

IQWiG-Berichte – Nr. 391

Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A16-08
Version: 1.0
Stand: 12.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-08

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:

- Arnfin Bergmann, Neurologische Praxis, Neuburg/Donau

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Corinna ten Thoren
- Min Zhou

Schlagwörter: Brivaracetam, Epilepsie – Partielle, Anfälle, Nutzenbewertung

Keywords: Brivaracetam, Epilepsy – Partial, Seizures, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	16
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	17
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	17
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	18
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	18
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	19
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	20
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	20
2.7.2.3.2 Studienpool	22
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	24
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	24
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	24
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	24
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	24

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	25
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	25
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	25
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	26
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	26
3	Kosten der Therapie	27
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	27
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	29
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	32
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	32
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
5	Literatur	36
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam.....	3
Tabelle 3: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam.....	7
Tabelle 5: Gründe für die fehlende Eignung der vom pU eingeschlossenen Studien mit Brivaracetam	9
Tabelle 6: Anfallsfrequenz	12
Tabelle 7: Anzahl der vorangegangenen AED, Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn	13
Tabelle 8: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	16
Tabelle 9: Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Brivaracetam.....	17
Tabelle 10: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptic drug (Antikonvulsivum)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 11.02.2016 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 dieser Bewertung 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 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Epilepsie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramal oder Valproinsäure oder Zonisamid.
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU gibt an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen Vergleich mit 2 der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen. Davon unabhängig wurde geprüft, ob in den vom pU vorgelegten Studien Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in diese Studien eingeschlossenen Patienten darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Mangels direkt vergleichender Studien hat der pU 3 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vorgelegt:

- Brivaracetam vs. Lacosamid
- Brivaracetam vs. Eslicarbazepin
- Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse der Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin)

Der pU identifiziert 6 Brivaracetam-Studien (N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358), 4 Lacosamid-Studien (EP0008, SP667, SP754 und SP755) sowie 5 Eslicarbazepin-Studien (BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304).

In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie. Als Brückenkompator dient daher für alle 3 indirekten Vergleiche die Basistherapie + Placebo.

Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht. Davon unabhängig sind alle vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (Brivaracetam vs. Lacosamid und Brivaracetam vs. Eslicarbazepin) aus anderen Gründen nicht verwertbar.

Eignung der Studien mit Brivaracetam

Von den 6 Studien mit Brivaracetam, die der pU in seine indirekten Vergleiche einschließt, ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich. Die Designs der übrigen Studien enthalten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstehen. Die Aspekte lassen sich den folgenden Kategorien zuordnen:

- keine Titration (die Brivaracetam-Dosis wurde nicht wie in der Fachinformation vorgesehen individuell titriert): 4 der 5 verbleibenden Studien
- zu kurze Studiendauer: 2 der 5 verbleibenden Studien

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid

Der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zum anderen sind die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich. Darüber

hinaus ist der indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig, da der pU nicht für alle relevanten Endpunkte Auswertungen vorgelegt hat, obwohl die entsprechenden Daten verfügbar waren.

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zum anderen sind auch hier die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich. Darüber hinaus ist auch der indirekte Vergleich mit Eslicarbazepin inhaltlich unvollständig, da der pU nicht für alle relevanten Endpunkte Auswertungen vorgelegt hat, für die Daten verfügbar waren.

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin

Da die beiden indirekten Vergleiche von Brivaracetam vs. Lacosamid bzw. vs. Eslicarbazepin nicht geeignet sind, ist auch der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse) nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den beiden Wirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin abzuleiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

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

Tabelle 3: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Epilepsie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU gibt an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen Vergleich mit 2 der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen. Davon unabhängig wurde geprüft, ob in den vom pU vorgelegten Studien Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in diese Studien eingeschlossenen Patienten darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 6 Wochen einschließt.

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 28.12.2015)
- bibliografische Recherche zu Brivaracetam (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Brivaracetam (letzte Suche am 28.12.2015)
- Studienliste zu Lacosamid (Stand zum 18.12.2015)
- bibliografische Recherchen zu Lacosamid und Eslicarbazepin (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Lacosamid und Eslicarbazepin (letzte Suche am 21.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brivaracetam (letzte Suche am 23.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu Lacosamid (letzte Suche am 23.02.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Indirekter Vergleich

Mangels direkt vergleichender Studien hat der pU 3 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vorgelegt:

- Brivaracetam vs. Lacosamid,
- Brivaracetam vs. Eslicarbazepin,
- Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse der Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin).

Der pU identifiziert mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung hierfür 6 Brivaracetam-Studien (N01114 [3], N01193 [4], N01252 [5], N01253 [6], N01254 [7] und N01358 [8]), 4 Lacosamid-Studien (EP0008 [9], SP667 [10], SP754 [11] und SP755 [12]) sowie 5 Eslicarbazepin-Studien (BIA-2093-201 [13], BIA-2093-301 [14], BIA-2093-302 [15], BIA-2093-303 [16] und BIA-2093-304 [17]).

In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie. Als Brückenkompator dient daher für alle 3 indirekten Vergleiche die Basistherapie + Placebo.

Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht. Davon unabhängig sind alle vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (Brivaracetam vs. Lacosamid und Brivaracetam vs. Eslicarbazepin) aus anderen Gründen nicht verwertbar. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Eignung der Studien mit Brivaracetam

Der pU identifiziert 6 RCT mit Brivaracetam (N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358), die er in seine indirekten Vergleiche einschließt. Von diesen Studien ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich. Die Designs der übrigen Studien enthalten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstehen. Die Aspekte lassen sich den folgenden Kategorien zuordnen:

- keine Titration (die Brivaracetam-Dosis wurde nicht wie in der Fachinformation [18] vorgesehen individuell titriert)
- zu kurze Studiendauer

Tabelle 5 zeigt, welche Kriterien in den jeweiligen Studien dazu führten, dass sie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden können.

