



IQWiG-Berichte – Nr. 1363

**Brivaracetam
(Epilepsie bei Kindern von ≥ 2
bis < 4 Jahren) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-32
Version: 1.0
Stand: 18.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern von ≥ 2 bis < 4 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-32

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Markus Ebke, DIAKOVERE Henriettenstift, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Klaus Rozinat und Ute Worringen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Deborah Ingenghag-Reister
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Sabine Ostlender
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Brivaracetam, Epilepsie – Partielle, Anfälle, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung

Keywords

Brivaracetam, Epilepsy – Partial, Seizures, Child – Preschool, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	15
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
5	Literatur	20
Anhang A	Suchstrategien.....	22
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam	3
Tabelle 3: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam	5
Tabelle 5: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	9
Tabelle 7: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database (pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2022 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brivaracetam gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2022 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 im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin werden in Leitlinien bzw. von klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat und Gabapentin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin.</p>	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

Die Bewertung 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 nach Studien mit einer Gesamtstudiendauer von mindestens 12 Wochen sucht. Diese Abweichung hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT identifiziert werden konnte.

Ergebnisse

Es wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Da auch der pU keine RCT identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Hierbei identifiziert er zu Brivaracetam die 1-armige Studie N01266, die er zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU nicht dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Basierend auf den nicht vergleichenden Daten der Studie N01266 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Studie N01266 ist 1-armig und ermöglicht damit keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie N01266 ist damit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Brivaracetam zu bewerten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin werden in Leitlinien bzw. von klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat und Gabapentin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin.</p> <p>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 im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin werden in Leitlinien bzw. von klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat und Gabapentin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin.</p>	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

Die Bewertung 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 nach Studien mit einer Gesamtstudiendauer von mindestens 12 Wochen sucht. Diese Abweichung hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT identifiziert werden konnte (siehe den nachfolgenden Abschnitt 2.3).

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Brivaracetam (Stand zum 01.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Brivaracetam (letzte Suche am 01.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Brivaracetam (letzte Suche am 01.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Brivaracetam (letzte Suche am 01.02.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brivaracetam (letzte Suche am 21.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Da auch der pU keine RCT identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Brivaracetam durch. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegte Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Brivaracetam geeignet ist (siehe nachfolgenden Abschnitt).

Studienpool des pU

Der pU legt im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen die nicht vergleichende, 1-armige Studie N01266 [3] vor. Diese ist jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet:

Studie N01266

Die Studie N01266 ist eine Langzeitstudie der klinischen Entwicklungsphase 3. In die Studie wurden unter anderem Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die zuvor an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben. Relevante Vorläuferstudien sind hierbei die Studie N01263 [4] und die Studie EP0065 [5].

- Bei der Studie N01263 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2a-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre, die mit mindestens 1 bis maximal 3 anderen Antikonvulsiva behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Brivaracetam als Lösung zur oralen Einnahme.
- Bei der Studie EP0065 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Brivaracetam als 15-minütige Infusion und Bolusinfusion bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre eingeschlossen, die mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde Brivaracetam intravenös über maximal 6 Tage verabreicht.

Im Anschluss an die Behandlung in der jeweiligen Studie konnten die Patientinnen und Patienten in die Studie N01266 übertreten und ihre Behandlung fortsetzen. Andernfalls erfolgte eine Abtitrationsphase über einen Zeitraum von bis zu 2 Wochen (N01263) bzw. bis zu 4

Wochen (EP0065) gefolgt von einer Sicherheitsphase von weiteren 2 Wochen, in der kein Brivaracetam verabreicht wurde.

Neben dem Einschluss von Patientinnen und Patienten aus Vorläuferstudien konnten Kinder und Jugendliche mit fokalen epileptischen Anfällen im Alter von ≥ 4 Jahren bis < 17 Jahre auch direkt in die Studie N01266 eingeschlossen werden, wenn sie bereits mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Patientinnen und Patienten aus anderen Studien sollten die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortführen, direkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhielten in einer 3-wöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Körpergewicht angepasster Dosis für maximal 3 Wochen, bevor sie ebenfalls in die Erhaltungsphase übergingen. Insgesamt sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Jahre mit Brivaracetam behandelt werden.

