



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Retigabin

Vom 3. Mai 2012

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Verfahrensablauf	8
4. Beschluss	10
5. Anhang	15
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	15
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen	19
2. Bewertungsentscheidung.....	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2 Nutzenbewertung.....	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	29
5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)	29
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V.	95
5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH	106
5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	117
5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Geert Mayer, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa 125	
5.5 Stellungnahme der UCB Pharma	130
5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	133

D. Anlagen	142
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	142
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	164

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 15. Mai 2011 wurde das Arzneimittel Trobalt[®] mit dem Wirkstoff Retigabin erstmalig in Verkehr gebracht und in die Lauersteuer aufgenommen. Für den Wirkstoff Retigabin wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum 14. November 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung am 20. März 2012 durchgeführt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin gemäß Fachinformation:

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Weitere für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassene Wirkstoffe:

Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

1. Lamotrigin, bzw. Topiramamat sind für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen. Zulassungen in der Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle bei Erwachsenen

bestehen auch für andere Antiepileptika (Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid).

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA zu antiepileptischen Wirkstoffen liegen nicht vor.
4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).
5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1-4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.

Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Evidenz der für die Zusatztherapie zugelassenen Arzneimittel sowie des Aspektes, dass keine der relevanten Leitlinien weder eine eindeutige wirkstoffbezogene Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie ausspricht, noch die Zusatztherapie in eine klare Rangfolge bezüglich (des Zeitpunktes) des therapeutischen Einsatzes der in Frage kommenden Wirkstoffe gliedert, stehen mehrere Alternativen zur Auswahl, weshalb „die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“ ist.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Retigabin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Retigabin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Retigabin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.

Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den

Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5.Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen indirekten Vergleich gegen Lacosamid ausgerichtet.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer den in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs.1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 9 Abs.2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Retigabin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten. Diese Aufbereitung erfolgt auch nicht im anschließenden Stellungnahme- und Anhörungsverfahren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Möglichkeit einer Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht in Anspruch genommen.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet. Aus der Zulassung selbst ergibt sich nicht zwingend, dass Retigabin ausschließlich für refraktäre Patienten, d.h. Patienten, welche trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika in Mono-oder Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden, in Betracht kommt; allein aus dem Begriff Zusatztherapie läßt sich eine solche Einschränkung nicht ableiten. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist vielmehr so allgemein gefaßt, dass es die Anwendung von Retigabin weder auf therapierefraktäre Patienten beschränkt noch diese Patientengruppe eindeutig von einer Behandlung mit dem Arzneimittel ausschließt. Darüber hinaus läßt sich nicht feststellen, dass in medizinischer Wissenschaft und Praxis ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass Lacosamid in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Retigabin als zweckmäßige Vergleichstherapie i.S.d. Kriterien des 5.Kap.§ 6 VerfO anzusehen ist.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17

Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5. Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.4 Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Lamotrigin sowie Topiramat jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen

Tagesdosen (Erhaltungsdosis) als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Berechnung wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

3. Verfahrensablauf

Der G-BA hat mit Schreiben vom 27. April 2011 den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Trobalt[®], ein vollständiges Dossier einzureichen. Der Wirkstoff Retigabin wurde am 15. Mai 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 16. Mai 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 10. Mai 2011 eingereichten Dossiers fand am 3. August 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 14. November 2011 vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Retigabin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2012 übermittelt, am 15. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen lief bis zum 7. März 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 20. März 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 03. Mai 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	02. August 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers für das Beratungsgespräch nach § 10 AM-NutzenV
AG § 35a	13. März 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beratung über das weitere Vorgehen
AG § 35a	27. März 2012 17. April 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Vorbereitung einer Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	03. Mai 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin

Vom 3. Mai 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. April 2012 (BAnz. AT 16.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Retigabin wie folgt ergänzt:

Retigabin

Beschluss vom: 03. Mai 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:

- Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber

Anzahl: ca. 85 000 – 175 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten¹

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Retigabin	kontinuierlich, 3 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin/ Topiram	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365

¹ in der Zusatztherapie

² in der Erhaltungsphase

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Retigabin ²	200 - 400	168	1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lamotrigin ³ /	100 - 200	200/	365 - 730
Topiram ⁴	100 - 200	200	730

¹ jeweils größte Packung

² die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 600-1200 mg/Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 3 gleichen Einzeldosen ausgegangen

³ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 100-400 mg/Tag, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen

⁴ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 200-400 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Retigabin	346,10 - 565,58 €	301,58 - 493,28 € [2,05 € ² ; 42,47 - 70,25 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin ⁴ /	64,93 - 125,99/	58,57 - 114,81 € [2,05 € ² ; 4,37 - 9,13 € ³]
Topiram ⁴	154,99 - 272,87	141,51 - 250,07 € [2,05 € ² ; 11,43 - 20,75 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag

Stand Lauer-Tabax: 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
zu bewertendes Arzneimittel	
Retigabin	1965,66 - 3215,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Lamotrigin/ Topiramate	106,89 - 419,04 € 516,51 - 912,75 €

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Mai 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Retigabin**

Vom 3. Mai 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2012 (BAnz AT 16.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Retigabin wie folgt ergänzt:

Retigabin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramate als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramate in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Anzahl: ca. 85 000 – 175 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die PDF-Daten der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infopage.