Tabelle 5: Gründe für die fehlende Eignung der vom pU eingeschlossenen Studien mit Brivaracetam

Studie	Keine Titration		Studiendauer zu kurz
	Dosis $\leq$ 1/2 der max. Dosis	Startdosis > Fachinformation	
N01114			●
N01193	●		●
N01252	●		
N01253	●		
N01254			
N01358	●	●	

Im Folgenden werden diese Aspekte näher beschrieben.

Titration

Gemäß der Fachinformation [18] beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Brivaracetam 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, je nach der benötigten Anfallsreduktion und unter

Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis kann dann je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit im Dosierungsbereich zwischen 50 mg/Tag und 200 mg/Tag angepasst werden.

Eine patientenindividuelle Anpassung der Dosis von Brivaracetam gemäß der Fachinformation wurde lediglich in der Studie N01254 durchgeführt. In dieser Studie wurde die Dosis verblindet und im Ermessen des Prüfarztes während der Titrationsphase in einem Dosierungsbereich zwischen 20 mg/Tag und 150 mg/Tag angepasst. In der Studie N01114 wurden die Patienten randomisiert einem der 3 Behandlungsarme Placebo, 50 mg/Tag Brivaracetam und 150 mg/Tag Brivaracetam zugeteilt. Die Zieldosis war damit zwar vorgegeben, aber die Dosis wurde in einem Zeitraum von 3 Wochen auftitriert und konnte bei Bedarf um eine Stufe reduziert werden. Die Anwendung von Brivaracetam kann daher in dieser Studie als zulassungskonform angesehen werden.

In den Studien N01193, N01252, N01253 und N01358 wurden die Patienten demgegenüber randomisiert einer festen Brivaracetam-Dosierung bzw. Placebo zugeordnet. Die Anwendung von Brivaracetam erfolgte in den Studien demnach ohne eine patientenindividuelle Titration entweder mit zu hoher Startdosis oder ohne die Möglichkeit einer Dosisescalation. Beides ist weder inhaltlich sinnvoll noch zulassungskonform. Tatsächlich zeigte sich in den Verlängerungsstudien zu den Brivaracetam-Studien, dass bei flexibler Dosierung der Anteil der Patienten, die > 100 mg Brivaracetam/Tag erhielten, sich gegenüber den Hauptstudien erhöhte. In den vom pU eingeschlossenen Studien erhielten weniger als 30 % der Patienten > 100 mg Brivaracetam/Tag, in den Verlängerungsstudien, in denen die Brivaracetam-Dosis dann freigegeben war, waren dies etwa 65 % [19].

Studiendauer

Mit einer Erhaltungsphase von 7 Wochen ohne vorhergehende Titrationsphase ist die Studie N01193 deutlich zu kurz, um hieraus sinnvolle Aussagen für eine länger andauernde Behandlung abzuleiten. Dies entspricht auch der Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA), die in ihren Leitlinien zu klinischen Studien bei Epilepsie bei einer Zusatzbehandlung eine Dauer der Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen empfiehlt [20]. In der Studie N01254 war die Erhaltungsphase zwar ebenfalls mit 8 Wochen vergleichsweise kurz, es liegt aber zusätzlich eine Titrationsphase von 8 Wochen vor. Die Dosis der Patienten wurde individuell titriert, sodass ein Teil der Patienten über mehr als 12 Wochen mit der individuell optimierten Dosis behandelt wurde.

In der Studie N01114 liegt zwar ebenfalls zusätzlich eine Titrationsphase vor. Diese betrug jedoch nur 3 Wochen und die Patienten erreichten die vorab festgelegte Dosis Brivaracetam erst in der dritten Woche, sodass in dieser Studie die Dauer der Behandlung mit der finalen Dosis deutlich unter 12 Wochen liegt. Auch die Studie N01114 ist daher aufgrund der zu kurzen Studiendauer für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In den Studien N01252, N01253 und N01358 betrug die Erhaltungsphase jeweils 12 Wochen, die Studien sind aber aus anderen Gründen (keine Titration) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Brivaracetam und Lacosamid mit dem Brückenkomparator Basistherapie + Placebo vor. Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe oben). Zum anderen sind die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich. Das gilt auch für den Vergleich der Lacosamid-Studien mit der potenziell geeigneten Brivaracetam-Studie N01254. Zudem hat der pU für mehrere bewertungsrelevante Endpunkte keine Auswertungen vorgelegt.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden die Patientencharakteristika und weitere Parameter zum Studienanfang verglichen. Dabei zeigte sich, dass teilweise die Patienten der Studien mit Lacosamid im Mittel schwerer erkrankt sind als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie der Angaben zur Vorbehandlung und zur Krankheitsdauer. Tabelle 6 zeigt die Anfallsfrequenz zu Studienbeginn.