Vorgehen des pU

Der pU schließt die Studie N01266 in seine Bewertung ein und legt in Modul 4 C Daten zum Datenschnitt vom 14. Juli 2020 vor. Zu diesem Zeitpunkt waren 256 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Gemäß des pU entsprechen 4 Patientinnen und Patienten (aus den Studien N01263 und EP0065 übergetreten) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart. Für diese Patientinnen und Patienten legt der pU deskriptive Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Der pU hat keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und nimmt dementsprechend keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Basierend auf den nicht vergleichenden Daten der Studie N01266 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Vom pU vorgelegte Studie N01266 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet

Der pU legt zur Nutzenbewertung eine Teilpopulation von 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 vor. Die Studie N01266 ist 1-armig und ermöglicht damit keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie N01266 ist damit abweichend von der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Brivaracetam zu bewerten. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin werden in Leitlinien bzw. von klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat und Gabapentin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf nicht vergleichenden Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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. Laut Fachinformation wird Brivaracetam angewendet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren [6]. Der pU beschreibt im Rahmen der Charakterisierung der Zielpopulation korrekt, dass im vorliegenden Verfahren ausschließlich die Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis unter 4 Jahren zu betrachten sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass die Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und ihrer Familien erheblich eingeschränkt ist. Das Ziel der medikamentösen Behandlung im frühen Kindesalter sei es neben der Reduktion von Anfällen, störende Einflüsse der epileptischen Aktivität zu minimieren, um eine möglichst altersentsprechende Entwicklung zu ermöglichen. Es bestehe daher ein dringender medizinischer Bedarf an neuen pharmakologischen Wirkstoffen, die schnell und zuverlässig Anfälle unterbinden und gleichzeitig gut vertragen werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahren	–	1 608 000
2	davon diejenigen, die an aktiver Epilepsie leiden	2,1–4,5 Fälle pro 1000 Kinder	3377–7236
3	davon diejenigen, die von fokalen Anfällen betroffen sind	35,6 %	1202–2576
4	davon diejenigen, die eine Zusatztherapie erhalten	25,58 %–41,7 %	308–1074
5	davon diejenigen in der GKV	87,41 %	269–939

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Kinder im Alter von 2 bis unter 4 Jahren

Ausgehend von den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zum 31.12.2022 (Variante 1, G2-L2-W1: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und

Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) durch das Statistische Bundesamt gibt der pU eine Anzahl von 1 608 000 Kindern an, die zwischen 2 und unter 4 Jahre alt sind [7].

Schritt 2: Kinder, die an aktiver Epilepsie leiden

Zur Bestimmung der Anzahl der Kinder, die von einer Epilepsie betroffen sind, zieht der pU zum einen eine Beobachtungsstudie von Eriksson und Koivikko (1997) basierend auf Daten einer finnischen Universitätsklinik heran [8]. Zur Bestimmung der Punktprävalenz zum 31.12.1992 wurden die Angaben von 329 Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren untersucht. Gemäß dieser Untersuchung liegt die Punktprävalenz der aktiven Epilepsie bei den Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren bei ca. 2,1 Fällen pro 1000 Kindern, die der pU näherungsweise für die Altersklasse des vorliegenden Anwendungsgebiets verwendet und als Untergrenze einer Spanne festlegt. Zum anderen legt der pU eine Publikation von Aaberg et al. (2017) zur norwegischen Mother and Child Cohort Study, einer landesweiten Kohortenstudie, zugrunde [9]. Demnach wurden 587 zwischen 1999 und 2009 geborene Kinder mit Epilepsie eingeschlossen, deren Alter zum Ende des Follow-up (Dezember 2012) zwischen 3 und 13 Jahren lag. Der pU entnimmt der Studie eine Prävalenz von 4,5 Fällen pro 1000 Kinder mit aktiver Epilepsie bis zum 5. Lebensjahr und legt diese als Obergrenze einer Spanne fest.