4. Therapiekosten¹

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Retigabin	kontinuierlich, 3 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin/ ³	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Topiramate ⁴	kontinuierlich, 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365

¹ in der Zusatztherapie

² in der Erhaltungsphase

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Retigabin ²	200 – 400	168	1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lamotrigin ³ / ⁴	100 – 200	200/	365 – 730
Topiramate ⁴	100 – 200	200	730

¹ jeweils größte Packung

² die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 600 – 1200 mg/Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 3 gleichen Einzeldosen ausgegangen

³ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 100 – 400 mg/Tag, aufgeteilt in 1 – 2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen

⁴ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 200 – 400 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Retigabin	346,10 – 565,58 €	301,58 – 493,28 € [2,05 € ² ; 42,47 – 70,25 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin ⁴ / ⁴	64,93 – 125,99/	58,57 – 114,81 € [2,05 € ² ; 4,37 – 9,13 € ³]
Topiramate ⁴	154,99 – 272,87	141,51 – 250,07 € [2,05 € ² ; 11,43 – 20,75 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2012



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
zu bewertendes Arzneimittel	
Retigabin	1 965,66 – 3 215,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Lamotrigin/	106,89 – 419,04 €/
Topiramate	516,51 – 912,75 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Mai 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Retigabin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin (Trobalt^M) gemäß Fachinformation:

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Weitere für die Behandlung fokaler Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie (Zusatztherapie) zugelassene Wirkstoffe:

Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatin, Zonisamid

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Lamotrigin, bzw. Topiramamat sind für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen. Zulassungen in der Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle bei Erwachsenen bestehen auch für andere Antiepileptika (Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid).
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA zu antiepileptischen Wirkstoffen liegen nicht vor.
4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1) genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).
5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1-4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.

Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Evidenz der für die Zusatztherapie zugelassenen Arzneimittel sowie des Aspektes, dass keine der relevanten Leitlinien weder eine eindeutige wirkstoffbezogene Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie ausspricht, noch die Zusatztherapie in eine klare Rangfolge bezüglich (des Zeitpunktes) des therapeutischen Einsatzes der in Frage kommenden Wirkstoffe gliedert, stehen mehrere Alternativen zur Auswahl, weshalb „die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“ ist.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. Topiramamat:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Retigabin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Retigabin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.

Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5.Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen indirekten Vergleich gegen Lacosamid ausgerichtet.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer den in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs.1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 9 Abs.2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Retigabin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten. Diese Aufbereitung erfolgt auch nicht im anschließenden Stellungnahme- und Anhörungsverfahren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Möglichkeit einer Beratung nach § 8 AMNutzenV durch den G-BA, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht in Anspruch genommen.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet. Aus der Zulassung selbst ergibt sich nicht zwingend, dass Retigabin ausschließlich für refraktäre Patienten, d.h. Patienten, welche trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika in Mono-oder Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden, in Betracht kommt; allein aus dem Begriff Zusatztherapie läßt sich eine solche Einschränkung nicht ableiten. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist vielmehr so allgemein gefaßt, dass es die Anwendung von Retigabin weder auf therapierefraktäre Patienten beschränkt noch diese Patientengruppe eindeutig von einer Behandlung mit dem Arzneimittel ausschließt. Darüber hinaus läßt sich nicht feststellen, dass in medizinischer Wissenschaft und Praxis ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass Lacosamid in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Retigabin als zweckmäßige Vergleichstherapie i.S.d. Kriterien des 5.Kap.§ 6 VerfO anzusehen ist.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5. Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmen, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 85 000-175 000 Patienten

Bei der Einschätzung der Patientenzahlen wird davon ausgegangen, dass etwa 0,5-1% der Erwachsenen Epilepsiepatienten sind. Etwa 60% der Epilepsiepatienten sind von fokaler Epilepsie betroffen, und von diesen sind ca. 53% trotz einer Therapie mit mindestens einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 85 000-175 000 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4 Therapiekosten

(Stand Lauer Taxe: 15. März 2012)

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Lamotrigin sowie Topiramate jeweils der Festbetrag (der größten im Handel befindlichen Packungsgröße) zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (Erhaltungsdosis) als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Berechnung wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Retigabin - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Retigabin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Retigabin
- **Handelsname:** Trobalt®
- **Therapeutisches Gebiet:** Zusatztherapie fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-05-15-D-008)

- [Modul 1 \(133,9 kB\)](#)
- [Modul 2 \(89,6 kB\)](#)
- [Modul 3 \(709,0 kB\)](#)
- [Modul 4 \(4,2 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(213,7 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2012
- **Mündliche Anhörung:** 20.03.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Retigabin - 2011-05-15-D-008*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/>

15.02.2012

- [Anlage III Word \(135,0 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Retigabin - 2011-05-15-D-008* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 20.03.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.03.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 15.02.12 [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss
nach § 91 SGB V



Mündliche Anhörung am 20.03.2012 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Retigabin**

Stand: 13.03.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Deutsche Gesellschaft für Epilepsie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.	07.03.2012
Eisai GmbH	07.03.2012
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG	07.03.2012
Novartis Pharma GmbH	07.03.2012
Prof Dr. Geert Mayer (Hephata Klinik)	06.03.2012
UCB Pharma GmbH	06.03.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	07.03.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Deutsche Gesellschaft für Epilepsie und Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Herr Prof. Dr. Hamer	07.03.2012
	Herr Dr. Mayer	12.03.2012
Eisai GmbH	Frau Dr. Krämer	12.03.2012
	Herr Mehlig	
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG	Herr Prof. Dr. Strohmeyer	13.03.2012
	Herr Prof. Dr. Schön	
	Herr Dr. Banik	
	Herr Dr. Hammerschmidt	
UCB Pharma GmbH	Herr Dr. Noack-Rink	08.03.2012
	Herr Dr. Häck	
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Frau Dabisch	07.03.2012
	Herr Dr. Dintsios	