Tabelle 6: Anfallsfrequenz

Studie	Brivaracetam bzw. Lacosamid			Placebo		
	N	Werte Baseline MW (SD) [Median]	Werte Behandlungsphase ^a MW (SD) [Median]	N	Werte Baseline MW (SD) [Median]	Werte Behandlungsphase ^a MW (SD) [Median]
Anfallsfrequenz pro 28 Tage						
Studie mit Brivaracetam						
N01254 ^{b, c}	323	20,08 (47,08) [8,8]	15,64 (29,16) [6,8]	108	20,40 (49,92) [9,2]	18,64 (53,04) [7,6]
Studien mit Lacosamid 400 mg						
EP0008 ^d	179	20,70 (28,06) [10,0]	12,77 (18,56) [5,3]	183	26,71 (57,90) [10,5]	24,23 (50,90) [10,3]
SP667 ^d	107	26,3 (36,62) [13,0]	21,3 (33,36) [9,0]	96	28,8 (50,34) [11,0]	30,7 (61,07) [10,0]
SP754 ^d	201	42,7 (124,78) [11,5]	61,7 (495,96) [7,4]	104	46,9 (109,52) [15,0]	34,6 (67,98) [12,4]
SP755 ^d	158	42,0 (203,39) [10,3]	43,9 (273,31) [6,4]	159	21,8 (31,18) [9,9]	20,8 (40,11) [8,0]
a: Behandlungsphase umfasst die Titrationsphase und die Erhaltungsphase. b: Eigene Berechnung. In den Studienunterlagen angegeben als Anfallsfrequenz pro 7 Tage. c: Angaben für die ITT-Population d: Angaben für die FAS-Population FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus						

In der Brivaracetam-Studie N01254 lag die Anfallsfrequenz zu Studienbeginn unterhalb der Frequenz in allen 4 Lacosamid-Studien (siehe Tabelle 6). Da in die Lacosamid-Studien teilweise Patienten eingeschlossen wurden, bei denen mehr als 100 Anfälle/Woche auftraten, zeigt sich dies insbesondere bei der mittleren Anfallsfrequenz (die offenbar wesentlich durch einzelne Patienten mit sehr hoher Anfallsfrequenz beeinflusst ist), es gilt jedoch auch für die Anfallsfrequenz im Median. Insbesondere in den Studien SP667 und SP754 waren die Patienten offenbar deutlich schwerer erkrankt als die der Brivaracetam-Studie N01254.

Dies wird gestützt durch die Vorbehandlung und die Krankheitsdauer der Patienten (siehe Tabelle 7). Die Patienten der beiden Studien SP667 und SP754 waren sowohl länger erkrankt als die der Brivaracetam-Studie, als auch war bei diesen beiden Studien die Anzahl vorangegangener AED höher als in den übrigen Studien.

Tabelle 7: Anzahl der vorangegangenen AED, Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl vorangegangener AED % ^b	Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn [Jahre] MW (SD)
Studie mit Brivaracetam			
N01254		[0-1 / 2-4 / ≥ 5] (5 Jahre vor Studienbeginn) ^c	
BRV 20-150 mg	323 ^d	35 / 54 / 11	21,8 (12,5)
Placebo	108 ^d	34 / 53 / 13	22,1 (11,7)
Studien mit Lacosamid			
EP0008		[0 / 1 / 2 / 3 / ≥ 4] (5 Jahre vor Studienbeginn) ^c	
LCM 400 mg	181	8 / 19 / 22 / 17 / 34	17,9 (11,7)
Placebo	184	6 / 14 / 22 / 20 / 38	16,8 (11,5)
SP667		[1-3 / 4-6 / 7+] (lebenslang) ^e	
LCM 400 mg	108	22 / 30 / 48	24,7 (13,1)
Placebo	97	15 / 34 / 51	24,8 (11,7)
SP754		[1-3 / 4-6 / 7+ / Fehlend] (lebenslang) ^e	
LCM 400 mg	204	19 / 34 / 45 / 2	24,4 (13,2)
Placebo	104	14 / 31 / 53 / 2	25,4 (13,3)
SP755		[1-3 / 4-6 / 7+ / Fehlend] (lebenslang) ^e	
LCM 400 mg	159	30 / 31 / 39 / 0	22,8 (13,2)
Placebo	163	31 / 33 / 35 / 1	21,3 (12,3)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: durch Rundung Summe > bzw. < 100 % in den einzelnen Studienarmen möglich c: Anzahl AED der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn d: Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl für die ITT-Studienteilpopulation mit Stratifizierungsfaktor: fokale Anfälle e: Anzahl lebenslang eingesetzter AED AED: Antikonvulsivum; LCM: Lacosamid, N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Fehlende Endpunkte

In der Kategorie Morbidität legt der pU zur Bewertung der Wirksamkeit die Endpunkte Anfallsfreiheit und 50 %-Responder-Rate vor. Diese beiden Endpunkte sind patientenrelevant und adäquat. Sie geben aber kein vollständiges Bild der Wirksamkeit. Eine Anfallsfreiheit wird bei pharmakoresistenten Patienten wie sie in den Studien eingeschlossen wurden nur selten erreicht. Die Raten in den Studien sind entsprechend klein. Als sinnvolle Ergänzung zur 50 %-Responder-Rate wird daher die Änderung der Anfallsfrequenz gesehen. Dieser Endpunkt wird auch von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) in ihren Leitlinien zu

klinischen Studien bei Epilepsie als wichtiger Endpunkt bei Studien zur Zusatzbehandlung genannt [20].

Der Endpunkt Anfallsfrequenz liegt für alle vom pU eingeschlossenen Studien vor. Der pU hat keine Auswertungen dazu vorgelegt, begründet dies auch nicht.

Zur Bewertung der Nebenwirkungen hat der pU neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Abbrüchen wegen UE auch spezifische UE ausgewertet. Der pU hat diese aufgrund der Häufigkeit in den Studien (Inzidenz von > 5 %) auf der Ebene der PT (Preferred Term) ausgewählt. Eine Auswertung der UE auf der Ebene der SOC (System Organ Class) legt der pU jedoch nicht vor, obwohl ihm dies möglich gewesen wäre. Die Auswertung der UE ist damit unvollständig. Auf psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen oder Suizid / Suizidgedanken weist auch die EMA in ihrer Bewertung zu Brivaracetam hin [20].