Die für die Prävalenz ermittelte Spanne von 2,1 bis 4,5 Fälle pro 1000 Kinder überträgt der pU auf die in Schritt 1 genannte Anzahl der 2- bis unter 4-Jährigen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen

Ausgehend von den Kindern im Alter von 2 bis unter 4 Jahren mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU den Anteil derjenigen mit fokaler Epilepsie anhand einer prospektiven populationsbasierten Beobachtungsstudie aus Schottland [10]. In dieser von Hunter et al. (2020) veröffentlichten Studie wurden 59 Kinder mit neu diagnostizierter Epilepsie im Alter von 0 bis 59 Monaten über einen Zeitraum von Mai 2013 bis Juni 2015 untersucht. Dabei wurde unter anderem der Epilepsietyp bestimmt. Einen fokalen Ursprung der Erkrankung wiesen 35,6 % der neu diagnostizierten Kinder mit Epilepsie auf.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Zusatztherapie erhalten

Als nächstes berechnet der pU, wie viele der von fokalen Anfällen betroffenen Kinder eine Zusatztherapie erhalten und legt hierfür eine Spanne von 25,58 % bis 41,7 % [11,12] zugrunde.

In der Publikation von Dörks et al. [11] wurde eine Sekundärdatenauswertung von Krankenkassendaten der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD) des Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren vorgenommen, die in dem Zeitraum von 2004 bis 2006 Antiepileptika verschrieben bekommen haben. Die Analyse der Krankenkassendaten ergab unter anderem, dass 25,58 % der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren in dem zuvor genannten Zeitraum eine Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln erhielten.

Für die Obergrenze der Spanne zieht er eine Sekundärdatenauswertung von Hamer et al. heran [12]. Dieser ist zu entnehmen, dass 41,7 % der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, deren Epilepsie im Jahr 2009 mit antiepileptischen Arzneimitteln behandelt wurde, eine Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln erhielten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt ermittelt der pU einen GKV-Anteil von 87,41 % [7,13]. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 4 ermittelt der pU eine Anzahl von 269 bis 939 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zu Schritt 2: Kinder, die an aktiver Epilepsie leiden

Die Untergrenze aus dem vorliegenden Dossier von Eriksson und Koivikko (1997) [8] basiert auf Angaben eines einzigen Krankenhauses in Finnland, in welchem die detektierten Fälle innerhalb des Krankenhauses zu einem bestimmten Zeitpunkt Berücksichtigung finden. Eine ähnliche Prävalenzangabe (2,3 Fälle pro 1000 Kindern) liefern Sidenvall et al. (1996) [14] für Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren, die der pU im Rahmen seiner Herleitung ebenfalls aufführt. Dabei handelt es sich um eine schwedische Beobachtungsstudie basierend auf Krankenhausdaten und Daten aus dem niedergelassenen Bereich, in der die Punktprävalenz im Jahr 1985 ermittelt wurde. Die Datenerhebung ist in beiden Studien über 20 Jahre zurückliegend und es ist fraglich, inwieweit die Prävalenzraten auf das Jahr 2022 übertragbar sind.

Der vom pU für die Obergrenze der Epilepsie veranschlagte Wert von 4,5 Fällen pro 1000 Kindern liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie in den Dossiers zu den Verfahren von Brivaracetam (Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 15 Jahren mit Epilepsie: 4,5 bis 5,2 Fälle pro 1000 [15,16]) und Perampanel (Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren mit Epilepsie: 3,2 bis 5,5 Fälle pro 1000 [17,18]). Allerdings bezieht sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf Kinder im Alter von 2 bis unter 4 Jahren und damit ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz auch niedriger liegen könnte.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen

Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert für das Vorliegen von fokalen Anfällen bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, bei denen die Erkrankung der Epilepsie neu diagnostiziert wurde. Folglich ist es fraglich, ob sich dieser Anteilswert auf den vorherigen Anteilswert der prävalenten Kinder mit Epilepsie übertragen lässt. Ferner scheint der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert für eine fokale Erkrankung deutlich niedriger im Vergleich zu früheren, auf andere Altersgruppen bezogene Verfahren zu sein, in denen Spannen verwendet wurden [15-18]. In einer weiteren Publikation von Aaberg et al. [19] lässt sich für Kinder im Alter von 1 bis 4

Jahren ein Anteilswert von 69 % für eine fokale Epilepsie entnehmen. Insgesamt würde die Berücksichtigung einer Spanne der Unsicherheit in diesem Schritt besser Rechnung tragen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Zusatztherapie erhalten

Da Brivaracetam ausschließlich als Zusatztherapie zugelassen ist, betrachtet der pU in Schritt 4 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.

