup>®</sup>, 250 mg Tablette (Stand: Juli 2021). 2021.
89. Abanta Pharma GmbH. Fachinformation Acemit<sup>®</sup> (Stand: Juli 2021). 2021.
90. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Ospolot<sup>®</sup> 200 mg/- 50 mg (Stand: Mai 2019) 2019.
91. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal<sup>®</sup> Suspension (Stand: Dezember 2020). 2020.
92. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal<sup>®</sup> 200 mg (Stand: Dezember 2020). 2020.
93. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Ergenyl<sup>®</sup> 150 mg/300 mg/500 mg, Ergenyl<sup>®</sup> 300 mg/ml Lösung (Stand: November 2021). 2021.
94. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Ergenyl<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg (Stand: November 2021). 2021.
95. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Frisium<sup>®</sup> (Stand: November 2020) 2020.
96. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Timox<sup>®</sup> Suspension (Stand: Mai 2020). 2020.
97. DESITIN Arzneimittel GmbH. Fachinformation Timox<sup>®</sup> extent Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Stand: Juni 2020). 2020.
98. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Sabril<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten, Sabril<sup>®</sup> Beutel (Stand: Januar 2021). 2021.
99. Eisai GmbH. Fachinformation Zonegran<sup>®</sup> 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2021). 2021.
100. PFIZER OFG Germany GmbH. Fachinformation Neurontin<sup>®</sup> 600/ 800 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2021). 2021.
101. PFIZER OFG Germany GmbH. Fachinformation Neurontin<sup>®</sup> 100/300/400 mg Hartkapseln (Stand: Juli 2021). 2021.



102. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Lamictal (Stand: August 2021). 2021.
103. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Topamax<sup>®</sup> 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2020). 2020.
104. Upjohn EESV. Fachinformation Lyrica<sup>®</sup> 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: November 2021). 2021.
105. Upjohn EESV. Fachinformation Lyrica<sup>®</sup> Hartkapseln (Stand: November 2021). 2021.
106. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra<sup>®</sup> 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: September 2021). 2021.
107. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra<sup>®</sup> 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten (Stand: September 2021). 2021.
108. UCB Pharma S.A. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup> 10 mg/ml Sirup (Stand: Juni 2021). 2021.
109. UCB Pharma S.A. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2021). 2021.
110. BIAL – Portela & C<sup>a</sup> SA. Fachinformation Zebinix<sup>®</sup> 200 mg/800 mg Tabletten (Stand: April 2020). 2020.
111. BIAL – Portela & C<sup>a</sup> SA. Fachinformation Zebinix<sup>®</sup> 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Stand: April 2020). 2020.
112. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votubia<sup>®</sup> Tabletten (Stand: Juni 2021). 2021.
113. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votubia<sup>®</sup> Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Juni 2021). 2021.
114. Eisai GmbH. Fachinformation Fycompa Filmtabletten (Stand: April 2021). 2021.
115. Eisai GmbH. Fachinformation Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Stand: April 2021). 2021.
116. Fröscher W, Blankenhorn V, May TW, Neher KD, Rambeck B, Steinhoff B. Pharmakotherapie der Epilepsien. Schattauer, 4. Auflage. 2008.
117. Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM, Kaminska A, Chiron C, Nabbout R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. *Epilepsy Behav.* 2018;82:133-139.

118. Zulassungsinhaber und Vertreiber von Valproat-haltigen Arzneimitteln in Deutschland. Rote-Hand-Brief: Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker. Arzneimittel, die Valproat und -verwandte Substanzen enthalten: Risiko für Anomalien des Neugeborenen. I 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. 2014.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 409 Brivaracetam (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A16-08. 2016.
120. Steinhoff BJ, Bacher M, Bucurenciu I, Hillenbrand B, Intravooth T, Kornmeier R, et al. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy- A monocenter survey. *Seizure*. 2017;48:11-14.
121. Steinig I, von Podewils F, Möddel G, Bauer S, Klein KM, Paule E, et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*. 2017;58(7):1208-1216.
122. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *Bmj*. 2014;348:g254.
123. Ross J, Stefan H, Schäuble B, Day R, Sander JW. European survey of the level of satisfaction of patients and physicians in the management of epilepsy in general practice. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):36-42.
124. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
125. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Valpro TAD chrono<sup>®</sup> 300 mg/- chrono<sup>®</sup> 500 mg (Stand: August 2018). 2018.
126. Patel AD, Badalamenti V, Gasalla T, Elmoufti S, Elshoff JP. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:68-76.
127. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-431.
128. Abraham S, Shaju M. Innovations in epilepsy management - an overview. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(4):564-576.
129. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-term Therapies - Evidence for action. 2003.

130. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*. 2016;57(2):201-209.
131. Klein P, Johnson ME, Schiemann J, Whitesides J. Time to onset of sustained  $\geq 50\%$  responder status in patients with focal (partial-onset) seizures in three phase III studies of adjunctive brivaracetam treatment. *Epilepsia*. 2017;58(2):e21-e25.
132. Klein P, Laloyaux C, Elmoufti S, Gasalla T, Martin MS. Time course of 75%-100% efficacy response of adjunctive brivaracetam. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(2):175-180.
133. European Parliament and the council of the European Union. 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. 2006.
134. European Parliament and the council of the European Union. 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. 2006.
135. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure*. 1996;5(2):139-146.
136. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997;38(12):1275-1282.
137. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139(5).
138. Hunter MB, Yoong M, Sumpter RE, Verity K, Shetty J, McLellan A, et al. Incidence of early-onset epilepsy: A prospective population-based study. *Seizure*. 2020;75:49-54.
139. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*. 2001;42(8):979-985.
140. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):245-253.
141. Neubauer BA, Bast T. Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, (eds). *Pädiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin; 2015.
142. Martinez C, Sullivan T, Hauser WA. Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. *Epilepsy Res*. 2009;87(2-3):137-143.

143. Cesnik E, Pedelini F, Faggioli R, Monetti VC, Granieri E, Casetta I. Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy. *Neurol Sci.* 2013;34(12):2167-2172.
144. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):110-118.
145. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr (Stand: 1. Juli 2021): 2021. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
146. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: 2022. Aufgerufen am: 03.02.2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellenaufbau&levelid=1634116469221&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
147. Dörks M, Langner I, Timmer A, Garbe E. Treatment of paediatric epilepsy in Germany: antiepileptic drug utilisation in children and adolescents with a focus on new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2013;103(1):45-53.
148. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schöffski O, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol.* 2012;259(11):2376-2384.
149. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1 (Stand: 31. Januar 2022). 2022.
150. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Daten des Gesundheitswesens 2020 - Aktualisierte Jahresaufgabe. 2020.
151. UCB Pharma GmbH. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland. 2022.

### 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, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-6 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> zweimal täglich	365 (2x/Tag)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
patientenindividuell unterschiedlich				
<p><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></p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Brivaracetam wird als kontinuierliche Behandlung zur Senkung der Anfallshäufigkeit eingesetzt. Dabei wird Brivaracetam zweimal täglich eingenommen (1, 2). Der Behandlungsmodus der zVT in der vorliegenden Zielpopulation ist patientenindividuell unterschiedlich.

*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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	<u>kontinuierlich:</u> zweimal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
patientenindividuell unterschiedlich			
<p><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></p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	365	7,05 mg (14,1 kg <sup>a</sup> * 1 mg/kg/Tag aufgeteilt in zwei gleich große Dosen)  bis  40,5 mg (16,2 kg <sup>b</sup> * 5 mg/kg/Tag aufgeteilt in zwei gleich große Dosen)	7 mg <sup>c</sup> * 2 * 365 = 5.110 mg bis 41 mg <sup>c</sup> * 2 * 365 = 29.930 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
patientenindividuell unterschiedlich				
<p>a: Durchschnittsgewicht eines zwei- bis unter dreijährigen Kindes gemäß Mikrozensus (Gewicht in kg, beide Geschlechter) (3).</p> <p>b: Durchschnittsgewicht eines drei- bis unter vierjährigen Kindes gemäß Mikrozensus (Gewicht in kg, beide Geschlechter) (3).</p> <p>c: Die Brivaracetam Lösung zum Einnehmen lässt sich in einer 5 ml Spritze auf 1 mg genau dosieren. Dementsprechend bilden die Gaben von 7 bzw. 41 mg in der 5 ml Spritze den erforderlichen Verbrauch pro Gabe von 7,05 bzw. 40,5 mg bestmöglich ab und werden für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient zugrunde gelegt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*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).*



Der Jahresverbrauch für die Behandlung mit Brivaracetam ergibt sich aus den Angaben der Fachinformation für Briviact® und wird in Milligramm in Tabelle 3-11 dargestellt (1, 2).

