

IQWiG-Berichte – Nr. 677

**Brivaracetam  
(Epilepsie bei Kindern und  
Jugendlichen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-48  
Version: 1.0  
Stand: 30.10.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

30.07.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-48

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anke Penno
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Brivaracetam Epilepsie – Partielle, Anfälle, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

**Keywords:** Brivaracetam, Epilepsies – Partial, Seizures, Child, Adolescent, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>10</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>11</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	11
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.2 Studienpool .....	13
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	14
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	14
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	14
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	14
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	14
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	14

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	15
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	15
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	15
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	16
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	16
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>17</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	17
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	17
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>19</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	19
3.2.2	Verbrauch .....	20
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile .....	25
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>28</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>29</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>37</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brivaracetam .....	3
Tabelle 3: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brivaracetam .....	6
Tabelle 5: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	29
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
US	Vereinigte Staaten von Amerika

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brivaracetam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brivaracetam gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie	<p>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>b</sup>, Gabapentin<sup>b</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>b</sup>, Topirammat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>b</sup></p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt.

**Ergebnisse**

Der pU schließt in seine Bewertung die beiden Studien N01263 und N01266 zu Brivaracetam ein. Die 1-armige Studie N01263 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet, da sie keine Erhaltungsphase, sondern nur eine 3-wöchige Titrationsphase, beinhaltete. Die Studie N01266 ist ebenfalls 1-armig und kann damit keine direkt vergleichenden Daten für einen Vergleich von Brivaracetam zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern. Der pU legt keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und verzichtet damit auf einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Für die Bewertung des Zusatznutzens wären aber vergleichende Daten notwendig. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise darauf, dass in einem solchen Vergleich Effekte von Brivaracetam in einer Größenordnung vorliegen könnten, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung zu erklären wären.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Brivaracetam.

Tabelle 3: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie	<p>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>b</sup>, Gabapentin<sup>b</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>b</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>b</sup></p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie	<p>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>b</sup>, Gabapentin<sup>b</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>b</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>b</sup></p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brivaracetam (Stand zum 24.05.2018)

- bibliografische Recherchen zu Brivaracetam (letzte Suche am 24.05.2018)
- Suchen in Studienregistern zu Brivaracetam (letzte Suche am 24.05.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brivaracetam (letzte Suche am 08.08.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine relevanten RCTs identifiziert, die einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Auf einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien verzichtet der pU und begründet dies mit einer eingeschränkten Akzeptanz dieser Methodik.

### **Studienpool des pU**

Der pU legt im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ des Dossiers die 2 nicht vergleichenden, 1-armigen Studien N01263 [3] und N01266 [4] vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet. Dies wird wie folgt begründet:

#### ***Studie N01263***

In die Studie N01263 wurden Kinder und Jugendliche mit Epilepsie im Alter von  $\geq 1$  Monat bis  $< 16$  Jahre mit fokalen oder generalisierten oder unbestimmten (unklar, ob fokal oder generalisiert) Anfällen eingeschlossen, die mit mindestens 1 bis maximal 3 anderen Antikonvulsiva behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zu dieser bisherigen antiepileptischen Therapie nach einer 1-wöchigen Baseline-Phase Brivaracetam. In einer 3-wöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Brivaracetam schrittweise und je nach Alter ( $< 8$  Jahre bzw.  $\geq 8$  Jahre) in 2 unterschiedlichen Dosierungen gewichtsadaptiert gesteigert. Im Anschluss an die Titrationsphase konnten die Patientinnen und Patienten die Behandlung in der Studie N01266 fortsetzen. Diese Weiterbehandlung nahmen insgesamt 86 Patientinnen und Patienten der 100 eingeschlossenen Patienten wahr, davon 26 Patientinnen und Patienten der für die vorliegende Bewertung relevanten Patientengruppe. Andernfalls wurde die Brivaracetam-Dosis in einer Abtitrationsphase über einen Zeitraum von bis zu 2 Wochen wieder reduziert und für eine Sicherheitsphase von weiteren 2 Wochen wurde kein Brivaracetam verabreicht. Eine Erhaltungsphase gab es in der Studie N01263 nicht. Damit ist die Studie N01263 schon allein aufgrund der fehlenden Erhaltungsphase für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet. Zudem wich die verabreichte Brivaracetam-Dosierung in dieser Studie von der Fachinformation ab, die für Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $< 50$  kg eine gewichtsadaptierte Dosierung und für Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit  $\geq 50$  kg Körpergewicht eine gewichtsunabhängige Dosierung vorsieht [5-7].