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

Datum	06.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin (Trobalt®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme untergliedert sich in zwei Teile. Zunächst möchte GlaxoSmithKline (GSK) im Teil 1 darlegen, weshalb es Lacosamid als nach dem Stand der Wissenschaft sinnvollste zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Im zweiten Teil der Stellungnahme geht GSK auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ein und legt hierzu ergänzend weitere Analysen zum Vergleich von Retigabin mit Lamotrigin bzw. Topiramaten vor.</p> <p>Bezüglich der Abweichung des Dossiers von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Nichtinanspruchnahme des Beratungsgesprächs hinsichtlich dieser Vergleichstherapie möchte GSK vorab Folgendes anmerken:</p> <p>Bereits Ende 2010 wurde von GlaxoSmithKline ein Beratungstermin beim G-BA angefragt. Dieser wurde zunächst mit der Begründung der noch nicht vollständig erstellten und verabschiedeten Verfahrensordnung abgelehnt. Ein möglicher Beratungstermin nach Verabschiedung der Verfahrensordnung durch den G-BA wäre erst unmittelbar vor der geplanten Inverkehrbringung gewesen, und war somit zu kurzfristig, zumal GSK davon ausging, dass in einer Vollständigkeitsprüfung nach §10 Abs.1 der AM-NutzenV nicht nur auf einen fehlerhaften Umgang mit der Dossievorlage oder auf spezifische methodische Aspekte, sondern vor allem auf eventuelle Abweichungen bezüglich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie als offensichtlichen Mangel hingewiesen würde. Dies ist nicht geschehen und GSK wurde erst mit der Veröffentlichung der IQWiG Bewertung am</p>	<p>Mit Schreiben vom 27. April 2011 wurde der pharmazeutische Unternehmer durch den G-BA über die Möglichkeit einer Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert; diese wurde vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch abgelehnt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>15.02.2012 über die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Kenntnis gesetzt.</p> <p>Es bleibt also festzustellen, dass GSK aufgrund von bestehenden Unklarheiten des Verfahrens innerhalb der Übergangsphase die Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Anspruch genommen hat. Dies führte dazu, dass der Zusatznutzen von Retigabin gegenüber Lamotrigin bzw. Topiramate nicht im Nutzendossier aufgezeigt wurde.</p>	
<p>Stellungnahme Teil 1:</p> <p>Begründung von Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie bei refraktären, schwierig zu behandelnden Patienten in der späten Therapiesituation der Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie</p> <p>Es werden folgende Aspekte im Detail diskutiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Einschätzung der IQWiG-Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie • GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest • Definition der Population mit Zusatznutzen • Diskussion von sinnvollen Alternativen für die zweckmäßige Vergleichstherapie • Weiterhin bestehender medizinischer Bedarf für neue Antiepileptika für schwer behandelbare Patienten • Zeitpunkt des Einsatzes von Retigabin in der Therapiesequenz • Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz bei Anwendung der 	<p>Ausführungen zu diesen Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Diskussionen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (S. 27 ff.)</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europäischer Vergleich des Einsatzes von Retigabin 	
<p>Allgemeine Einschätzung der IQWiG-Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Nutzenbewertung mehrmals darauf hin, dass GSK von der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie abweiche, aber dies nicht ausreichend begründet. Dies entspricht nicht der Einschätzung von GSK. Kapitel 3.1.2. des vorgelegten Dossiers zu Retigabin beinhaltet nicht nur eine Begründung für die Auswahl von Lacosamid, sondern insbesondere eine detaillierte Darstellung der Gründe für den Ausschluss anderer möglicher zweckmäßiger Vergleichstherapien. GlaxoSmithKline nimmt dagegen zur Kenntnis, dass das IQWiG die Wahl der Vergleichstherapie durch den G-BA anscheinend nicht auf diese Kriterien hin untersucht bzw. keine Begründung gegeben hat. Lediglich der Umfang der zugelassenen Indikation und das Vorhandensein eines Festbetrags als Grundlage für die Wirtschaftlichkeit von Lamotrigin bzw. Topiramat werden als Auswahlkriterium in der Nutzenbewertung genannt (S.8). Diese Kriterien würden aber auch auf andere Antiepileptika wie z.B. Carbamazepin zutreffen. GSK hält somit das Abweichen von der festgelegten Vergleichstherapie für gut begründet.</p> <p>Auch für zukünftige Verfahren wäre es wünschenswert, dass die Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA bereits zur Stellungnahme vorgestellt wird und nicht wie bisher erst im Rahmen der zusammenfassenden Dokumentation des abschließenden Beschlusses zur Nutzenbewertung veröffentlicht wird.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest</p> <p>GSK stellt einen Zusatznutzen – dem Stand der Wissenschaft entsprechend - nur für den Typus des „refraktären“ Patienten fest, so wie er in den Zulassungsstudien sowohl von Lacosamid als auch von Retigabin eingeschlossen wurde. Die refraktären Patienten in den Zulassungsstudien befanden sich in einer späten Therapiesituation, in der andere medikamentöse Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft waren. Der Einsatz in der frühen Add-on-Therapie ist zwar im Rahmen der bestehenden Zulassung möglich, wird aber von GSK nicht angestrebt und somit bezüglich eines etwaigen Zusatznutzens auch nicht im Dossier betrachtet.</p> <p>Der G-BA dagegen legt Lamotrigin (und Topiramate) als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Spektrum aller Patienten mit Zusatztherapie fest. Für die Gruppe der leichter betroffenen Patienten und solche mit früher Add-on-Therapie liegt somit nach Ansicht von GSK kein Widerspruch zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA vor. Jedoch trifft die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA damit auf eine Teilmenge der Zielpopulation (Zulassungsindikation) zu, für die kein Zusatznutzen gezeigt werden sollte, die also außerhalb der von GSK beschriebenen Population mit Zusatznutzen liegt.