Für Kinder mit einem Gewicht von 10 kg bis weniger als 20 kg beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg/Tag. Basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden. Zur Berechnung der unteren Spanne des Jahresverbrauchs wird daher 1 mg/kg/Tag herangezogen. Die obere Spanne des Jahresverbrauches wird mit 5 mg/kg/Tag berechnet.

Entsprechend der Fachinformation von Brivaracetam sollte der behandelnde Arzt bei Kindern die Darreichungsform wählen, die auf Basis der angezeigten Wirkstärke und des Körpergewichts die benötigte Wirkstoffmenge bestmöglich abbildet. Die Lösung zum Einnehmen stellt daher im Regelfall die Standardtherapie für Kinder in der vorliegenden Zielpopulation dar, weil sie sich sowohl genauer als auch in kleineren Mengen als die Filmtabletten dosieren lässt. Gestützt wird dies von der Einschätzung der EMA, wonach oral flüssige Darreichungsformen die beste und bevorzugte Applikationsform eines Medikaments für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren darstellen (4). UCB Pharma GmbH zieht daher für die nachfolgende Kostenberechnung als auch für die Darstellung des Jahresverbrauchs in Tabelle 3-11 ausschließlich die Lösung zum Einnehmen heran.

Für die Berechnung der Spanne der patientenindividuellen Dosierung auf Basis des Körpergewichts der Kinder von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, werden die aktuellsten durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung in Deutschland gemäß der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (3). Für die nachfolgenden Kostenberechnungen werden die vorangestellten, auf Basis der Fachinformationen errechneten, Dosierungen nach Körpergewicht zugrunde gelegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die erforderlichen Dosierungen pro Gabe von Brivaracetam auch mit der Lösung zum Einnehmen nicht in jedem Fall exakt dargestellt werden können. Dementsprechend wird für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient auf die nächstmögliche darstellbare Gabe gerundet. Eine ausführliche Auflistung der für die Kostenberechnung verwendeten Wirkstoffstärken und Dosierungen findet sich in der hinterlegten Quelle zur Kostenberechnung (5).

Der Jahresverbrauch der zVT in der vorliegenden Patientenpopulation ist patientenindividuell unterschiedlich.

Alle weiteren Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brivaracetam (Briviact®)	114,45 € (10 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 300 ml)	106,97 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 5,71 € <sup>b</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
patientenindividuell unterschiedlich		
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V Quelle: (6) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2022) entnommen (6). Für die Berechnung der Kosten pro Packung wurden die wirtschaftlichsten Packungen von Brivaracetam in den erforderlichen Darreichungsformen und Wirkstärken ausgewählt. Die Kosten der zVT sind in der vorliegenden Patientenpopulation patientenindividuell unterschiedlich. Eine detaillierte Übersicht zu den nachfolgenden Berechnungsschritten der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV ist in der Kostenberechnung hinterlegt (5).

Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) wurde dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % auf den APU, 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 € ein Notdienstzuschlag von 0,21 € sowie ein Zuschlag von 0,20 € zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleitungen berechnet. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß §3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV im Rahmen einer Zusatzbehandlung mit Brivaracetam bei Kindern  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre anfallen, wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen AVP und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Nach § 130 Absatz 1 SGB V wurde für Brivaracetam ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung beachtet. Auch wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren.

Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums sind für Brivaracetam nicht zutreffend.