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Brivaracetam und Eslicarbazepin mit dem Brückenkomparator Basistherapie + Placebo vor. Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe oben). Zum anderen sind auch die meisten vom pU eingeschlossenen Studien mit Eslicarbazepin für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Zudem hat der pU auch in diesem Vergleich Auswertungen zu bewertungsrelevanten Endpunkten nicht vorgelegt, obwohl die Daten verfügbar waren.

Titration

Gemäß der Fachinformation zu Eslicarbazepin [21] beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Eslicarbazepin 400 mg. Nach 1 bis 2 Wochen sollte die Dosis auf 800 mg erhöht werden. Die Dosis kann dann je nach individuellem Ansprechen auf 1200 mg erhöht werden. Relevant für die Nutzenbewertung sind daher Studienarme, in denen Patienten bei einer Anfangsdosis von 400 mg und nach einer Titrationsphase von 1 bis 2 Wochen 800 mg oder 1200 mg über mindestens 12 Wochen erhielten.

Diese Anforderungen hat der pU beim Einschluss der Studien nicht beachtet. Lediglich 4 der 13 vom pU eingeschlossenen Behandlungsarme sind hinsichtlich der Dosierung und Anwendung von Eslicarbazepin zulassungskonform (Behandlungsarme mit 800 mg und 1200 mg der Studie BIA-2093-301 sowie jeweils der Behandlungsarm mit 800 mg der Studien BIA-2093-303 und BIA-2093-304).

Ähnlichkeit der Studien

Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden wie beim indirekten Vergleich zu Lacosamid die Patientencharakteristika und weitere Parameter zum

Studienanfang verglichen. Dabei zeigte sich im indirekten Vergleich von Brivaracetam vs. Eslicarbazepin, dass teilweise die Patienten der Studien mit Eslicarbazepin im Mittel weniger schwer erkrankt sind als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Bei der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn lag lediglich die Studie BIA-2093-304 im Bereich der Anfallsfrequenz der Brivaracetam-Studie N01254. In den übrigen Studien mit Eslicarbazepin lag die Anfallsfrequenz zu Studienbeginn deutlich darunter. Hinsichtlich der Vorbehandlung der Patienten mit AED lagen keine Angaben vor.

Fehlende Endpunkte

Wie beim indirekten Vergleich von Brivaracetam vs. Lacosamid hat der pU auch beim Vergleich gegenüber Eslicarbazepin nicht zu allen patientenrelevanten Endpunkten Auswertungen vorgelegt. Der Endpunkt Anfallsfrequenz liegt für 4 der 5 vom pU eingeschlossenen Studien vor. Der pU hat keine Auswertungen dazu vorgelegt, begründet dies auch nicht.

Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin

Da die beiden indirekten Vergleiche von Brivaracetam vs. Lacosamid bzw. vs. Eslicarbazepin nicht geeignet sind, ist auch der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse) ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den beiden Wirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam ableitet. Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen basiert dabei ausschließlich auf Endpunkten zu Nebenwirkungen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers. Tabelle 9 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 9: Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Brivaracetam

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.	Lacosamid, Eslicarbazepin
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU gibt an, dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen Vergleich mit 2 der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Die Wahl der Wirkstoffe begründet er mit den sich überdeckenden Durchführungszeiträumen der Studienprogramme. Dadurch sollen beispielsweise Therapierichtlinien und Basistherapien vergleichbar sein. Darüber hinaus stehen dem pU als Zulassungsinhaber die Studienberichte zu Lacosamid zur Verfügung. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Wirkstoffe, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, stellen keine Alternativen dar, aus denen der pU wählen kann. Vielmehr soll die Vergleichstherapie patientenindividuell gewählt werden. Eine Beschränkung auf Lacosamid und Eslicarbazepin ermöglicht keine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre daher jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht. Bei einem entsprechenden Nachweis wäre eine Aussage zum Zusatznutzen von Brivaracetam zudem nur für Patienten möglich, für die Lacosamid oder Eslicarbazepin die individuell optimale Therapie darstellt. Zu anderen Patienten liegen keine Daten vor.

Die patientenindividuelle Wahl der Vergleichstherapie sieht der pU durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und die Dokumentation der jeweiligen Vortherapie der Patienten gegeben. Die Auswahl der Therapie soll in den vom pU eingeschlossenen Studien vor Randomisierung gemeinsam von Arzt und Patienten in Form einer Therapieempfehlung

bzw. der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme getroffen worden sein. Diese Begründung des pU ist nicht nachvollziehbar. In den vom pU eingeschlossenen Studien war für Arzt und Patienten keine individuelle Wahl der Therapie möglich, da neben Placebo nur ein Wirkstoff eingesetzt wurde. Einen Nachweis, dass dieser Wirkstoff für die Patienten die individuell optimale Therapie war, liefert der pU nicht.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle in der Indikation Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT. Die Vergleichstherapie des pU sind die Wirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin. Die Studiendauer soll mindestens 6 Wochen betragen.

Die Fragestellung des pU ist neben der Beschränkung auf Lacosamid und Eslicarbazepin auch in anderen Punkten ungeeignet. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Patientenrelevante Endpunkte

Der pU gibt an, patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität heranzuziehen. Er verweist dabei auf Abschnitt 4.2.5.2 des Moduls 4 A, in dem die studienübergreifenden patientenrelevanten Endpunkte der vom pU in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien dargestellt sind. Diese Liste ist allerdings nicht vollständig, da sie nur eine Auswahl aus der Schnittmenge der Endpunkte aus den Studien darstellt. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind nicht aufgeführt. Dazu gehören insbesondere die Anfallsfrequenz, die auch von der EMA in ihren Leitlinien zu klinischen Studien bei Epilepsie als wichtiger Endpunkt genannt [20], sowie mehrere Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Studiendauer

Der pU wählt in seinen Ein- / Ausschlusskriterien zur Studienauswahl eine Mindeststudiendauer von 6 Wochen. Obwohl die EMA in ihren Leitlinien zu klinischen Studien bei Epilepsie eine Dauer der Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen empfiehlt [20], sind nach Ansicht des pU 6 Wochen Erhaltungsphase ausreichend um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam, Lacosamid und Eslicarbazepin untersuchen zu können. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt. Eine Erhaltungsphase von 12 Wochen wird 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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nur zum Teil kommentiert.