</p> <p>Gemäß §6, Absatz 1 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V wird als zweckmäßige Vergleichstherapie diejenige Therapie definiert, „deren Nutzen mit dem</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber“ ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramate als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen eines Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V verglichen wird.“</p> <p>Nach Auffassung von GSK ist es also nicht nachvollziehbar, weshalb in Abweichung von der Verfahrensordnung und auch entgegen der Dossierbewertung in anderen Fällen (z.B. für Telaprevir (IQWiG 2012) (S.3), die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht spezifisch für die „Population mit Zusatznutzen“ sondern auf die gesamte Zielpopulation festgelegt wurde. In der Niederschrift zur Vollständigkeitsprüfung (vom 09.08.2011, (G-BA 2011)) wird auf diese Möglichkeit, die „Population mit Zusatznutzen“ enger fassen zu können, ebenfalls explizit hingewiesen.</p>	<p>Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>5) Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p>Begründung für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:</p> <p>1) Lamotrigin, bzw. Topiramamat sind für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen. Zulassungen in der Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle bei Erwachsenen bestehen auch für andere Antiepileptika (Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid).</p> <p>2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>3) Entsprechende Beschlüsse des G-BA zu antiepileptischen Wirkstoffen liegen nicht vor.</p> <p>4) Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1) genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>5) Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1-4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Evidenz der für die Zusatztherapie zugelassenen Arzneimittel sowie des Aspektes, dass keine der relevanten Leitlinien weder eine eindeutige wirkstoffbezogene</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie ausspricht, noch die Zusatztherapie in eine klare Rangfolge bezüglich (des Zeitpunktes) des therapeutischen Einsatzes der in Frage kommenden Wirkstoffe gliedert, stehen mehrere Alternativen zur Auswahl, weshalb „die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“ ist.</p> <p>Aus der Zulassung selbst ergibt sich nicht zwingend, dass Retigabin ausschließlich für refraktäre Patienten, d.h. Patienten, welche trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika in Mono-oder Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden, in Betracht kommt; allein aus dem Begriff Zusatztherapie läßt sich eine solche Einschränkung nicht ableiten. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist vielmehr so allgemein gefaßt, dass es die Anwendung von Retigabin weder auf therapierefraktäre Patienten beschränkt noch für die frühe Zusatztherapie mit dem Arzneimittel ausschließt. Der methodische Ansatz, die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht bezogen auf die Indikation „Zusatztherapie fokaler Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie“ schlechthin, sondern in differenzierender Weise bezüglich eines potentiellen Zeitpunktes des klinischen Einsatzes zu bestimmen, findet somit keine Rechtfertigung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Retigabin. Darüber hinaus läßt sich nicht feststellen, dass in medizinischer Wissenschaft und Praxis ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass Lacosamid in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Retigabin als zweckmäßige Vergleichstherapie i.S.d. Kriterien des 5.Kap.§ 6 VerfO anzusehen ist. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie "Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter" (Stand: 01.10.2008, gültig bis 01.10.2013) werden auf S. 6 und 7 Ausführungen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Therapie der fokalen Epilepsie gemacht. Auf S. 7 heißt es u.a.: <i>„Die Auswahl, welches Medikament nun eingesetzt werden kann, ist auf der Basis der bisher erstellten Leitlinien schwierig (French et al. 2004a, b, c, Beghi et al. 2006, Glauser et al. 2006). Es muss individuell für jeden Patienten eine Entscheidung getroffen werden, da neben der oben erörterten Wirksamkeit weitere Kriterien wie Verträglichkeit, Sicherheit, Preis und spezifische Patientenbedürfnisse (Komedikation, Übergewicht etc.) mit eingehen.“</i> Gleichzeitig werden zehn zur Add-on Therapie zur Verfügung stehende Wirkstoffe als gleichwertig erachtet: <i>„Die Auswahl der Medikamente in der Ersttherapie ist nicht ganz einfach. Prinzipiell gilt Folgendes: Bei fokalen Epilepsien haben alle Medikamente der Gruppe I - mit Ausnahme von Gabapentin - eine vergleichbare Wirksamkeit auf die Anfallskontrolle (für Zonisamid liegen noch keine Monotherapie-Daten in Europa vor) (↑↑) (A).“</i> (S. 7). In Gruppe II stehen Benzodiazepine, die eher zur Akuttherapie geeignet sind, in Gruppe III werden <i>„Antikonvulsiva, die nur (noch) selten eingesetzt werden bzw. speziellen Indikationen vorbehalten sind,“</i> (S. 6) gelistet. Danach sind die wie Retigabin als Add-on zur Verfügung stehenden Antiepileptika grundsätzlich vergleichbar. Die deutsche Leitlinie macht keine Empfehlungen zu einer „Stufentherapie“ wie z.B. bei der Therapie des Asthmas, auch werden keine generalisierbaren Empfehlungen abgegeben, wie die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe in einer „Therapiekaskade“ hintereinander gegeben werden sollten.</p>