Die Berechnung des AVP (brutto) nach Addition der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird im Folgenden am Beispiel der Brivaracetam 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen dargestellt:

### 1. Berechnung des AEP

Der AEP ergibt sich aus dem APU/HAP zuzüglich 3,15 % Großhandelszuschlag, maximal jedoch 37,80 €, und 0,70 € Festzuschlag. Für Brivaracetam ergibt sich daher folgender AEP:

$$\begin{aligned} & \text{APU/HAP (81,60 €) + 3,15 \% Großhandelszuschlag (2,57 €) + Festzuschlag (0,70 €)} \\ & = 84,87 \text{ €} \end{aligned}$$

### 2. Berechnung des AVP brutto

Der AVP (brutto) setzt sich aus dem AEP zuzüglich Apothekenzuschlägen (3 % des AEP und 8,35 €), dem Notdienstzuschlag (0,21 €), dem Zuschlag zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleitungen (0,20 €) und 19 % Umsatzsteuer zusammen. Für Brivaracetam ergibt sich entsprechend der folgende AVP (brutto):

AEP (84,87 €) + 3 % Apothekenzuschlag (2,55 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notdienstzuschlag (0,21 €) + Zuschlag zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleitungen (0,20 €) + 19 % Umsatzsteuer (18,27 €)

= 114,45 €

### 3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Für Brivaracetam werden ein Herstellerabschlag von 7 % des HAP gemäß § 130a Abs. 1a SGB V sowie ein Apothekenabschlag von 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V berücksichtigt und vom AVP abgezogen:

AVP (114,45 €) – 7 % Herstellerabschlag vom HAP (5,71 €) – gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 €)

= 106,97 €

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 106,97 € pro Packung Brivaracetam 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Alle weiteren Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (5).

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
patientenindividuell unterschiedlich				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

*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.*

Für Brivaracetam ergeben sich laut Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (1, 2). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der zVT von Brivaracetam in der vorliegenden Patientenpopulation sind patientenindividuell unterschiedlich.

*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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	182,21 € <sup>a</sup> - 1.067,20 €	0 €	0 €	182,21 € - 1.067,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
22,58 € - 48.691,24 €					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Ogleich UCB Pharma GmbH bewusst ist, dass die Jahrestherapiekosten der zVT in der vorliegenden Population patientenindividuell unterschiedlich sind, hat UCB Pharma GmbH eine Berechnung der Kosten für die patientenindividuelle zVT durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht zu der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise ist in der Kostenberechnung hinterlegt (5).

In einem ersten Schritt ist es erforderlich einen Überblick über die für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Kindern  $\geq 2$  Jahre bis  $< 4$  Jahre mit Epilepsie eingesetzten Substanzen zu erlangen. UCB Pharma GmbH beruft sich hierbei auf eine aktuelle Publikation zur medikamentösen Therapie fokaler Anfälle bei Kindern (7).

Gemäß der Publikation kommen neben Brivaracetam die folgenden Substanzen für die vorliegende Zielpopulation in Frage:

Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Lamotrigin, Phenytoin, Oxcarbazepin, Lacosamid, Gabapentin, Pregabalin, Clobazam, Phenobarbital, Primidon, Vigabatrin, Perampanel, Levetiracetam, Acetazolamid, Sultiam, Everolimus, Topiramamat, Valproat, Zonisamid.

Die aufgeführten Substanzen stellen die verschiedenen Optionen dar, die behandelnde Ärzte in der Versorgungsrealität für die medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern einsetzen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht alle der aufgeführten Substanzen über eine Zulassung für die vorliegende Zielpopulation verfügen. UCB Pharma GmbH ist jedoch der Auffassung, dass die Publikation eine angemessene Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der patientenindividuellen zVT darstellt: Dadurch, dass die Publikation die Therapieoptionen, die in der Versorgungsrealität eingesetzt werden, abbildet, trägt sie dem patientenindividuellen Charakter der zVT in der vorliegenden Zielpopulation in besonderem Maße Rechnung.

Weil nur ein Teil der Substanzen für die vorliegende Zielpopulation zugelassen ist, stehen nicht für alle Substanzen Angaben zur Dosierung in der vorliegenden Zielpopulation zur Verfügung. Aus diesem Grund und um dem patientenindividuellen Charakter der zVT in der vorliegenden Zielpopulation Rechnung zu tragen, werden die in der Publikation vorgeschlagenen Dosisangaben der Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt. Für Pregabalin werden weder in der Publikation noch in der Fachinformation Angaben zur Dosierung für die Behandlung fokaler Anfälle bei Kindern getätigt. Die Kosten für Pregabalin zur Behandlung der Zielpopulation lassen sich somit nicht berechnen.