Endpunkte

In der Kategorie Morbidität legt der pU zur Bewertung der Wirksamkeit die Endpunkte Anfallsfreiheit und 50 %-Responder-Rate vor. Diese beiden Endpunkte sind patientenrelevant und adäquat. Sie geben aber kein vollständiges Bild der Wirksamkeit. Als sinnvolle Ergänzung zur 50 %-Responder-Rate wird die Änderung der Anfallsfrequenz gesehen (siehe Abschnitt 2.3).

Der Endpunkt Anfallsfrequenz liegt für alle vom pU in den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid eingeschlossenen Studien vor. Die Anfallsfrequenz ist in allen Studien operationalisiert als Anzahl Ereignisse pro Zeitraum. Im Rahmen der statistischen Analyse wird die Anfallsfrequenz zunächst einer logarithmischen Transformation unterzogen und dann mit Hilfe einer ANCOVA adjustiert nach Baseline-Wert und weiteren relevanten Faktoren ausgewertet. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die berichteten Analysen der Anfallsfrequenz in den Studien basieren auf teilweise unterschiedlich langen Zeiträumen (Studie N01254: 7 Tage, Studien EP0008, SP667, SP754, SP755: 28 Tage). Für eine gemeinsame Analyse der Studien im Rahmen eines direkten oder indirekten Vergleichs sind Auswertungen bzgl. eines einheitlichen Zeitraums in allen Studien erforderlich. Da der pU auch über die Daten der Lacosamid-Studien verfügt, wäre eine solche Auswertung möglich gewesen. Das Gleiche gilt für den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin. Hier lag der Endpunkt Anfallsfrequenz in der oben beschriebenen Operationalisierung für 4 der 5 vom pU eingeschlossenen Studien vor.

In der Kategorie Mortalität legt der pU keine Daten vor. Er begründet dies damit, dass in den Studien kaum Todesfälle zu verzeichnen waren. Darüber hinaus seien sämtliche Todesfälle in den SUE abgebildet, deren Rate verglichen mit der Mortalitätsrate sinnvoll ausgewertet werden kann. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Die Mortalitätsrate ist nicht unmittelbar aus der Gesamtrate der SUE ablesbar. Auch wenn hinsichtlich der Mortalität kein Unterschied zwischen den Wirkstoffen bestehen sollte, ist eine Darstellung der Daten im Sinne der Vollständigkeit notwendig.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (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 Überprüfung 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 RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategie in MEDLINE weist mehrere Verknüpfungsfehler auf. Beispielsweise in Suchzeile 26 verknüpft der pU fälschlicherweise den Indikationsblock (Suchzeile 11) mit dem Interventionsblock durch eine ODER-Verknüpfung (Anhang 4-A1, MEDLINE, Tabelle 4-237). Die Trefferzahlen erscheinen nur plausibel, wenn in Suchzeile 26 nur die Interventionen (ohne Suchzeile 11) mit einer ODER-Verknüpfung verbunden werden und legen nahe, dass die Suche nicht in der dargestellten Form ausgeführt wurde. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in

Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU zu Lacosamid ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Recherchen zu Lacosamid und zu Eslicarbazepin durchgeführt.

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

Die Recherche zu Lacosamid hingegen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategie in Embase weist mehrere Verknüpfungsfehler auf. Beispielsweise in Suchzeile 31 verknüpft der pU fälschlicherweise die Suchblöcke mit der falschen Suchzeile des Suchblocks für den Studienfilter (Anhang 4-A2, Embase, Tabelle 4-239). Die Trefferzahlen erscheinen nur plausibel, wenn in Suchzeile 31 Indikations- und Interventionsblöcke (Suchzeile 26) mit dem Studienfilter (Suchzeile 30) durch eine AND-Verknüpfung verbunden werden und legen nahe, dass die Suche nicht in der dargestellten Form ausgeführt wurde. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Lacosamid und Eslicarbazepin durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Brivaracetam findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Eslicarbazepin ist geeignet die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Informationsbeschaffung zu Lacosamid hingegen ist aufgrund der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Lacosamid durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Eine Überprüfung des Studienpools zu Eslicarbazepin wurde nicht durchgeführt, da dieser indirekte Vergleich bereits aufgrund eines ungleichen Brückenkomparators ungeeignet ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekter Vergleich

Mangels direkt vergleichender Studien hat der pU 3 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vorgelegt:

- Brivaracetam vs. Lacosamid
- Brivaracetam vs. Eslicarbazepin
- Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse der Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin)

In allen Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie. Als Brückenkomparator dient daher für alle 3 indirekten Vergleiche die Basistherapie + Placebo.

Brivaracetam

Auf der Seite von Brivaracetam schließt der pU 6 RCT ein (N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358). Von den vom pU eingeschlossenen 6 Studien ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich. Die übrigen 5 Studien sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da wenigstens einer der folgenden Ausschlussgründe gegeben ist:

- Die Brivaracetam-Dosis wurde nicht wie in der Fachinformation vorgesehen individuell, je nach Ansprechen und Verträglichkeit, titriert [18].
- Zu kurze Studiendauer. Die Erhaltungs-/Behandlungsphase der Studie betrug weniger als 12 Wochen.