<p>Definition der Population mit Zusatznutzen Die Ausführungen von GSK zur Epidemiologie und die Angaben zur</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Argument des Stellungnehmers „GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest“</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Größe der GKV-Zielpopulation bezeichnet das IQWiG als plausibel.</p> <p>Wie in Modul 3 des von GSK eingereichten Dossiers ausführlich dargelegt, wird Retigabin in der klinischen Praxis spät in der Therapiesequenz eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Retigabin wird dagegen nicht in der Monotherapie (hier nicht zugelassen) und abgesehen von möglichen Ausnahmefällen nicht in einer frühen Add-on-Therapie (z.B. nach Versagen nur einer oder zweier Monotherapien) eingesetzt werden, auch wenn für die zuletzt genannte klinische Situation eine Zulassung besteht.</p> <p>Wie in den Abschnitten 3.2.3. (S.33) dargelegt, sind etwa ein Drittel der Patienten mit fokaler Epilepsie in Deutschland (327.798), also 108.173 Patienten als „refraktär“ zu bezeichnen, d.h. sind trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika (in Mono- oder Kombinationstherapie) nicht anfallsfrei geworden.</p> <p>Diese Gruppe ist kleiner als die „Zielpopulation“ von den 173.733 Patienten, die mit einer Kombinationstherapie therapiert werden (hier ist der Einsatz von Retigabin formal zugelassen). Da Retigabin aber erst spät in der Therapiesequenz eingesetzt wird, konstatiert GSK den Zusatznutzen nur bei der kleineren Gruppe von 108.173 Patienten, basierend auf den Daten der drei vorgelegten Zulassungsstudien.</p> <p>Die Patienten, die in Deutschland mit Retigabin behandelt werden, sind wiederum nur eine Teilgruppe dieser Patientengruppe. In Kapitel 3.3.6. (S.55) wird demzufolge auf Basis der realistischen Schätzung des Erreichens eines langfristigen mit Retigabin behandelten maximalen Anteils von 15% der Zielpopulation eine Gesamtzahl von 23.454 Retigabin-Patienten errechnet.</p>	
<p>Diskussion von sinnvollen Alternativen für die zweckmäßige</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass GSK in Modul 3 unter 3.1.2. ausführlich die Wahl von Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet hat (S. 14-17) und auch sämtliche in Frage kommenden Alternativen diskutiert hat (S. 17-21). Insofern trifft die Feststellung auf Seite 8 des Bewertungsberichtes nicht zu, GSK habe mögliche Alternativen nicht berücksichtigt.</p> <p>Daher möchte GSK auf seine Ausführungen zur Vergleichbarkeit mit generisch verfügbaren (und daher meist älteren) Antiepileptika wie Lamotrigin verweisen.</p> <p>GSK hat somit ausführlich begründet, warum Lacosamid die sinnvollste zweckmäßige Vergleichstherapie ist:</p> <p>Zum Einen erfüllt Lacosamid allgemein die formalen Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach §35a SGB V, da der G-BA bislang zu keinem Antiepileptikum den Nutzen untersucht hat, Lacosamid eine Zulassung im Anwendungsgebiet hat, zu den zweckmäßigen Therapiealternativen gehört und nicht wegen Unwirtschaftlichkeit durch eine Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt ist.</p> <p><u>Darüber hinaus</u> sind die wesentlichen medizinischen und methodischen Argumente für Lacosamid als Vergleichstherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retigabin wird wie Lacosamid als Zusatztherapie noch nicht anfallsfreier Patienten nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen, also ähnlich spät erfolgen. Dies gilt nicht für Lamotrigin bzw. Topiramamat. 2. Die Evidenz aus den Zulassungsstudien von Retigabin ist in Design, Population und Zeitraum der Studiendurchführung am besten mit 	<p>GSK wendet die Kriterien für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 AM-NutzenV sowie weiter konkretisierend in § 6 VerfO des G-BA auf Lacosamid an, ohne gleichzeitig die möglichen Alternativen zu berücksichtigen. Diese Kriterien treffen jedoch ebenfalls auf andere Behandlungsalternativen zu.</p> <p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist für den G-BA ein maßgebliches Kriterium für die Wahl als zweckmäßige Vergleichstherapie. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat sind, ebenso wie Retigabin, für die Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle bei Erwachsenen zugelassen. Das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt weder die Anwendung von Retigabin noch von Lacosamid auf therapierefraktäre Patienten, noch schließt es die Anwendung in der frühen Zusatztherapie aus.</p> <p>Die Ähnlichkeit der durchgeführten Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie stellen kein</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derjenigen von Lacosamid vergleichbar. Dies gilt nicht für Lamotrigin bzw. Topiramate.</p> <p>3. Es existiert aus medizinischer und methodischer Sicht keine sinnvollere zweckmäßige Vergleichstherapie, da relevante deutsche Leitlinien keine explizite Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie geben, die die anderen Antiepileptika ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Ältere Generika wie auch Lamotrigin stellen eine Basistherapie oder Vorbehandlung dar. Entsprechend wird Lamotrigin von den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2008) als „bevorzugtes Mittel der ersten Wahl“ und damit für die Monotherapie empfohlen. Diese Leitlinien sprechen gerade keine konkreten Empfehlungen für die Add-on-Therapie aus, so dass hierdurch die Auswahl von Lamotrigin und Topiramate nicht unterstützt wird. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008)b. Neuere Antiepileptika mit Ausnahme von Lacosamid scheiden aus, da diese selten zur Epilepsiebehandlung und in einem Fall primär in anderen Indikationsgebieten eingesetzt werden und die zugrunde liegenden Studien hinsichtlich der Patientenpopulation und Vorbehandlung methodisch nicht vergleichbar sind.c. Die jüngst publizierte NICE-Guideline empfiehlt explizit Lacosamid (nach der normalen „adjunctive therapy“) als „Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care“. Diese Leitlinie belegt daher nicht die Auswahl von Lamotrigin und Topiramate für die späte Zusatztherapie (die ihrerseits für die frühe Monotherapie und die frühe Add-on-Therapie empfohlen werden). (National Institute for Health	<p>Kriterium für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß AM-NutzenV dar.</p> <p>Siehe Ausführungen zum Argument des Stellungnehmers „GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest“</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>and Clinical Excellence (NICE) 2012)</p> <p>Das IQWiG verweist in seinen Ausführungen auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass „statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern, moderne Medikamente ohne Interaktionspotenzial vorgezogen werden“ sollten. Dies stützt aber nicht die Wahl von Lamotrigin als zweckmäßige Vergleichstherapie, da diese Substanz durch seinen Hauptabbauweg der Glucuronidierung einerseits stark mit Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, andererseits stark mit Enzyminhibitoren wie Valproat interagiert. Daraus leiten sich sehr unterschiedliche Dosierungsempfehlungen ab, die in der Fachinformation zu Lamotrigin dargestellt sind (GlaxoSmithKline 2011).</p>	