Ähnlich zu der Vorgehensweise bei der Berechnung der Kosten für Brivaracetam ist UCB Pharma GmbH auch für die zVT der Auffassung, dass eine oral flüssige Darreichungsform im Regelfall die Standardtherapie für die vorliegende Zielpopulation darstellt, weil eine oral flüssige Darreichungsform üblicherweise eine genauere und niedrigere Dosierung für Kinder ermöglicht. Zudem stellt die oral flüssige Darreichungsform auch nach Einschätzung der EMA die beste und bevorzugte Applikationsform eines Medikaments für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren dar (4). Dementsprechend wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zVT sofern möglich ausschließlich auf die oral flüssige Darreichungsform zurückgegriffen. Lediglich, wenn keine oral flüssige Darreichungsform des jeweiligen Arzneimittels zur Verfügung steht, wird die oral feste Darreichungsform für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.



Für die Berechnung der Spanne der patientenindividuellen Dosierung auf Basis des Körpergewichts der Kinder von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren, werden die aktuellsten durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung in Deutschland gemäß der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (3). Auf Basis der Dosisangaben in der Publikation und den Angaben zum Körpergewicht gemäß der Gesundheitsberichterstattung des Bundes werden die untere und die obere Spanne der Dosierung pro Gabe bestimmt. Sofern es in den Fachinformationen keine entgegenstehenden Angaben zur Rundung der Dosierung gibt, werden die Dosierungen auf die nächstmögliche darstellbare Gabe gerundet. Im Anschluss wird für die Substanzen ebenfalls der resultierende Jahresverbrauch kalkuliert. Hierbei bleiben Angaben zur initialen Anfangsdosis bei der Berechnung des Jahresverbrauches unberücksichtigt, weil es sich bei der „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung“ um eine kontinuierliche Therapie einer chronischen Erkrankung handelt. Die Haltbarkeit der Substanzen nach Anbruch und ein damit einhergehender Verwurf werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Die Kosten der jeweiligen Substanzen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2022) entnommen (6). Für die Berechnung der Kosten pro Packung wurden die wirtschaftlichsten Präparate gewählt. Dabei wurden Parallelimporte sowie Packungen und Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden sind, wurden diese zur Kostenberechnung herangezogen. Es wurden die kostengünstigsten Packungen, entsprechend der kontinuierlichen Behandlung in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der minimalen und maximalen Einzeldosen, ausgewählt.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV für die unterschiedlichen Substanzen anfallen, wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen AVP und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V zugrunde gelegt. Nach § 130 Absatz 1 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel beachtet. Für unterlagengeschützte Präparate sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7 % auf den HAP berücksichtigt. Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) wurde abweichend hiervon ein Abschlag von 6 % auf den HAP bemessen. Für Generika und festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10 % vom HAP gewährt.

Entsprechend § 130a Absatz 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des APU 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 GKV 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.

Die auf Basis dieses Vorgehens resultierende Spanne stellt die Kosten der patientenindividuellen zVT in der vorliegenden Patientenpopulation dar. Die untere Grenze der Spanne zur Behandlung fokaler Epilepsien bei Kindern von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren wird von Phenytoin gebildet. Die Obergrenze der Spanne zur Behandlung fokaler Epilepsien bei Kindern von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren stellt Everolimus dar. UCB Pharma GmbH gelangt so zu einer Spanne für die Kosten der patientenindividuellen zVT von 22,58 € bis 48.691,24 €.

Alle weiteren Berechnungen können der Excel-Tabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (5).

### 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.*

#### Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Antikonvulsiva erfolgt bei Kindern mit Epilepsie überwiegend ambulant unter der Betreuung von Kinderärzten und Neuropädiatern in entsprechenden Praxen oder Spezialambulanzen.

#### Raten an Therapieabbrüchen

Für Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis  $< 4$  Jahren existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Brivaracetam im Versorgungsalltag. Dementsprechend werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung des Versorgungsanteils nicht berücksichtigt.

#### Kontraindikationen

Brivaracetam ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Pyrrolidon-Derivaten oder einem der weiteren Bestandteile des Fertigarzneimittels. Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikation vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht erwartet wird.