Eine ausführliche Begründung, weshalb die Studien als nicht relevant angesehen werden, befindet sich in Abschnitt 2.3.

Dosiseffekt

Der pU legt in seinem Dossier eine Analyse vor, um zu überprüfen, ob die eingesetzte Dosis von Brivaracetam einen Effektmодifikator darstellt. Der Dosiseffekt wurde dabei in einem generalisierten linearen Modell untersucht. Diese Analyse ist zwar prinzipiell methodisch geeignet, basiert jedoch zum einen auf einem Studienpool, der auch die beiden Studien mit zu kurzer Studiendauer – N01114 und N01193 – einschließt. Zum anderen ist der Studienpool vergleichsweise klein. Einzelne Dosierungen sind nur mit einer Studie besetzt, sodass die Analyse eine geringe Power zur Aufdeckung von Dosisunterschieden hat. Schließlich hat der pU die Analyse nicht für alle interessierenden Endpunkte durchgeführt, insbesondere fehlen Analysen zur Anfallsfrequenz und zu UE zum Komplex psychiatrischer Ereignisse.

Lacosamid

Auf der Seite von Lacosamid schließt der pU 4 RCT ein (EP0008, SP667, SP754 und SP755). In diesen Studien wurden neben Placebo verschiedene Dosierungen von Lacosamid eingesetzt. Die jeweils angestrebte und vorab festgelegte maximale Dosis wurde durch eine Dosisescalation während einer Titrationsphase erreicht. Die Dosis konnte einmalig verringert werden, wenn die Patienten die Dosis nicht vertrugen. Zulassungskonform sind dabei maximale Dosierungen von 200 mg/Tag bzw. 400 mg/Tag [22]. Die Behandlungsarme mit diesen Dosierungen schließt der pU in seine indirekten Vergleiche ein. Dem Vorgehen des pU wird nur zum Teil gefolgt. Bei den Behandlungsarmen mit 200 mg Lacosamid/Tag kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Wirkstoff für einen Teil der Patienten zu gering dosiert war. Bei den Behandlungsarmen mit 400 mg Lacosamid/Tag hingegen wurde die gemäß Fachinformation maximal zulässige Dosis von Lacosamid eingesetzt, daher ist eine zu geringe Dosierung nicht möglich. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosis verringert werden. Die Anwendung von Lacosamid entspricht damit der Fachinformation. Für die Nutzenbewertung relevant sind daher lediglich die Behandlungsarme mit 400 mg Lacosamid/Tag.

Eslicarbazepin

Auf der Seite von Eslicarbazepin schließt der pU 5 RCT (BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304). Aus diesen Studien betrachtet der pU neben dem Placebo-Arm die Behandlungsarme, in denen eine zulassungskonforme Dosierung von Eslicarbazepin eingesetzt wurde (400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag) [21]. Relevant für die Nutzenbewertung sind jedoch nur Studienarme, in denen Patienten bei einer Anfangsdosis von 400 mg und nach einer Titrationsphase von 1 bis 2 Wochen 800 mg oder 1200 mg über mindestens 12 Wochen erhielten.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Es liegen keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen zu Studienergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert. Eine ausführliche Begründung weshalb keine geeigneten Daten vorliegen befindet sich in Abschnitt 2.3.

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

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen.

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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die vorgelegten Daten sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird daher nicht kommentiert.

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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Brivaracetam basiert auf 3 indirekten Vergleichen mit insgesamt 6 Studien mit Brivaracetam, 4 Studien mit Lacosamid und 5 Studien mit Eslicarbazepin (siehe Abschnitt 2.3). Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser indirekten Vergleiche gegen Lacosamid, Eslicarbazepin sowie den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam ab.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da für die Beantwortung der Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

Zur Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU ist anzumerken, dass diese allein auf Vorteilen bei Endpunkten zum Schaden basiert. Die Auswertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen ist jedoch nicht vollständig, da der pU keine Auswertung spezifischer UE auf der Ebene der SOC vorgelegt hat.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der indirekten Vergleiche damit, dass keine direkt vergleichenden Studien mit Brivaracetam durchgeführt wurden. Der Argumentation des pU wird gefolgt. Die indirekten Vergleiche gegenüber Lacosamid und Eslicarbazepin sind jedoch aus den in Abschnitt 2.3 genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten.

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

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [18]. Demnach wird Brivaracetam angewendet als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2012 gibt der pU den Anteil der mindestens 16 Jahre alten Bevölkerung an.

Danach berechnet er den Anteil der Patienten mit Epilepsie als Spanne auf Basis von 2 Quellen: In der Befragungsstudie mit ambulant tätigen Neurologen sowie mit haus- und kinderärztlicher Praxen von Pfäfflin und May (2000) für Deutschland ergibt sich eine mittlere Prävalenz der behandelten Epilepsie von 4,7 pro 1000 Personen [23] als untere Grenze einer Spanne. Ein aktuelleres Review samt Meta-Analyse von Ngugi et al. (2010) für Industrie- und Entwicklungsländer ergab einen ähnlichen Prävalenzschätzer (4,9 pro 1000 Personen [24]). Dieses Review schließt der pU aufgrund der hohen Heterogenität der eingeschlossenen Studien in der Übersichtsarbeit nicht in seine Berechnung ein. Die obere Grenze der Prävalenzspanne ergibt sich aus einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse des Health Risk Institute (HRI) einer Stichprobe von rund 4 Mio. GKV-Versicherten [25]. Eingeschlossen wurden nach Aussage des pU Patienten mit mindestens 2 gesicherten Epilepsiediagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen innerhalb eines Jahres im ambulanten Bereich oder mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose ‚Epilepsie‘. Für das Jahr 2013 ergab sich eine Prävalenz von 10,9 pro 1000 Personen in der Bevölkerungsgruppe im Alter von 16 Jahren und älter.