**Studie N01266**

Die Studie N01266 ist eine Langzeitstudie der klinischen Entwicklungsphase 3. Die Rekrutierung der Studie war zum Zeitpunkt der vom pU vorgelegten Datenschnitte (Interimsanalyse 31.08.2016 und Sicherheitsupdate für die US-amerikanische Zulassungsbehörde 15.03.2017) noch nicht abgeschlossen. In die Studie sollen zum einen Kinder und Jugendliche eingeschlossen werden, die zuvor an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben (z. B. Studie N01263 und zukünftige Studien). Zudem werden Kinder und Jugendliche mit fokalen epileptischen Anfällen im Alter von  $\geq 4$  Jahren bis  $< 17$  Jahre direkt eingeschlossen, wenn sie bereits mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt werden. Patientinnen und Patienten aus anderen Studien sollen die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortführen, direkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhalten in einer 3-wöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Körpergewicht angepasster Dosis für maximal 3 Wochen, bevor sie dann ebenfalls die Erhaltungsphase beginnen. Insgesamt sollen die Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Jahre mit Brivaracetam behandelt werden. Die Dosierung von Brivaracetam weicht dabei von der Fachinformation ab, die für nur Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $< 50$  kg eine gewichtsadaptierte Dosierung vorsieht, für Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit  $\geq 50$  kg Körpergewicht jedoch eine gewichtsunabhängige Dosierung [5-7]. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers Daten zum Datenschnitt vom 15 März 2017 vor. Demnach wurden bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 219 von geplanten 600 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen entsprechen 141 Patientinnen und Patienten (davon 26 Patientinnen und Patienten aus der Studie N01263) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart, für die der pU in seinem Dossier deskriptive Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorlegt.

**pU legt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor**

Der pU schließt beide Studien, N01263 und N01266, in seine Bewertung ein und stellt deren Ergebnisse deskriptiv dar. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU keine Recherche durch und legt auch keine Daten vor, welche die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreiben. Er begründet dies mit einer eingeschränkten Akzeptanz eines Vergleiches einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Für die Bewertung des Zusatznutzens wären aber vergleichende Daten notwendig.

**Zusammenfassung**

Die Studie N01263 ist für eine Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der fehlenden Erhaltungsphase nicht geeignet. Zudem ist ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie in der Studie N01266 weiterbehandelt worden und würde somit doppelt erfasst. Die Studie N01266 ist 1-armig und kann damit keine direkt vergleichenden Daten für einen Vergleich von Brivaracetam liefern. Weiterhin legt der pU keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise darauf, dass in einem solchen Vergleich Effekte von Brivaracetam in einer

Größenordnung vorliegen könnten, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung zu erklären wären.

Der pU leitet auf Basis der vorgelegten Daten aus den beiden 1-armigen Studien N01263 und N01266 allein aus formalen Gründen, die er nicht näher erläutert, einen Zusatznutzen ab. Dem wird nicht gefolgt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wären vergleichende Daten notwendig, die der pU – wie oben beschrieben – nicht vorlegt.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie	<p>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>b</sup>, Gabapentin<sup>b</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>b</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>b</sup></p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Diese Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für die neu zugelassene Population der Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle im Sinne der Indikationserweiterung bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie im Alter von vier bis 16 Jahren anhand patientenrelevanter Endpunkte. Die Vergleichstherapie des pU entspricht der Festlegung des G-BA.

Die Fragestellung des pU ist adäquat.

#### **Einschlusskriterien**

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgenden Punkt gefolgt:

Der pU schränkt bei seinen Ein- und Ausschlusskriterien die Studiendauer nicht ein, um sicherzustellen, dass die vollständige Evidenz von RCTs berücksichtigt werden kann. Jedoch wird für die vorliegende Nutzenbewertung in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA zu

klinischen Studien bei Epilepsie [8] eine Erhaltungsphase der Studienmedikation von mindestens 12 Wochen als sinnvoll und notwendig erachtet.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien identifiziert.

### **Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Der pU hat für Brivaracetam nahezu identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Der einzige Unterschied ist, dass der pU in MEDLINE und Embase keinen Studienfilter verwendet. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorlegt.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Brivaracetam nahezu identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der einzige Unterschied ist, dass der pU in MEDLINE und Embase keinen Studienfilter verwendet. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Recherchen zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Als weitere Untersuchungen identifiziert der pU die beiden 1-armigen Brivaracetam-Studien N01263 und N01266. Der pU führt keine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch und legt keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Insgesamt liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  Jahren bis  $< 16$  Jahren mit Epilepsie umfasst die beiden 1-armigen Brivaracetam-Studien N01263 und N01266. Die Studien sind aus den in Abschnitt 2.3 genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Ihre Ergebnisse werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, mit den beiden vorgelegten Studien N01263 und N01266 den regulatorischen Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA gefolgt zu sein, für die 1-armige Studien ausreichend waren. Die beiden Studien seien der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Die untersuchten Endpunkte seien geeignet, einen Zusatznutzen für die pädiatrische Population nachzuweisen. Die Ergebnisse der beiden Studien zeigten den Behandlungseffekt von Brivaracetam. Auf einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien verzichtet der pU und begründet dies mit einer eingeschränkten Akzeptanz der Methodik. Dennoch geht der pU davon aus, dass die Ergebnissicherheit der Nachweise einem Anhaltspunkt entspräche.