Aus Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam bei Schwangeren und Stillenden nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich. Dies ist bei der vorliegenden Zielpopulation nicht relevant.

### **Patientenpräferenzen**

UCB Pharma GmbH ist der Auffassung, dass eine oral flüssige Darreichungsform eines Arzneimittels für die vorliegende Zielpopulation zu präferieren ist. Dies wird zum einen damit begründet, dass oral flüssige Darreichungsformen üblicherweise genauere und kleinere Dosierungen, die für Kinder benötigt werden, ermöglichen. Zum anderen stellt die oral flüssige Darreichungsform auch nach Einschätzung der EMA die beste und bevorzugte Applikationsform eines Medikaments für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren dar (4). Brivaracetam wird diesen Patientenpräferenzen durch seine Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen gerecht.

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.

Darüber hinaus spielt auch der Zulassungsstatus eines Antikonvulsivums eine wichtige Rolle. Die im Rahmen einer Zulassung vorliegenden Daten zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und Dosierung geben dem Arzt und den Eltern dieser jungen Patienten gleichermaßen Sicherheit in der Anwendung des Präparates.

### **Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Brivaracetam**

Dem behandelnden Arzt stehen nur wenige zugelassene, gut verträgliche und gut kombinierbare Wirkstoffe in kindgerechten Darreichungsformen im Anwendungsgebiet zur Verfügung, die über eine mit Brivaracetam vergleichbare Zulassung verfügen (Abschnitt 3.2). 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 (8).

Laut der DGfE werden neu zugelassene Antikonvulsiva in der Regel zunächst ausschließlich bei resistenten Epilepsien und von Experten in Epilepsiezentren oder Schwerpunktpraxen verordnet. Das gilt auch, wenn sich die Zulassung grundsätzlich auf ein breiteres Anwendungsgebiet erstreckt (9).

Verifiziert werden konnte dies durch eine epidemiologische Untersuchung aus dem Jahre 2017. Groth et al. analysierten anonymisierte Routinedaten GKV-versicherter, erwachsener Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014 hinsichtlich deren medikamentöser Therapie. Es stellte sich heraus, dass nur ein Bruchteil der erwachsenen Epilepsiepatienten auf ein neuartiges Antikonvulsivum eingestellt wird (8, 10).

Überdies macht der Bereich der kindlichen Epilepsien im Vergleich zum Gesamtepilepsiemarkt gemäß dem Arzneimittel-Atlas lediglich einen Anteil von ca. 0,72 % aus (Verbrauch Epilepsie 292,9 Mio DDD in 2019; Verbrauch kindliche Epilepsie 2,1 Mio DDD in 2019) (11).

Die in Abschnitt 3.2.5 dargestellte Patientenzahl in der vorliegenden Zielpopulation von 269 – 939 zeigt, dass es sich um eine kleine Indikationserweiterung für Brivaracetam handelt. Unter Berücksichtigung des Mittelwerts der vergangenen Beschlüsse für Brivaracetam sowie der Zielpopulation dieser Indikationserweiterung, macht die neue Indikationserweiterung einen zusätzlichen Patientenanteil von ungefähr 0,2 % bis 0,6 % aus. Daher geht UCB Pharma GmbH von einem marginalen Zuwachs der Brivaracetam Patientenzahlen durch die Indikationserweiterung aus.

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

Die Jahrestherapiekosten für Brivaracetam befinden sich am unteren Ende der Spanne der Jahrestherapiekosten der patientenindividuellen zVT. Dementsprechend werden durch den alternativen Einsatz von Brivaracetam anstelle der zVT keine zusätzlichen Kosten für die GKV erwartet.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2). Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch der zVT wurden der Publikation von Bast entnommen (7).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE<sup>®</sup> zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 01.02.2022 (6)). Die Angaben zu den möglichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Abschnitt 3.3.4 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2).

### 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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact<sup>®</sup> 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact<sup>®</sup> Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
3. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht: 2017. Aufgerufen am: 04.02.2022. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>.
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. 2006.
5. UCB Pharma GmbH. Modul 3C - Berechnung der Jahrestherapiekosten für Brivaracetam und der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern  $\geq 2$  Jahre bis  $<4$  Jahre mit Epilepsie. 2022.
6. Lauer-Taxe. Einträge der Lauer-Taxe. Stand: 01.02.2022. 2022.
7. Bast T. Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. Zeitschrift für Epileptologie. 2019;32(2):126-134.
8. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. 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. Ger Med Sci. 2017;15:Doc09.
9. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE). Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED). 2013.