<p>Weiterhin bestehender medizinischer Bedarf für neue Antiepileptika für schwer behandelbare Patienten</p> <p>Wie in Abschnitt 3.2.2. des Nutzendossiers ausführlich dargestellt, besteht für das Drittel der Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz der verfügbaren Behandlungsoptionen weiterhin keine zufriedenstellende Anfallskontrolle aufweisen, ein therapeutischer Bedarf für neue Antiepileptika (Hitiris et al. 2007;Kwan & Brodie 2000;Mohanraj & Brodie 2006).</p> <p>Da eine große Zahl von Antiepileptika, die bei fokalen Epilepsien eingesetzt werden, überwiegend oder wesentlich Natriumkanal-Blocker sind (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Zonisamid), kann gerade für Patienten mit therapieschwierigen fokalen Epilepsien ein neuer Wirkmechanismus, wie Retigabin als Kalium-Kanal-Öffner ihn bietet, eine therapeutisch wertvolle Alternative sein. Dies wird unterstützt durch das therapeutische Konzept der „Rationalen</p>	<p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Polytherapie“, das von einer günstigen (potenziell synergistischen) Beeinflussung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Einsatz komplementärer Wirkmechanismen ausgeht (als Übersicht siehe (French & Faught 2009)).</p> <p>In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2008) wird angeführt: <i>„Neuere, allerdings kleinere Studien deuten die Möglichkeit an, dass auch bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10–20%ige Chance besteht, Anfallsfreiheit zu erreichen“.</i> (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008)</p> <p>Dieses Zitat wurde von GSK nicht angeführt, um die Vergleichstherapie Lacosamid zu rechtfertigen (die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Originalpublikationen noch nicht zugelassen war), sondern um den therapeutischen Bedarf und die Sinnhaftigkeit fortgesetzter therapeutischer Bemühungen zu verdeutlichen. Allerdings rechtfertigen diese Arbeiten und ihre Würdigung in den aktuellen DGN-Leitlinien gerade nicht die Festlegung von Lamotrigin und Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	
<p>Zeitpunkt des Einsatzes von Trobalt® in der Therapiesequenz</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Zulassung basiert. Dagegen wird der Standpunkt von GSK, Retigabin und Lacosamid würden in der Therapiesequenz als späte Zusatztherapie eingesetzt, als „Vermutung“ bezeichnet. Die folgenden Daten bestätigen allerdings den GSK-Standpunkt.</p> <p>Aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag stützen die Feststellung, dass Retigabin erst spät in der Therapiesequenz (last-line) eingesetzt wird und die betroffenen Patienten zumeist</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Argument des Stellungnehmers „GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest“</p> <p>Es handelt sich hierbei nicht um eine repräsentative Stichprobe. Aus dem Einwand und den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Retigabin keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits zuvor Lamotrigin und Topiramat erhalten haben:</p> <p>GSK hat bei 4 Epilepsiezentren und 3 niedergelassenen Schwerpunkt-Epileptologen die demographischen Daten der Patienten dokumentieren lassen, bei denen bis zum 30.11.2011 eine Therapie mit Retigabin begonnen wurde.</p> <p>Folgende Epilepsie-Zentren nahmen an der Dokumentation teil:</p> <ul style="list-style-type: none">• Universitätsklinik für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche)• Epilepsiezentrum am Zentrum für Psychiatrie Weissenau in Ravensburg (Chefarzt: Dr. Hartmut Baier)• Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg (Chefarzt: Dr. Thomas Mayer)• Epilepsiezentrum Kork in Kehl-Kork (Chefarzt der Epilepsieklinik für Erwachsene: Prof. Dr. Bernhard Steinhoff) <p>Folgende niedergelassene Schwerpunkt-Epileptologen nahmen an der Dokumentation teil:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dr. Dieter Dennig, Stuttgart• Dr. Stephan Arnold, München• Dr. Ralf Berkenfeld, Neukirchen-Vluyn <p>Es wurden insgesamt folgende Parameter anonymisiert erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none">• aktuelles Alter	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Diagnosestellung • durchschnittliche Zahl der Anfälle pro Monat vor Gabe von Trobalt • Anzahl der eingesetzten AEDs <u>unmittelbar</u> vor Gabe von Trobalt • Wirkstoffnamen der eingesetzten AEDs <u>unmittelbar</u> vor Gabe von Trobalt • Anzahl der <u>jemals</u> eingesetzten AEDs vor Gabe von Trobalt • Wirkstoffnamen der <u>jemals</u> eingesetzten AEDs vor Gabe von Trobalt • Zustand nach epilepsie-chirurgischem Eingriff einschließlich VNS (ja/nein) • Erwerbsunfähigkeit (ja/nein) <p>Die folgende Tabelle 1 belegt, dass die Patientencharakteristika der in den drei zur Nutzenbewertung vorgelegten Zulassungsstudien von Retigabin eingeschlossenen Patienten sehr ähnlich ist wie die im Jahr 2011 behandelten Patienten in den sieben teilnehmenden Zentren (n=152), d.h. die mit Retigabin behandelten Patienten wiesen eine jahrzehntelange Krankheitsgeschichte sowie eine hohe aktuelle Anfallshäufigkeit auf und nahmen in 72% der Fälle 2 oder 3 Antiepileptika zusätzlich zu Trobalt ein.</p> <p>Tabelle 1: Patientencharakteristika</p> <table border="1" data-bbox="147 1219 1093 1383"> <thead> <tr> <th></th> <th>Phase II</th> <th>Phase III</th> <th>Phase III</th> <th>Retrospektive Erhebung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienname</td> <td>3065A1-205</td> <td>VRX-RET-E22-301</td> <td>VRX-RET-E22-302</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Phase II	Phase III	Phase III	Retrospektive Erhebung	Studienname	3065A1-205	VRX-RET-E22-301	VRX-RET-E22-302		
	Phase II	Phase III	Phase III	Retrospektive Erhebung							
Studienname	3065A1-205	VRX-RET-E22-301	VRX-RET-E22-302								