Der Argumentation des pU wird insofern nicht gefolgt, als zum einen in der Studie N01266 ein zweiter Behandlungsarm mit einer patientenindividuellen Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich gewesen wäre. Zum anderen kann ein Zusatznutzen definitionsgemäß nur im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden [1]. Einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU aber nicht an. Die

vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die gesamte Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Er begründet dies über eine Gesamtschau der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren und zieht dazu die Ergebnisse der 2 von ihm eingeschlossenen 1-armigen Studien N01263 und N01266 heran. Zudem gibt er formale Gründe an, aufgrund derer er den Zusatznutzen beansprucht, die er aber nicht weiter ausführt.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die im Dossier vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Ein Zusatznutzen von Brivaracetam im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist daher nicht belegt.

#### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brivaracetam eingesetzt.

##### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen.

Der pU begründet die Vorlage weiterer Untersuchungen damit, dass bei der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach RCTs keine relevanten Publikationen und Studien identifiziert werden konnten, die zur Beantwortung der Fragestellung hätten herangezogen werden können. Daher wurden im Dossier auch weitere Untersuchungen bzw. Studien eines geringeren Evidenzlevels als dem von RCTs eingeschlossen, welche die vom pU prädefinierten Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen erfüllen. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich akzeptabel.

Darüber hinaus argumentiert der pU, mit den beiden vorgelegten Studien N01263 und N01266 den regulatorischen Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA gefolgt zu sein. Die Wirksamkeit von Brivaracetam konnte bereits bei Erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren gezeigt werden, die Ergebnisse der beiden Studien N01263 und N01266 würden ein gutes Verträglichkeitsprofil zeigen. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung eines Zusatznutzens von Brivaracetam im vorliegenden Anwendungsgebiet. Eine rein deskriptive Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs erlaubt prinzipiell keine Aussage zum Zusatznutzen eines Wirkstoffs, da ein Zusatznutzen definitionsgemäß nur im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden kann [1]. Einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU aber nicht an. Zudem wäre in der Studie N01266 ein zweiter Behandlungsarm mit einer patientenindividuellen Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich gewesen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.3), dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlägen.

Dem pU wird nicht gefolgt. Die vorliegenden Daten erlauben keine Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Epilepsie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation, auf die sich der pU in Modul 3 B bezieht, entspricht der Indikationserweiterung von Brivaracetam in Übereinstimmung mit der Fachinformation [5-7]. Brivaracetam ist jetzt auch als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit Epilepsie zugelassen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Therapien keine dauerhafte Anfallsfreiheit erreicht werden könne und deshalb weiterhin ein therapeutischer Bedarf – insbesondere auch bei Kindern – nach neuen pharmakologischen Wirkstoffen bestehe, die zuverlässig Anfälle unterbinden, gleichzeitig gut vertragen werden und sich mit anderen Wirkstoffen kombinieren lassen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2016 gibt der pU zunächst den Anteil der Bevölkerung im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren an ( $n = 8\,868\,733$ ) [9].

##### **Schritt 1)**

Der pU berechnet den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Epilepsie als Spanne auf Basis von 2 Quellen: Das Review von Forsgren et al. (2005) [10] betrachtet europäische Studien, publiziert in den Jahren 1970 bis 2003. Es wurde keine deutsche Studie eingeschlossen. In diesem Review wird die Prävalenz der aktiven Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen auf 4,5 bis 5,0 pro 1000 geschätzt. Für die Publikation von Hamer et al. (2012) [11] wurden Diagnose- und Verschreibungsdaten aus einer Datenbank (Disease Analyzer) mit einer Stichprobe von 7,2 Millionen deutschen Patientinnen und Patienten im Jahr 2009 ausgewertet. In der Publikation ist eine Prävalenz von 5,2 pro 1000 bei Kindern und Jugendlichen angegeben, die gegen ihre Epilepsie gerichtete Wirkstoffe einnehmen. Der pU leitet aus den Angaben beider Quellen eine Prävalenz der Epilepsie von 4,5 bis 5,2 pro 1000 Kinder und Jugendliche ab.

##### **Schritt 2)**

Ausgehend von den Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU den Anteil derjenigen mit fokaler Epilepsie anhand von 2 Quellen: Im Review von Forsgren et al. (2005) [10] (siehe oben) ist angegeben, dass Studien zufolge 42 bis 60 % der Kinder fokale Anfälle aufweisen. Bei Pfäfflin (2011) [12] handelt es sich um ein öffentlich zugängliches

Dokument der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V. Dort ist angegeben, dass generalisierte Epilepsien bei 50 bis 65 % der Kinder vorliegen. Im Umkehrschluss geht der pU für diese Quelle von einem Anteil von 35 bis 50 % mit fokaler Epilepsie aus. Aus beiden Quellen bildet er schließlich eine Spanne eines Anteils von 35 bis 60 % mit fokaler Epilepsie.

### **Schritt 3)**

Im 3. Schritt betrachtet der pU von der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer fokalen Epilepsie diejenigen, die eine Kombinationstherapie erhalten (laut pU 41,7 % der Kinder und Jugendlichen). Hierzu zieht der pU die Sekundärdatenauswertung von Hamer et al. (2012) [11] heran, der zu entnehmen ist, dass 41,7 % der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren im Jahr 2009 mindestens 2 antiepileptische Wirkstoffe erhielten.