10. Groth A, Borghs S, Gille P, Joeres L, Wilke T. Treatment Patterns for Adult Patients with Newly Diagnosed Focal Epilepsy in Germany. Value in Health. 2017. p. PA728-A729.
11. IGES Institut GmbH. Verbrauch. N03 Antiepileptika: 2020. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/n03-antiepileptika/verbrauch/>.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 (1-3):

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

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 in der Tabelle 3-17 zusammengefasst. Die Dosis sollte zweimal täglich in zwei gleich großen Dosen mit einem Abstand von etwa zwölf Stunden verabreicht werden.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierungen für Kinder ab 2 Jahren und für Jugendliche – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

Empfohlene Anfangsdosis	Empfohlene Erhaltungsdosis	Therapeutischer Dosisbereich <sup>a</sup>
<b>Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene</b>		
50 mg/Tag (oder 100 mg/Tag) <sup>b</sup>	100 mg/Tag	50–200 mg/Tag
<b>Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg</b>		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2 mg/kg/Tag) <sup>b</sup>	2 mg/kg/Tag	1–4 mg/kg/Tag
<b>Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg</b>		
1 mg/kg/Tag (bis zu 2,5 mg/kg/Tag) <sup>b</sup>	2,5 mg/kg/Tag	1–5 mg/kg/Tag
a: Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis in diesem effektiven Dosisbereich angepasst werden.		
b: Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

***Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg***

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

***Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2 mg Brivaracetam/kg/Tag begonnen werden. 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 mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallskontrolle kann auch mit Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag begonnen werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2,5 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden.

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

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



Briviact Lösung zum Einnehmen wird geliefert mit:

- einer 5 ml-Applikationsspritze (blaue Skala) mit Messstrichen in 0,1 ml-Abstufungen (jeder 0,1 ml-Messstrich entspricht 1 mg Brivaracetam). Ab 0,25 ml sind bis 5 ml weitere Abstufungen (bei 0,25 ml und 0,75 ml) markiert.
- einer 10 ml-Applikationsspritze (schwarze Skala) mit Messstrichen in 0,25 ml-Abstufungen (jeder 0,25 ml-Messstrich entspricht 2,5 mg Brivaracetam).

Der Arzt sollte dem Patienten mitteilen, welche Spritze er am besten verwendet.

Wenn die berechnete Dosis pro Einnahme über 5 mg (0,5 ml) oder mehr und bis zu 50 mg (5 ml) beträgt, ist die 5 ml-Applikationsspritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis pro Einnahme mehr als 50 mg (5 ml) beträgt, ist die größere 10 ml-Applikationsspritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Messstrich gerundet werden. Wenn das berechnete Volumen genau zwischen zwei Messstrichen liegt, ist der höhere Messstrich zu verwenden.

### ***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 Durchbrüchanfälle auftreten.

### ***Beendigung der Therapie***

Falls Brivaracetam bei Patienten ab 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen, mit einer Verringerung der Tagesdosis um 50 mg pro Woche. Falls Brivaracetam bei Patienten unter 16 Jahren abgesetzt werden muss, sollte die Dosis pro Woche maximal um die Hälfte reduziert werden, bis eine Dosis von 1 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) beziehungsweise 50 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) erreicht ist. Nach einer Woche Behandlung mit 50 mg/Tag wird eine letzte Behandlungswoche mit einer Dosis von 20 mg/Tag empfohlen.

### ***Spezielle Patientengruppen***

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

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

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 (Tabelle 3-18), 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.

Tabelle 3-18: Angepasste empfohlene Dosierungen bei eingeschränkter Leberfunktion – Brivaracetam Lösung zum Einnehmen

<b>Alter und Körpergewicht</b>	<b><u>Empfohlene Anfangsdosis</u></b>	<b><u>Empfohlene maximale Tagesdosis</u></b>
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg sowie Erwachsene	50 mg/Tag	150 mg/Tag
Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht ab 20 kg bis unter 50 kg	1 mg/kg/Tag	3 mg/kg/Tag
Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 20 kg	1 mg/kg/Tag	4 mg/kg/Tag
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren*

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 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). 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.