Die Spanne von 25,58 % bis 41,7 % bezieht sich allerdings nicht auf Kinder im Alter von 2 bis unter 4 Jahren, die von fokalen Anfällen betroffen sind, sondern auf Kinder und Jugendliche bis unter 18 Jahren mit Epilepsie, unabhängig von der Klassifikation der von ihnen erlittenen Anfälle [11,12]. Es ist möglich, dass sich die Anteilswerte zwischen den beiden Populationen unterscheiden. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich beide Analysen auf frühere Betrachtungszeiträume (2004 bis 2006 [11] bzw. 2009 [12]) beziehen und demnach nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich seitdem der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 antiepileptische Arzneimittel erhalten haben, verändert hat. Beispielsweise sind Brivaracetam und Perampanel mittlerweile als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern ab 4 Jahren zugelassen [6,20], die nicht in den jeweiligen Analysen eingeschlossen werden konnten.

Es ist bei der Publikation von Dörks et al. [11] darauf hinzuweisen, dass nur bei 89,96 % der mit Antiepileptika behandelten Kinder und Jugendlichen eine Epilepsiediagnose vorlag. Die Untergrenze ist daher mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, wie sich die Anteilswerte einer Mono- bzw. Kombinationstherapie verändern würden, wenn nur Patientinnen und Patienten mit eindeutiger Epilepsiediagnose Berücksichtigung finden.

Abschließende Bewertung

Insgesamt ist die vom pU gelieferte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher und unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Obergrenze unterschätzt. Dies resultiert hauptsächlich aus dem vom pU veranschlagten Anteilswert für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie. Unter Berücksichtigung einer Obergrenze von 69 % für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie auf Grundlage der Studie von Aaberg et al. [19] würde sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 269 bis 1820 Patientinnen und Patienten ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Grundlage der Ergebnisse (von weiblichen Kindern und Jugendlichen) einer populationsbasierten Studie aus dem US-Bundesstaat Minnesota [21] davon aus, dass die Inzidenz der Epilepsie bei Kindern relativ stabil sei. Unter Verwendung der vorausberechneten Bevölkerungsentwicklung in den nächsten 5 Jahren (Variante 1, G2-L2-W1: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) [7] ergibt sich laut pU eine stabile Prävalenz der Epilepsie bei Kindern.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für die Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 2 bis unter 4 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben:

Eine 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.

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinien empfohlenen Arzneimitteltherapien.

Der pU gibt an, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten, sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich sind. Demnach macht er keine Angaben zu den vom G-BA genannten und in dem Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen Lamotrigin, Topiramal, Levetiracetam und Lacosamid in Modul 3 C. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Brivaracetam ist in den Darreichungsformen als Lösung zum Einnehmen, in Tablettenform und als Injektions- bzw. Infusionslösung verfügbar. Der pU bezieht sich in der vorliegenden Bewertung ausschließlich auf die Lösung zum Einnehmen. Dies ist nachvollziehbar, da diese die wirtschaftlichste Darreichungsform darstellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [6]. Demnach geht er für Brivaracetam von einer kontinuierlichen Therapie mit täglicher Gabe aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Brivaracetam richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht entnimmt der pU den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 (untere Grenze: 14,1 kg für die Altersgruppe 2 bis unter 3 Jahre; obere Grenze: 16,2 kg für die Altersgruppe 3 bis unter 4 Jahre [22]).

Der pU legt für Brivaracetam ein Präparat als Lösung zum Einnehmen zugrunde. Er begründet dies damit, dass entsprechend der Fachinformation der behandelnde Arzt bei Kindern die Darreichungsform wählen sollte, die auf Basis der angezeigten Wirkstärke und des Körpergewichts die benötigte Wirkstoffmenge bestmöglich abbildet. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Brivaracetam entsprechen dem therapeutischen Dosisbereich, der laut Fachinformation zwischen 1 bis 5 mg/kg pro Tag liegt [6]. Unter Berücksichtigung einer 5-ml-Applikationsspritze berechnet der pU für die Einzeldosis eine Spanne von 7 bis 41 mg pro Behandlung. Dies ist plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brivaracetam entsprechen mit Datenstand vom 01.02.2022 den Angaben in der Lauer-Taxe.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für Brivaracetam Jahrestherapiekosten in Höhe von 182,21 € bis 1067,20 € an. Diese Angabe enthält ausschließlich Arzneimittelkosten und ist plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liefert der pU eine Kostenspanne von 22,58 € bis 48 691,24 €. Die untere Grenze dieser Spanne bezieht sich auf die Kosten einer Behandlung mit Phenytoin und die obere Grenze auf eine Behandlung mit Everolimus. Die Angaben des pU zu dieser Kostenspanne werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU 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. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.1.3 ermittelten Anzahl in der GKV-Zielpopulation und des Mittelwerts der vergangenen Beschlüsse zu Brivaracetam macht die Indikationserweiterung seiner Ansicht nach einen zusätzlichen Patientenanteil von ungefähr 0,2 % bis 0,6 % aus.