### **Schritt 4)**

Der pU geht bei einem GKV-Anteil von 86,53 % im Jahr 2016 [13,14] davon aus, dass die GKV-Zielpopulation bei 5040 bis 9984 Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit fokalen Epilepsien, die einer Zusatztherapie bedürfen, liegt.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Patientenzahl in der Indikationserweiterung sind insgesamt verständlich und weitgehend nachvollziehbar dargestellt.

### **Zu Schritt 2)**

Mittels Schritt 2 kommt der pU zum Zwischenergebnis 13 968 bis 27 670 Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit fokaler Epilepsie. Der pU führt zusätzlich die Quelle Groth et al. (2017) [15] an, die eine Analyse der Routinedaten von 2,7 Millionen GKV-Versicherten der AOK Plus darstellt. Bei dieser Quelle handelt es sich um ein Poster, auf dem für Kinder unter 15 Jahren ein Anteil von ca. 0,3 % mit fokaler Epilepsie ausgewiesen ist. Dies entspricht – angewendet auf die Bevölkerung im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren ( $n = 8\,868\,733$ ) – einer Anzahl von 26 606 Patientinnen und Patienten und liegt nahe der oberen Grenze der vom pU angegebenen Spanne.

### **Zu Schritt 3)**

Da Brivaracetam ausschließlich als Zusatztherapie zugelassen ist, betrachtet der pU in Schritt 3 von der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer fokalen Epilepsie diejenigen, die eine Kombinationstherapie erhalten. Dies ist nachvollziehbar, da Kinder und Jugendliche mit einer Kombinationstherapie für eine Kombinationsbehandlung mit Brivaracetam infrage kommen. Jedoch beschränkt sich der in Hamer et al. (2012) [11] genannte Anteil von 41,7 % mit mindestens 2 antiepileptischen Wirkstoffen nicht auf Kinder und Jugendliche mit einer *fokalen* Epilepsie, sondern es sind in der Studie auch Kinder und Jugendliche mit anderen Formen der Epilepsie eingeschlossen. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Anteile zwischen beiden Populationen unterscheiden.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU auf Grundlage der von ihm in Modul 3 B hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in einer Größenordnung plausibel. Die oben beschriebenen Unsicherheiten sind zu berücksichtigen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU erwartet in den nächsten Jahren eine leicht sinkende Prävalenz für Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid

Eslicarbazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid sind für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren zugelassen [16-20]. Die übrigen oben aufgeführten Wirkstoffe sind für Kinder und Jugendliche ab 4 Jahren oder jünger zugelassen [21-25].

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung an 365 Tagen pro Jahr aus. Dies entspricht der Dossievorlage bei Wirkstoffen, für die in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist. Es ist zu beachten, dass für Gabapentin gemäß Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen der Nutzen einer Langzeitbehandlung (länger als 36 Wochen) gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden muss [17].

### 3.2.2 Verbrauch

Für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe leitet der pU aus Dosierungsangaben der Fachinformationen eine Spanne des Verbrauchs ab. Für die untere Grenze der Spanne zieht der pU – von Valproinsäure abgesehen – Dosierungsangaben in mg/Körpergewicht/Tag heran. In Abhängigkeit von der Zulassung des jeweiligen Wirkstoffs legt er das durchschnittliche Körpergewicht eines 4-jährigen (18,5 kg) bzw. 6-jährigen (23,6 kg) Kinds gemäß Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2013 [26] zugrunde. Für die obere Grenze der Spanne zieht der pU die in der jeweiligen Fachinformation – teilweise für Erwachsene – maximale angegebene Tagesdosis heran.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe decken sich weitgehend mit den Fachinformationen. Abweichungen und Ergänzungen werden im Folgenden beschrieben:

#### Lamotrigin

Für Lamotrigin gibt der pU als obere Grenze des täglichen Verbrauchs 400 mg an. Dies entspricht der Angabe der Fachinformation für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren [22]. Für Kinder und Jugendliche bis 12 Jahren hingegen ist der Fachinformation eine Erhaltungsdosis von bis zu 15 mg/kg/Tag zu entnehmen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht eines 12-jährigen Jugendlichen (47,1 kg gemäß Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 [27]) liegt demnach die obere Grenze des täglichen Verbrauchs bei 706,5 mg und damit höher als vom pU angegeben. Der bei Kindern und Jugendlichen mögliche höhere Verbrauch ist konsistent mit einer höheren gewichtsbezogenen Clearance sowie einer kürzeren Halbwertszeit von Lamotrigin im Vergleich zu Erwachsenen [22].

#### Valproinsäure

Für Valproinsäure veranschlagt der pU die obere und untere Grenze des täglichen Verbrauchs, die der Fachinformation explizit für die Monotherapie zu entnehmen sind [25]. Für die Kombinationstherapie sind der Fachinformation keine expliziten Angaben zur Dosierung von Valproinsäure zu entnehmen. Unter der Annahme, dass sich die obere und untere Grenze des Verbrauchs von Valproinsäure jeweils zwischen der Mono- und der Kombinationstherapie nicht unterscheiden, sind die Angaben des pU zum Verbrauch von Valproinsäure plausibel.