Hinweise zum Gebrauch sind in der Packungsbeilage enthalten.

**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).

**Sonstige Bestandteile*****Natriumgehalt***

Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

***Fructose-Intoleranz***

Dieses Arzneimittel enthält 168 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann. Brivaracetam Lösung zum Einnehmen enthält Propylenglycol (E 1520).

**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).

#### *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 Arzneimittel 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).

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. Es gibt begrenzte klinische Daten, die nahelegen, dass die gleichzeitige Gabe von Cannabidiol die Brivaracetam-Plasmaexposition erhöhen kann. Dies geschieht möglicherweise durch die Hemmung von CYP2C19, allerdings ist die klinische Relevanz unklar.

#### *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.

### *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<sub>max</sub> 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 klinischen 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 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<sub>max</sub>).

### *Carbamazepin*

Brivaracetam ist ein mittelstarker, reversibler Inhibitor der Epoxidhydrolase, was zu einer erhöhten Konzentration von Carbamazepinepoxid – einem aktiven Metaboliten von Carbamazepin – führt. In kontrollierten klinischen 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*

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). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Brivaracetam (siehe Abschnitt 5.3).

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). 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). 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).

## **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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung gemeldet: Übelkeit, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Angst, Müdigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Schlaflosigkeit, Depressionen und Suizidgedanken. Im Allgemeinen stimmten die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Brivaracetam-Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen überein.

### ***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).

### **Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre. Nach Anbruch: 8 Monate.

*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 bedeutsamen 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 der Produktinformation (4) benennt als Bedingung der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

- Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

*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 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 IIId der Produktinformation (4) 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 EMA;
- 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 RMP zu Brivaracetam (5) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-19: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken:</b>		
Suizidalität	<p>Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [Klasseneffekt mit einheitlicher Text-Formulierung]) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine</p> <p>Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht</p> <p>Verpackung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brivaracetam Tablettenpackungen enthalten Einzeldosis-verpackte Dosisseinheiten (Blister), die eine sequentielle Entnahme aus der Verpackung erfordern. Dies könnte zur Verhinderung der Umsetzung suizidaler Gedanken beitragen.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p>Routinepharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von unerwünschten Ereignissen (UE) und Signaldetektion hinausgehen: Die Columbia-Suicide Severity Rating Skala wurde in allen klinischen Studien verwendet (bei Patienten &lt; 6 Jahre wurde Symptome und Anzeichen von Depression erfasst)</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obwohl mit Geschmacksstoffen versetzt, besitzt die Lösung durch den bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffs keinen angenehmen Geschmack.</li> </ul>	
<b>Wichtige mögliche Risiken:</b>		
Keine	Nicht zutreffend	-
<b>Fehlende Informationen:</b>		
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinerisikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine</p> <p>Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht</p>	<p>Routinepharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von UE und Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Teilnahme an und Sponsoring von europäischen und internationalen Registern für Antiepileptika in der Schwangerschaft und des nordamerikanischen Antiepileptika Schwangerschaft Registers. Aktivitäten umfassen die Bereitstellung der angeforderten Daten von UCB an die Register und die regelmäßige Überprüfung der Zwischenergebnisse aus den Registern.</p>
Langzeiteffekte auf Wachstum, Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung, Neurologische Entwicklung, Kognition und psychomotorische Entwicklung bei pädiatrischen Patienten	<p>Routinerisikokommunikation: keine</p> <p>Routinerisikominimierungsaktivitäten, die spezielle klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: keine</p> <p>Andere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Verschreibungspflicht</p>	<p>Routinepharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von UE und Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Quelle: (4) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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.*

#### **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.

*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 wurden den Fachinformationen zu Brivaracetam (1-3), der Produktinformation zu Brivaracetam (4) sowie dem RMP (5) entnommen.

### 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 S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Februar 2022). 2022.
3. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
4. UCB Pharma S.A. Briviact: EPAR - Produktinformation. 2022.
5. UCB Pharma S.A. EU-Risk Management Plan for Brivaracetam (Version 8.1). 2021.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Februar 2022 (1-3)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.*

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Februar 2022). 2022.
3. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.