Ausgehend von den Patienten mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU den Anteil an Patienten, die von einer fokalen Epilepsie betroffen sind, anhand zweier Studien: Das Review von Forsgren et al. (2005) [26] betrachtet europäische Studien publiziert in den Jahren 1970

bis 2003 ohne Berücksichtigung von Deutschland. Die französische Studie von Picot et al. (2008) [27] basiert auf Daten aus dem Jahr 1995. Bei rund 60 % der Patienten kann danach ein fokaler Ursprung angenommen werden.

In einem weiteren Schritt reduziert der pU die Gruppe der Patienten mit einer fokalen Epilepsie auf die Patienten, die mit ihrem ersten oder zweiten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind (37,7 % der Patienten). Hierzu zieht der pU Angaben aus der schottischen Studie von Brodie et al. (2012) heran, in der neu diagnostizierte Patienten mit Epilepsie in Schottland über die Jahre 1982 bis 2006 beobachtet wurden (mit Follow-up bis ins Jahr 2008) [28].

Der pU geht bei einem Anteil von 86,76 % gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland davon aus, dass die GKV-Zielpopulation bei 63 710 bis 147 752 Patienten mit anhaltend aktiven fokalen Epilepsien im Alter von 16 Jahren und älter liegt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zu den Patienten im Indikationsgebiet sind insgesamt verständlich und nachvollziehbar dargestellt. Die allgemein unzureichende Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Der pU legt seinen Berechnungen Angaben des statistischen Bundesamtes zur Größe der Bevölkerung Deutschlands aus dem Jahre 2012 zugrunde, obwohl für das Jahr 2014 aktuellere Angaben verfügbar sind [29].

Für die geschätzte Prävalenz der behandelten Patienten mit Epilepsie in Deutschland zeigt sich in der vom pU beauftragten Routinedatenanalyse [25] ein deutlich höherer Wert als in der Analyse von Pfäfflin und May [23], in der Daten aus dem Jahr 1995 ausgewertet wurden (10,9/1000 versus 4,7/1000). Die Routinedatenanalyse bezieht sich auf einen aktuelleren Datenstand (stationäre und ambulante Epilepsie-Diagnosen aus dem Jahr 2013) und es wird zur Berechnung der Prävalenz ein Vorgehen gewählt, das den Einfluss möglicher Fehlcodierungen begrenzt. Entgegen der Aussage des pU wurden hierbei allerdings nicht Patienten mit mindestens 2 gesicherten Epilepsiediagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen innerhalb eines Jahres eingeschlossen, sondern mithilfe des M2Q-Kriteriums (mindestens 2 Quartale). Die Ursachen für den deutlich höheren Wert können sowohl in einer gestiegenen Prävalenz in der Bevölkerung liegen, als auch auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten und / oder größere ärztliche Aufmerksamkeit zurückgehen, wie sie auch der pU diskutiert. Insgesamt ist die Annahme der hier ermittelten Prävalenz als Obergrenze nachvollziehbar.

Der Berechnungsschritt des pU, in dem der Anteil an Patienten bestimmt wird, die mit dem ersten oder zweiten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, ist kritisch zu sehen, da die GKV-Zielpopulation entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage für alle Patienten zu bewerten ist, die für eine Behandlung mit Brivaracetam im

Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommen und die Fachinformation nicht vorgibt, wie viele Antiepileptika zuvor gegeben werden müssen [18]. Die Möglichkeit einer Zusatztherapie nach einer ersten Monotherapie bei Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte, findet sich auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter [30]. Laut der Studie von Brodie et al. [28] kommen aufgrund der Formulierung der Fachinformation eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten für eine Behandlung mit Brivaracetam infrage.

In Anbetracht dieser Einschätzungen ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit zwischen 86 148 und 199 789 Patienten liegt (Angabe des pU für die Patienten im Indikationsgebiet: 63 710 bis 147 752 Patienten).

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU stellt auf Basis der Ergebnisse der Routinedatenanalyse eine stetige geringe Zunahme der Prävalenz bis zum Jahr 2020 dar. Diese Extrapolation bewertet er aber als mit Unsicherheit behaftet, da eine sensiblere Diagnosestellung und / oder größere ärztliche Aufmerksamkeit die Gründe für die beobachtete Prävalenzsteigerung in den Routinedaten gewesen sein könnten [31]. Insgesamt erwartet der pU deshalb in den nächsten Jahren keine wesentliche Änderung der Prävalenz für Epilepsie in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [18,21,22,32-39].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [18,22,32-39].

Bei Eslicarbazepin legt der pU seinen Berechnungen mit 400 mg pro Gabe nur die anfängliche Dosierung als Minimum einer Verbrauchsspanne zugrunde. Die Fachinformation sieht aber eine Erhaltungsdosis von 800 mg pro Gabe als Minimum vor [21].

3.2.3 Kosten

Da sich im Dossier kein Datum der Abfrage der Lauer-Taxe fand, wurde der Datenstand vom 01.02.2016 angenommen. Brivaracetam ist mit Stand vom 15.02.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat und Valproinsäure geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2016 wieder.

Bei Oxcarbazepin wählt der pU fälschlicherweise ein Importpräparat, wodurch sich niedrigere Kosten ergeben. Bei Pregabalin ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar.