#### Topiramamat

Für Topiramamat gibt der pU als obere Grenze des täglichen Verbrauchs 400 mg an. Dies ist jedoch gemäß Fachinformation die obere Grenze der üblichen Tagesdosis für Erwachsene [24]. Für Kinder und Jugendliche hingegen ist der Fachinformation eine empfohlene Gesamttagesdosis von bis zu 9 mg/kg/Tag zu entnehmen. Beispielsweise liegt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht eines 15-jährigen Jugendlichen (61,5 kg gemäß Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 [27]) demnach die obere Grenze des täglichen Verbrauchs bei 553,5 mg und damit höher als vom pU angegeben. Der bei Kindern und Jugendlichen mögliche

höhere Verbrauch ist konsistent mit einer höheren Clearance sowie einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu Erwachsenen [24].

### 3.2.3 Kosten

Die vom pU angegebenen Kosten der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe geben für die von ihm veranschlagten Packungen den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 korrekt wieder. Es ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Der pU gibt Kosten für Packungen an, mit denen er jeweils die untere bzw. die obere Grenze des von ihm ermittelten täglichen Verbrauchs realisieren kann. Um einen täglichen Verbrauch zu realisieren, der zwischen der unteren und oberen Grenze liegt, sind teilweise abweichende Packungen und Darreichungsformen heranzuziehen. In einigen Fällen entstehen dadurch Jahrestherapiekosten, die höher bzw. niedriger liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.5).
- Für Arzneimittel mit Festbetrag zieht der pU die Pflichtrabatte des pU gemäß Lauer-Taxe heran. Wird stattdessen ein Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) veranschlagt, so ergeben sich für folgende Arzneimittel mit Festbetrag höhere Rabatte als vom pU angegeben: Gabapentin, Lamotrigin 200 mg, Levetiracetam, Valproinsäure und Topiramid.
- Brivaracetam, Lacosamid und Levetiracetam sind auch für die Darreichung als Infusion verfügbar [6,28,29]. Für diese Darreichungsform gibt der pU keine Kosten an. Für Brivaracetam begründet der pU dies damit, dass die Injektions-/Infusionslösung nur als Klinikpackung direkt an krankenhausversorgende Apotheken abgegeben werde. Unabhängig von der Begründung des pU ist zu beachten, dass für Brivaracetam, Lacosamid und Levetiracetam die Darreichung als Infusion eine Alternative für Patientinnen und Patienten darstellt, bei denen eine Tabletteneinnahme vorübergehend nicht möglich ist. Die Infusion stellt für die aufgeführten Wirkstoffe jeweils nicht die wirtschaftlichste verordnungsfähige Darreichungsform dar.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU leitet für folgende Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Erhaltungsphase plausibel aus der jeweiligen Fachinformation ab:

- Eslicarbazepin [20] unter der Annahme, dass die vom pU veranschlagten Gebührenordnungspositionen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab zur Bestimmung der Natriumwerte in jedem Quartal anfallen
- Zonisamid [19] unter der Annahme halbjährlicher Blutuntersuchungen
- Valproinsäure [25] unter der Annahme einer Blutbildbestimmung in jedem und einer Erhebung der Gerinnungsparameter in jedem 2. Quartal

Für alle weiteren in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe fallen nach Angaben des pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Es ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Gemäß Fachinformation „wird für die pädiatrische Altersgruppe eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion während der Behandlung mit Oxcarbazepin empfohlen“ [18].
- „Abhängig von den zugrunde liegenden Umständen wird unter der Topiramat-Behandlung eine geeignete Bewertung, einschließlich des Serum-Bicarbonat-Spiegels, empfohlen.“ [24]

Daher können für Oxcarbazepin und Topiramat – abweichend von den Angaben des pU – Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen entstehen.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für alle in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe gibt der pU eine Spanne der Jahrestherapiekosten an. Eine Übersicht über diese Jahrestherapiekosten ist Tabelle 8 in Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Der pU berücksichtigt in den Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten sowie – sofern von ihm identifiziert – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Erhaltungsphase. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Brivaracetam (untere Grenze), Eslicarbazepin und Zonisamid sind nachvollziehbar und plausibel. Für alle weiteren in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe werden im Folgenden abweichende Einschätzungen sowie Ergänzungen beschrieben.

#### Brivaracetam (obere Grenze)

Die vom pU angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten von Brivaracetam ist unterschätzt. Dies liegt darin begründet, dass der pU die obere Grenze (1232,18 €) für die maximale Tagesdosis von 200 mg in Tablettenform berechnet [7]. Es ist jedoch zu beachten, dass für niedrigere Tagesdosen teilweise höhere Kosten entstehen. Beispielsweise liegen bei einer Tagesdosis von 160 mg die Kosten höher sowohl bei Realisierung per Lösung zum Einnehmen als auch per Tabletten.