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durchführung	2001-2003	2006-2008	2006-2008	2011	
Studienzentren	EU, US, Australien	EU, US, Südafrika, Israel	US	Deutschland	
Mittleres Alter	34,5-38,3	37,5-37,7	36,7-37,7	39,5	
Mittlere Zeit seit Diagnose	19,7-21,2	22,5-22,8	23,1-23,7	26,2	
Mediane Anfallsfrequenz/28d (Baseline)	7,9-10,4	9,2-10,3	11,3-12,4	8 (pro Monat)	
Antiepileptika-Komedikation	2 AEDs: 64,6-72,6%	2 AEDs: 42-55,6% 3 AEDs: 24,7-30,9%	2 AEDs: 46-52% 3 AEDs: 28-40%	2 AEDs: 52% 3 AEDs: 20%	
<p>AED= anti-epileptic drug</p> <p>Zudem ergab die Auswertung der retrospektiven Datenerhebung, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36% der Patienten als aktuelle Komedikation Lamotrigin und 12% Topiramate erhielten, • 85% der Patienten einen früheren nicht zufriedenstellenden Therapieversuch mit Lamotrigin und 74% der Patienten einen früheren nicht zufriedenstellenden Therapieversuch mit Topiramate unternommen hatten. <p>Diese Daten sind vereinbar mit den Daten zur aktuellen Komedikation in den Zulassungsstudien zu Retigabin, In den beiden Phase-III-Studien</p>					