Der pU macht weiterhin Aussagen zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen.

Ferner geht er davon aus, dass die Versorgung mit Brivaracetam überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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 2 Jahren mit Epilepsie.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Brivaracetam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramate, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin werden in Leitlinien bzw. von klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat und Gabapentin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lamotrigin, Topiramate, Levetiracetam, Lacosamid, Gabapentin.</p> <p>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 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brivaracetam	Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, für die eine Zusatztherapie infrage kommt	269–939	Insgesamt ist die vom pU gelieferte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher und für die Obergrenze unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten unterschätzt. Dies resultiert hauptsächlich aus dem vom pU veranschlagten Anteilswert für das Vorliegen einer fokalen Erkrankung. Unter Berücksichtigung einer Obergrenze von 69 % für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie würde sich für die GKV-Zielpopulation in eine Anzahl von 269 bis 1820 Patientinnen und Patienten ergeben.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Brivaracetam	Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit	182,21–1067,20	0	0	182,21–1067,20	Die Angabe ist plausibel.
patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, für die eine Zusatztherapie infrage kommt	patientenindividuell unterschiedlich			22,58–48 691,24	Die Angaben des pU zu dieser Kostenspanne werden nicht bewertet, da die von ihm zugrunde gelegten Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

Anforderungen an die Lagerung und Entsorgung

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

Anforderung an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grund fehlender Daten wird Brivaracetam bei Patienten mit

terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, nicht empfohlen. Basierend auf Daten bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine klinischen Daten für pädiatrische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Pädiatrische Patienten unter 2 Jahren

Die Wirksamkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten jünger als 2 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und -verhalten

Suizidgedanken und -verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika – einschließlich Brivaracetam – für verschiedene Indikationen behandelt wurden. In einer Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter klinischer Studien mit Antiepileptika wurde ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten festgestellt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht geklärt und anhand der vorliegenden Daten kann die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Brivaracetam nicht ausgeschlossen werden.

Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und -verhalten überwacht und eine geeignete Therapie sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, sollten Anzeichen von Suizidgedanken oder -verhalten auftreten. Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.8 enthaltenen Daten zu pädiatrischen Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Brivaracetam bei Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion vor. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).“

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. UCB Pharma. Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy [online]. 2011 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01364597>.
4. UCB Pharma. Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy [online]. 2017 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00422422>.
5. UCB Biopharma. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects ≥ 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy [online]. 2018 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03405714>.
6. UCB Pharma. Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Statistisches Bundesamt. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2022 [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellen_aufbau&levelid=1634116469221&acceptscookies=false#abreadcrumb.
8. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-1282. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00064.x>.
9. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017; 139(5). <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-3908>.
10. Hunter MB, Yoong M, Sumpter RE et al. Incidence of early-onset epilepsy: A prospective population-based study. *Seizure* 2020; 75: 49-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.020>.
11. Dörks M, Langner I, Timmer A et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.06.008>.

12. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6509-3>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf.
14. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2): 139-146. [https://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311\(96\)80108-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311(96)80108-7).
15. UCB Pharma. Brivaracetam (Briviact); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/378/#tab/dossier>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-48_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Eisai. Perampanel (Fycompa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/#dossier>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-117_perampanel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Aaberg KM, Suren P, Soraas CL et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.13913>.
20. Eisai GmbH. Fachinformation Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Stand: April 2021). 2021.
21. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.009>.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Brivaracetam OR UCB-34714

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Brivaracetam* OR UCB34714 OR UCB-34714 OR (UCB 34714)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Brivaracetam OR UCB 34714 OR UCB34714 OR UCB-34714

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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