#### Gabapentin

Die vom pU angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten von Gabapentin bei kontinuierlicher Behandlung über ein gesamtes Jahr ist nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Wird stattdessen ein Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) veranschlagt, so ist die vom pU angegebene Spanne in der Größenordnung plausibel.

Wird Gabapentin für einen kürzeren Zeitraum als 1 Jahr gegeben (siehe Abschnitt 3.2.1), so kann ein geringerer Verbrauch in niedrigeren Jahrestherapiekosten resultieren als vom pU angegeben.

**Lacosamid**

Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten von Lacosamid ermittelt der pU für 37 mg pro Gabe. Da die Applikationsspritze in Schritten zu je 2,5 mg skaliert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für die untere Grenze von 37,5 mg pro Gabe ausgegangen. Der Kostenunterschied gegenüber 37 mg pro Gabe ist gering. Somit ist die untere Grenze der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel. Die obere Grenze (3067,91 €) ist unterschätzt, da der pU sie für die maximale Tagesdosis von 400 mg in Tablettenform berechnet. Es ist jedoch zu beachten, dass für niedrigere Tagesdosen teilweise höhere Kosten entstehen. Beispielsweise kann bei einem Körpergewicht von 45 kg und einer Tagesdosis von 8 mg/kg/Tag (Maximaldosis [21]) die daraus resultierende Tagesdosis von 360 mg nicht in Tablettenform realisiert werden. Sie kann jedoch per Sirup, dessen Kosten je mg höher liegen als bei Tablettenform, realisiert werden.

**Lamotrigin**

Die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten von Lamotrigin ist überschätzt. Dies liegt darin begründet, dass der pU die untere Grenze (358,00 €) für die minimale Tagesdosis von 17 mg (täglich 3 Tabletten zu je 5 mg sowie 1 Tablette zu 2 mg) berechnet. Es ist jedoch zu beachten, dass für höhere Tagesdosen teilweise niedrigere Kosten entstehen. Beispielsweise liegen bei täglich 1 Tablette zu 25 mg die Kosten niedriger.

Die vom pU angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten von Lamotrigin (455,16 €) ist unterschätzt. Dies liegt darin begründet, dass er einen maximalen Verbrauch von 400 mg/Tag zugrunde legt. Der maximale Verbrauch kann jedoch auch höher liegen (siehe Abschnitt 3.2.2).

**Levetiracetam**

Die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten von Levetiracetam ist überschätzt. Dies liegt darin begründet, dass der pU die untere Grenze (341,82 €) für die minimale Tagesdosis von 350 mg (täglich 3,5 ml Lösung) berechnet. Es ist jedoch zu beachten, dass für höhere Tagesdosen teilweise niedrigere Kosten entstehen. Beispielsweise liegen die Kosten niedriger sowohl bei 2-mal täglich ½ 500 mg-Tablette als auch bei 2-mal täglich 1 Tablette zu 250 mg.

Die vom pU angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten von Levetiracetam ist nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Wird stattdessen ein Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) veranschlagt, so ist die vom pU angegebene obere Grenze überschätzt.

**Valproinsäure**

Die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten von Valproinsäure ist überschätzt. Dies liegt darin begründet, dass der pU die untere Grenze (134,22 €) für die minimale Tagesdosis von 450 mg (3 Tabletten zu je 150 mg) berechnet. Es ist jedoch zu

beachten, dass bei einer Tagesdosis von 600 mg (2 Tabletten zu je 300 mg) niedrigere Kosten entstehen.

Die vom pU angegebene obere Grenze der Jahrestherapiekosten von Valproinsäure ist nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Wird stattdessen ebenfalls ein Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) veranschlagt, so ist die vom pU angegebene obere Grenze überschätzt.

### **Oxcarbazepin**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Oxcarbazepin enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebene untere Grenze der jährlichen Arzneimittelkosten von Oxcarbazepin ist überschätzt. Dies liegt darin begründet, dass der pU die untere Grenze (755,64 €) für die minimale Tagesdosis von 720 mg (täglich 12 ml Suspension) berechnet. Es ist jedoch zu beachten, dass für höhere Tagesdosen teilweise niedrigere Kosten entstehen. Beispielsweise liegen bei 2-mal täglich 3 Tabletten zu je 150 mg die Kosten niedriger.

Die vom pU angegebene obere Grenze der jährlichen Arzneimittelkosten von Oxcarbazepin ist nachvollziehbar und plausibel.

Es ist zu beachten, dass darüber hinaus für die Jahrestherapiekosten von Oxcarbazepin Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen können (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Topiramate**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Topiramate enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebene untere Grenze der jährlichen Arzneimittelkosten von Topiramate ist nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird (siehe Abschnitt 3.2.3). Wird stattdessen ein Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) veranschlagt, so ist die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt.

Die vom pU angegebene obere Grenze der jährlichen Arzneimittelkosten von Topiramate (911,08 €) ist unterschätzt. Dies liegt darin begründet, dass er einen maximalen Verbrauch von 400 mg/Tag zugrunde legt. Der maximale Verbrauch kann jedoch auch höher liegen (siehe Abschnitt 3.2.2).