Bei Oxcarbazepin, Pregabalin und Zonisamid zieht der pU einen zu hohen Herstellerrabatt für Arzneimittel ab, die der Festbetragsregelung unterliegen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [18,21,22,32-39].

Nach Angaben des pU fallen für Brivaracetam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat und Zonisamid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Bei der Therapie mit Eslicarbazepin berücksichtigt der pU die Kontrolle der Natriumwerte zur Kontrolle einer Hyponatriämie bei routinemäßigen Laboruntersuchungen laut Fachinformation [21].

Für Valproinsäure berechnet der pU Zusatzkosten über ein Jahr von insgesamt 111,35 €. Diese Angabe ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Brivaracetam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid sind plausibel bzw. liegen trotz Unschärfen in der Kostenberechnung in einer plausiblen Größenordnung. Der pU lässt Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika sowie den Zulassungsstatus nur als Mono- oder Zusatztherapie außer Acht.

Bei Eslicarbazepin ergeben sich aufgrund der höheren Mindestdosierung in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation Kosten zwischen 2343,38 bis 3515,07 € (Angaben des pU: 1172,69 bis 3516,07 €).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten sowie die eigenen Berechnungen findet sich in Tabelle 12.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von deutlich unter 10 000 behandelten Patienten in den ersten 12 Monaten nach Zulassung des Präparats in Deutschland aus, da erfahrungsgemäß zunächst die Präparate verordnet werden, für die schon längere Zeit eine Marktzulassung besteht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Prävalenzraten sind mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung für Deutschland.

Die GKV-Zielpopulation ist entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage für alle Patienten zu bewerten, die für eine Behandlung mit Brivaracetam im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommen. Da die Fachinformation [18] nicht vorgibt, wie viele Antiepileptika zuvor gegeben werden müssen, kommen grundsätzlich mehr Patienten als vom pU angegeben für eine Behandlung mit Brivaracetam infrage.

Bei den Kosten lässt der pU Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika sowie den Zulassungsstatus nur als Mono- oder Zusatztherapie außer Acht. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die einzelnen Präparate sind aber mit Ausnahme von Eslicarbazepin nachvollziehbar und plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Brivaracetam	Epilepsiepatienten ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (als Zusatztherapie)	63 710 bis 147 752	Auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers und unter Berücksichtigung der unsicheren Datenlage ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit zwischen 86 148 und 199 789 ^b Patienten im Indikationsgebiet liegt.
a: Angaben des pU b: Eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dossiers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Brivaracetam	Epilepsiepatienten ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (als Zusatztherapie)	2646,86	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Eslicarbazepin		1172,69–3516,07	Die untere Grenze der Kostenspanne stellt eine Unterschätzung dar, da die anfängliche Dosierung zugrunde gelegt wurde. Auf Basis der Angaben in der Fachinformation [21] ergeben sich in der Erhaltungstherapie Arzneimittelkosten von 2343,38 bis 3515,07 € ^b pro Jahr und Patient.
Gabapentin		370,42–1463,70	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Lacosamid		1834,17–3014,38	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Lamotrigin		108,29–421,82	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Levetiracetam		238,32–696,47	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Oxcarbazepin		305,21–1129,75	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Pregabalin		428,91–899,83	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Topiramate		491,60–895,86	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Valproinsäure		258,65–498,19	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Zonisamid		1655,06–2758,43	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU b: Eigene Berechnungen 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 weitere Anpassung präsentiert.

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

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

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

Für die gesamte Anwendung, auf die sich das Dossier bezieht, sind insbesondere folgende, in der Fachinformation behandelten 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 Vorsichtsgründen sollte Brivaracetam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klinisch erforderlich (z.B. wenn der Nutzen für die Mutter eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus übersteigt).

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 (Stand: Januar 2016).“

5 Literatur

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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, Von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013; 54(1): 89-97.
4. French JA, Costantini C, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75(6): 519-525.
5. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 47-56.
6. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 57-66.
7. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 38-46.
8. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015; 56(12): 1890-1898.
9. UCB Pharma. A trial to evaluate the efficacy and safety of adjunctive therapy with lacosamide in adults with partial-onset seizures: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2015 [Zugriff: 17.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710657>.
10. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1308-1317.
11. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51(6): 958-967.

12. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50(3): 443-453.
13. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48(3): 497-504.
14. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, Group BIAIS. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50(3): 454-463.
15. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89(2-3): 278-285.
16. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009; 120(5): 281-287.
17. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2015; 56(2): 244-253.
18. UCB. Briviact Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 12.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. European Medicines Agency. Briviact: European public assessment report [online]. 19.11.2015 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003898/WC500200208.pdf.
20. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders [online]. 22.07.2010 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.
21. Bial. Zebinix 800 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 12.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. UCB. Vimpat 50 mg/100 mg/ 150 mg/200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 12.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Pfäfflin M, May T. Wie viele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81.

24. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51(5): 883-890.
25. HGC GesundheitsConsult. Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten: eine Analyse für UCB Pharma GmbH; Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2015.
26. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.
27. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1230-1238.
28. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.
29. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2014), Altersjahre (unter 1 Jahr - 85 Jahre und mehr) [online]. In: Genesis-Online. [Zugriff: 29.02.2016]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>.
30. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 [online]. 25.05.2013 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf.
31. Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.
32. Sanofi. Ergenyl chrono 300 mg/500 mg: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. UCB. Keppra 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
34. GlaxoSmithKline. Lamictal: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Pfizer. Lyrica Hartkapseln: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Pfizer. Neurontin 100/300/400 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
37. Janssen. Topamax 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

38. Novartis Pharma. Trileptal Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

39. Eisai. Zonegran 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bergmann, Arnfin	nein	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

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 für Vorträge, 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 und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?