



(20506/20510) BRIVIACT, UCB-Pharma SA

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2017

1 Zulassung Swissmedic

BRIVIACT wurde von Swissmedic per 6. Oktober 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Briviacet ist als Zusatztherapie bei der Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten indiziert.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: N01358 – Klein P 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* 56.12 (2015): 1890-1898.

Die Patienten (n=768) wurden 1:1:1 zu einer Behandlung mit BRV 100 mg/d, BRV 200 mg/d oder Placebo randomisiert.

Der erste Co-primären Endpunkt war der Rückgang der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Placebo innerhalb von 28 Tagen innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase. Es konnte ein prozentualer Rückgang um 22.8% (100 mg/d) bzw. 23.2% (200 mg/d) festgestellt werden. Die Unterschiede zu Placebo waren statistisch signifikant. Der zweite Co-primären Endpunkt war der Anteil an Patienten, die ein mindestens 50%iges Ansprechen zeigte. Unter einer Placebo-Behandlung erreichten diesen Endpunkt 21.6%, unter BRV 100 mg/d 38.9% (OR 2.39; 95% CI 1.6-3.6; p<0.001) und unter BRV 200 mg/d 37.8% (OR 2.19; 95% CI 1.5-3.3; p<0.001) der Patienten.

Studie 2: N01252 – Ryvlin P et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55.1 (2014): 47-56.

Die Patienten (n=399) wurden 1:1:1:1 zu einer Behandlung mit BRV 20 mg/d, 50 mg/d, 100 mg/d oder Placebo randomisiert.

Die Studie ergab in der mit BRV 50 mg/d behandelten Gruppe einen Rückgang der Häufigkeit der fokalen Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase um 6.5% im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0.261). Aufgrund der vordefinierten sequentiellen Teststrategie (Reihenfolge der Prüfung: 50 mg/d, dann 100 mg/d, dann 20 mg/d) hat die Studie ihren primären Endpunkt nicht erreicht. Der Rückgang fokaler Anfälle versus Placebo betrug für BRV 20 mg/d 6.8% (p=0.239) bzw. 11.7% für BRV 100 mg/d (p=0.037).

Studie 3: N01253 – Biton V et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55.1 (2014): 57-66.

Die Patienten (n=400) wurden 1:1:1:1 zu einer Behandlung mit BRV 5 mg/d, 20 mg/d, 50 mg/d oder Placebo randomisiert.

Es wurde im primären Endpunkt die Reduktion der Häufigkeit der fokalen Anfälle pro Woche während der 12-wöchigen Behandlungsphase untersucht. Die Testung versus Placebo erfolgte sequentiell (50 mg/d, 20 mg/d, 5 mg/d). Die prozentuale Reduktion versus Placebo betrug 12.8% ($p=0.025$) für BRV 50 mg/d, 4.1% ($p=0.492$) für BRV 20 mg/d und -0.9% ($p=0.885$) für BRV 5 mg/d. Es wurde somit nur mit der Dosis 50 mg/d ein statistisch signifikanter Unterschied versus Placebo erreicht.

Studie 4: N01254 – An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: Evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.

Die Studie umfasste eine Einschlussphase von 4 Wochen und eine Behandlungsphase von 16 Wochen, bestehend aus einer 8-wöchigen Dosisfindung und einer 8-wöchigen Erhaltungsphase. Die Patienten wurden am Ende der Einschlussphase per Randomisierung ($n=480$) im Verhältnis 3:1 BRV in variabler Dosierung (Anfangsdosis 20 mg/d) oder Placebo zugeteilt.

Die Verträglichkeit wurde im Dosisbereich 20 mg/d bis 150 mg/d untersucht. Die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in der BRV-Gruppe (66.6%) und in der Placebo-Gruppe (66.1%) vergleichbar. Schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter Placebo bei 2.5% auf und unter BRV bei 2.8% (1.7 – 6.7%).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation waren die am häufigsten berichteten UAW ($>10\%$) Somnolenz (14.3%) und Schwindel (11.0%). Die Intensität war in der Regel leicht bis mässig. Die Abbruchrate aufgrund von UAW lag bei 6.0%, 7.4% bzw. 6.8% bei Patienten die mit 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg täglich behandelt wurden (Placebo 3.5%).

Bei 0.5% der Brivaracetam-Patienten und bei 0% der Placebo-Patienten wurde über eine Neutropenie berichtet. Keiner der Neutropenie-Fälle war schwer, führte zu einem Behandlungsabbruch oder zu Infektionen. Es berichteten mehr Patienten in den Placebo-Armen von suizidalen Gedanken (0.7%) als in den Brivaracetam-Armen (0.3%). Insgesamt erwies sich Brivaracetam in den klinischen Studien unabhängig von der Dosis als relativ gut verträglich in der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle. Der Grossteil, der im Rahmen dieser Studien beobachteten treatment emergent adverse events (TEAE) war von geringem bis mittlerem Schweregrad. Die Inzidenz von hochgradigen TEAE, schwerwiegenden TEAE sowie zum Behandlungsende führenden TEAE war niedrig und zwischen den verschiedenen Dosierungen vergleichbar.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Gemäss Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg/d oder aufgrund der benötigten Anfallsreduktion und unter Berücksichtigung möglicher unerwünschter Wirkungen 100 mg/d. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis auf bis zu 200 mg/d erhöht werden. Ein Absetzen der Behandlung erfolgt ausschleichend in wöchentlichen 50 mg-Schritten. Nach 50 mg/d über eine Woche sollte eine weitere Woche mit 20 mg/d folgen, ehe gänzlich sistiert wird. Die Tagesdosis wird zu gleichen Teilen einmal morgens und einmal abends verabreicht. Brivaracetam kann anfänglich intravenös oder peroral verabreicht werden. Die Injektionslösung ist eine Alternative für Patienten, bei denen die orale Gabe nicht möglich ist.

Die Dosisstärken 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg werden in der Packungsgrösse 56 Filmtabletten und die Dosisstärke 10 mg, welche zum Ausschleichen gebraucht wird, in der Packungsgrösse 14 Filmtabletten angemeldet. Die Lösung zum Einnehmen 10 mg/ml hat ein Volumen von 300 ml und ist mit einer 10 ml-Applikationsspritze versehen. Die Lösung ist nach Anbruch 5 Monate haltbar.

Medizinischer Bedarf

Bei rund 30% der Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen wird gegenwärtig keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht, trotz des verfügbaren therapeutischen Instrumentariums zur Behandlung der Epilepsie. Es sind neue Behandlungsoptionen erforderlich, um die individuellen Gegebenheiten bezüglich Ansprechen und Verträglichkeit bei Epilepsie-Patienten abzudecken.

BRIVIACT bietet eine zusätzliche Therapieoption zur Behandlung fokaler epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung:
Als Zusatztherapie bei der Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit VIMPAT und FYCOMPA auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
14 Filmtabletten, 10 mg	Fr. 42.36	Fr. 65.05
56 Filmtabletten, 25 mg	Fr. 164.31	Fr. 205.05
56 Filmtabletten, 50 mg	Fr. 164.31	Fr. 205.05
56 Filmtabletten, 75 mg	Fr. 164.31	Fr. 205.05
56 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 164.31	Fr. 205.05
300 ml Lösung, 10 mg/ml	Fr. 194.69	Fr. 239.90