Es ist zu beachten, dass darüber hinaus für die Jahrestherapiekosten von Topiramate Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen können (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Kosten der Basistherapie**

Es ist zu beachten, dass sich die Basistherapien in Abhängigkeit von der Zusatztherapie unterscheiden können. Beispielsweise ist der Fachinformation von Valproinsäure zu entnehmen, dass bei Einsatz als Zusatztherapie die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika unverzüglich vermindert werden muss [25]. Den Fachinformationen zu den anderen in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffen hingegen ist ein vergleichbarer Hinweis nicht zu entnehmen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, die Behandlung mit Antikonvulsiva erfolge bei Kindern mit Epilepsie überwiegend ambulant. Er verweist auf 2 Studien [3,4], denen zufolge bis zu 14,7 % der Kinder und Jugendlichen bis 16 Jahren Studien- oder Therapieabbrüche aufgrund von UE gehabt hätten. Der pU nennt Kontraindikationen (Überempfindlichkeit, keine Anwendung bei Schwangeren und Stillenden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich). Zusätzlich ist zu beachten, dass Brivaracetam gemäß Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen ist [7].

Der pU gibt an, es werde zurzeit für das Ordnungsverhalten von Antikonvulsiva bei Kindern und Jugendlichen eine Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten durchgeführt; die Publikation der Ergebnisse werde für November 2018 erwartet.

Bei Übertragung der relativen Verordnungsentwicklung der Erwachsenen nimmt der pU Verordnungen von Brivaracetam bei weniger als 500 Kindern und Jugendlichen für die ersten 12 Monate nach der Zulassungserweiterung an.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen auf Grundlage der von ihm in Modul 3 B hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in einer plausiblen Größenordnung. Hierbei sind Unsicherheiten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie sowie mit Kombinationstherapie zu berücksichtigen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in der Erhaltungsphase sind

- für Brivaracetam
  - für die untere Grenze nachvollziehbar und plausibel,
  - für die obere Grenze unterschätzt,
- für Eslicarbazepin und Zonisamid nachvollziehbar und plausibel,
- für Gabapentin nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird – bei Abschlag von 10 % auf den

Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) sind sie in der Größenordnung plausibel –, wobei sie niedriger liegen können als vom pU angegeben, falls Gabapentin für einen kürzeren Zeitraum als 1 Jahr gegeben wird,

- für Lacosamid
  - für die untere Grenze in der Größenordnung plausibel,
  - für die obere Grenze unterschätzt,
- für Lamotrigin
  - für die untere Grenze überschätzt,
  - für die obere Grenze unterschätzt,
- für Levetiracetam und Valproinsäure jeweils
  - für die untere Grenze überschätzt,
  - für die obere Grenze nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird – bei Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) ist die obere Grenze überschätzt –,
- für Oxcarbazepin in Bezug auf die Arzneimittelkosten
  - für die untere Grenze überschätzt,
  - für die obere Grenze nachvollziehbar und plausibel;  
es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht angibt, und
- für Topiramamat in Bezug auf die Arzneimittelkosten
  - für die untere Grenze nachvollziehbar und plausibel, wenn der Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag gefolgt wird – bei Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) ist die untere Grenze überschätzt –,
  - für die obere Grenze unterschätzt;  
es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht angibt.

Die Gründe für die Unterschätzungen sind höhere Kosten

- bei Tagesdosen unterhalb der vom pU veranschlagten maximalen Tagesdosis (betrifft jeweils die obere Grenze von Brivaracetam und Lacosamid) und
- bei maximalen Tagesdosen, die höher liegen als vom pU veranschlagt (betrifft jeweils die obere Grenze von Lamotrigin und Topiramamat).

Die Gründe für die Überschätzungen sind niedrigere Kosten bei Tagesdosen oberhalb der vom pU veranschlagten minimalen Tagesdosis (betrifft jeweils die untere Grenze von Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure und Oxcarbazepin).

Es ist zu beachten, dass sich in Abhängigkeit vom Wirkstoff der Zusatztherapie die Kosten der Basistherapien unterscheiden können.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im neuen Anwendungsgebiet der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 16$  Jahren mit Epilepsie.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie	<p>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin<sup>b</sup>, Gabapentin<sup>b</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>b</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>b</sup></p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Brivaracetam	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 4$ bis $< 16$ Jahren mit Epilepsie, für die eine Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung infrage kommt	5040–9984	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen auf Grundlage der von ihm in Modul 3 B hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in einer plausiblen Größenordnung. Hierbei sind Unsicherheiten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie sowie mit Kombinationstherapie zu berücksichtigen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € <sup>a, b</sup>	Kommentar
Brivaracetam	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 4^c$ bis < 16 Jahren mit Epilepsie, für die eine Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung infrage kommt	234,75–1232,18	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) ist nachvollziehbar und plausibel. Die obere Grenze ist unterschätzt <sup>d</sup> .
Eslicarbazepin		647,09–3581,50	Die Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) sind nachvollziehbar und plausibel.
Zonisamid		797,92–2054,84	
Gabapentin		251,96–1162,78	Die Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) sind nachvollziehbar und plausibel <sup>e</sup> , wobei sie im Fall einer Behandlungsdauer < 1 Jahr <sup>f</sup> niedriger liegen können.
Lacosamid		961,29–3067,91	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) ist in der Größenordnung plausibel. Die obere Grenze ist unterschätzt <sup>d</sup> .
Lamotrigin		358,00–455,16	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) ist überschätzt <sup>g</sup> . Die obere Grenze ist unterschätzt <sup>h</sup> .
Levetiracetam		341,82–639,48	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) ist überschätzt <sup>g</sup> . Die obere Grenze ist nachvollziehbar und plausibel <sup>e</sup> .
Valproinsäure		134,22–242,13	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) ist überschätzt <sup>g, i</sup> . Die obere Grenze ist nachvollziehbar und plausibel <sup>e, i</sup> .
Oxcarbazepin		755,64–1183,62	Die untere Grenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt <sup>g</sup> . Die obere Grenze ist nachvollziehbar und plausibel. Es können Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht angibt.
Topiramamat		295,58–911,08	Die untere Grenze der Arzneimittelkosten ist nachvollziehbar und plausibel <sup>e</sup> . Die obere Grenze ist unterschätzt <sup>h</sup> . Es können Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht angibt.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU  
b: Es ist zu beachten, dass sich in Abhängigkeit vom Wirkstoff der Zusatztherapie die Kosten der Basistherapien unterscheiden können.  
c: Davon abweichend ist die Patientengruppe bei Eslicarbazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid auf Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren eingeschränkt.  
d: da höhere Kosten bei Tagesdosen anfallen, die unterhalb der vom pU veranschlagten maximalen Tagesdosis liegen  
e: Dies gilt für die Methodik des pU zur Berechnung der Rabatte für Arzneimittel mit Festbetrag. Davon abweichend ist bei einem Abschlag von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (berechnet auf Basis des Festbetrags) die vom pU angegebene Spanne (Gabapentin) in der Größenordnung plausibel bzw. die Grenze (Levetiracetam, Valproinsäure und Topiramal) überschätzt.  
f: Für Gabapentin muss bei Kindern und Jugendlichen der Nutzen einer Langzeitbehandlung (länger als 36 Wochen) gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.  
g: da niedrigere Kosten bei Tagesdosen anfallen, die oberhalb der vom pU veranschlagten minimalen Tagesdosis liegen  
h: da die maximale Tagesdosis höher liegt als vom pU veranschlagt  
i: unter der Annahme, dass sich der Verbrauch zwischen der Mono- und der Kombinationstherapie nicht unterscheidet  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

##### **Gegenanzeigen**

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

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- *Suizidgedanken und -verhalten*
- *Eingeschränkte Leberfunktion*
- *Laktose-Intoleranz*
- *Vorsicht bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät (Lösung zum Einnehmen und Injektions-/Infusionslösung)*
- *Vorsicht bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (Lösung zum Einnehmen)*
- *Überempfindlichkeitsreaktion gegen Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) (Lösung zum Einnehmen)*
- *Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*

##### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

- *Starke CYP2C19-Hemmer (wie z. B. Fluconazol und Fluvoxamin)*
- *Rifampicin*

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

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

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

### ***Nebenwirkungen***

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

*Die Vorgaben des Risk Management Plans werden eingehalten.*

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

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. UCB Pharma. Open-label, pharmacokinetic, safety and efficacy study of adjunctive brivaracetam in children with epilepsy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2018 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00422422>.
4. UCB Pharma. Open-label long-term study of adjunctive brivaracetam in pediatric subjects with epilepsy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2018 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01364597>.
5. UCB. Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. UCB. Briviact 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. UCB. Briviact Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders [online]. 22.07.2010 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070043.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf).
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.3 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Alter und Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.
10. 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.
11. 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.
12. Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien [online]. 2011 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).
14. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.1 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.
15. Groth A, Borghs S, Gille P, Joeres L, Wilke T. Incidence and prevalence of epilepsy in Germany. Value Health 2017; 20(9): A720.
16. European Medicines Agency. Zebinix 200 mg tablets; annex I: summary of product characteristics [online]. 31.07.2018 [Zugriff: 30.08.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000988/WC500047225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000988/WC500047225.pdf).
17. Neuraxpharm. Gabapentin-neuraxpharm Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Ratiopharm. Oxcarbazepin-ratiopharm 150 mg / 300 mg / 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Heumann. Zonisamid Heumann Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Bial. Zebinix 200 mg/800 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. UCB. Vimpat 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Heumann. Lamotrigin Heumann 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Hormosan Pharma. Levetiracetam-Hormosan Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Heumann. Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Ratiopharm. Valproinsäure-ratiopharm 150 Filmtabletten, Valproinsäure-ratiopharm 300 mg/ml Lösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2014 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

27. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 01.08.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/I?I=223:32393158D>.

28. UCB. Vimpat 10 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

29. Desitin. Levetiracetam Desitin 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Klaus Rozinat, Deutsche Epilepsie- vereinigung e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein
Anonym, Epilepsie Bundes- Elternverband e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?