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden 27-34% der Patienten mit Lamotrigin und 14-18% mit Topiramamat jeweils als Teil der Basismedikation behandelt (Nutzendossier Modul 3, S. 18). Auch in den Zulassungsstudien von Lacosamid wurden gleichzeitig 31% der Patienten mit Lamotrigin und gleichzeitig 22% mit Topiramamat als Teil der Basismedikation behandelt (Chung et al. 2010), was noch einmal den frühen Einsatz dieser Substanzen unterstreicht.</p> <p>Für die derzeit typischerweise mit Trobalt behandelten Patienten stellen weder Lamotrigin noch Topiramamat eine Therapiealternative dar, da diese Substanzen bereits zuvor im Krankheitsverlauf eingenommen worden waren und nicht zu ausreichender Anfallskontrolle geführt hatten.</p>	
<p>Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass „die Ähnlichkeit der verfügbaren Studien ... ebenfalls kein Kriterium für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... dar[stelle]“ und darüber hinaus dies auch dann gelte, wenn „... keine Studien vorliegen sollten, die einen Vergleich gegenüber Retigabin erlauben“.</p> <p>Grundsätzlich muss hier angemerkt werden, dass die methodische (Nicht-)Durchführbarkeit eines Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Indikator für die klinische Praxis bzw. den Versorgungsalltag sein kann und somit relevant für die Festsetzung der Vergleichstherapie selbst sein kann:</p> <p>Vor allem Lamotrigin, aber auch Topiramamat werden im klinischen Versorgungsalltag deutlich früher als Trobalt eingesetzt (Lamotrigin vor allem in der Monotherapie), so dass eine Vergleichsstudie gegen Lamotrigin bei schwer betroffenen Patienten in der späten Zusatztherapie (für die GSK den Zusatznutzennachweis vs. Lacosamid im Dossier geführt hat) keine Patienten rekrutieren könnte. Dies wird</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Argument des Stellungnehmers „Diskussion von sinnvollen Alternativen für die zweckmäßige Vergleichstherapie“</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestützt durch die Tatsache, dass in den beiden Phase-III-Studien 27-34% mit Lamotrigin und 14-18% mit Topiramat behandelt wurden (Nutzendossier Modul 3, S. 18). Es kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten in ihrer durchschnittlich etwa 20jährigen Krankheitsgeschichte einen frühen Therapieversuch mit Lamotrigin unternommen haben.</p> <p>Zudem sind die Zulassungsstudien von Lamotrigin (durchgeführt in der zweiten Hälfte der 80er Jahre, als deutlich weniger Antiepileptika verfügbar waren) nicht mit den 20 Jahre später durchgeführten Zulassungsstudien zu Retigabin zu vergleichen, da die Patienten zwar ähnlich alt und lang erkrankt waren, aber in ihrer Vorgeschichte wesentlich weniger Therapieoptionen zur Verfügung hatten. Außerdem war nur eine der insgesamt 10 Zulassungsstudien zu Lamotrigin eine Parallelgruppenstudie (Matsuo et al. 1993), alle anderen wurden randomisiert und doppelblind, im Crossover-Design jedoch meist monozentrisch an jeweils relativ wenigen Patienten (21-88 Patienten) und mit variablen Erhaltungsphasen (12-16 Wochen) durchgeführt (Binnie et al. 1989;Boas et al. 1996;Jawad et al. 1989;Loiseau et al. 1990;Messenheimer et al. 1994;Sander et al. 1990;Schapel et al. 1993;Schmidt, Ried, & Rapp 1993;Smith et al. 1993).</p> <p>Aus diesem Grund liegen keine Studien vor, die einen indirekten Vergleich von Lamotrigin und Retigabin als therapeutische Alternativen ermöglichen würden. Auch direkte Vergleichsstudien existieren nicht (vgl. Anhang A). Eine analoge Argumentation gilt auch für Topiramat (vgl. Anhang B und Dossier Modul 3).</p>	
<p>Europäischer Vergleich In verschiedenen europäischen Ländern wurde die Erstattung von</p>	<p>Aus dem Einwand bezüglich des europäischen Vergleichs ergibt sich für die Bewertung von Retigabin keine Änderung. Von GSK werden die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Retigabin bereits auf die späte Zusatztherapie zumeist nach einer vorausgegangenen Nutzenbewertung beschränkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In England empfiehlt das National Institute for Clinical Excellence (NICE) den Einsatz von Retigabin erst dann, wenn die vorherige Behandlungen mit verschiedenen älteren Antiepileptika, u.a. auch Lamotrigin und Topiramat, nicht zu einem adäquaten Therapieansprechen geführt haben oder wegen Nebenwirkungen nicht toleriert wurden (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011). In die gleiche Kategorie von Medikamenten ist in der jüngst erschienenen NICE-Guidance zur Epilepsie auch Lacosamid einzuordnen (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012). • In Schottland schränkt das Scottish Medicines Consortium (SMC) die Erstattung von Retigabin auf refraktäre Patienten ein (Scottish Medicines Consortium 2011). • In Schweden gilt die Erstattung ebenfalls für refraktäre, als pharmakoresistent bezeichnete Patienten und nicht als erste Zusatztherapie. GSK muss auf diese Einschränkungen in der gesamten Vermarktung und anderen Informationen deutlich hinweisen (TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) 2011a; TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) 2011b). • In Norwegen ist die Erstattung beschränkt auf einen Einsatz bei Patienten, die nicht adäquat mit etablierter Zweitlinientherapie behandelt werden können (NMA (Norwegian Medicines Agency) 2011a; NMA (Norwegian Medicines Agency) 2011b). • In Belgien müssen Patienten, die mit Retigabin behandelt werden sollen, mindestens 3 Antiepileptika mit unzureichender Wirkung oder größeren Nebenwirkungen in der Vortherapie versucht haben. 	<p>Kostenerstattungsbedingungen verschiedener europäischer Länder zitiert. Die Voten der dahinterstehenden Institutionen sind das Ergebnis einer Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung von Retigabin im Vergleich zu bewährten Therapieoptionen. Hierbei haben neben den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen auch wirtschaftliche Erwägungen eine Rolle gespielt. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass es einen medizinisch-wissenschaftlichen Konsens über eine Stufentherapie oder eine Therapiekaskade bei der Behandlung der fokalen Epilepsie gibt.</p> <p>Zudem weisen diese Bewertungen erhebliche Unterschiede auf. So geht das NICE davon aus, dass zunächst acht konkret benannte Wirkstoffe ohne Erfolg angewendet worden sein müssen, bevor Retigabin zum Einsatz kommen kann. Das SMC geht hingegen von drei nicht konkret benannten Wirkstoffen aus, die vor Einsatz von Retigabin versucht worden sein müssen. Die in der SN von GSK erwähnte „NICE clinical guideline 137“ von Januar 2012, in der bevorzugte und weniger bevorzugte Add-ons gelistet sind, ist letztendlich vor demselben Hintergrund betrachten.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erstattung ist gekoppelt an die Verordnung durch einen Facharzt und Genehmigung durch einen Vertrauensarzt (Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad 2011a; Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad 2011b).</p> <ul style="list-style-type: none"> In Lettland ist Retigabin in die Liste erstattungsfähiger Antiepileptika nach einem Vergleich mit Medikamenten der Drittlinietherapie unter der Voraussetzung aufgenommen worden, dass diese von einem Neurologen als angemessen für Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie erachtet wird (National Health Service - Ministry of Health of the Republic of Latvia 2012). <p>Diese Entscheidungen verdeutlichen, dass Retigabin erst spät in der Therapiesequenz eingesetzt werden soll. Die Annahme dieses späten Einsatzes auch in Deutschland stellt somit keine bloße Vermutung dar. Dies wird neben den oben erwähnten Verordnungsdaten auch dadurch unterstützt, dass die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Bewertung neuer Arzneimittel zu der Einschätzung kommt, dass Retigabin nicht in der First-line-Zusatztherapie eingesetzt werden sollte (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2011).</p>	<p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

<p>Teil 2: Darstellung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Retigabin bei Lamotrigin/Topiramat-refraktären Patienten</p> <p>Im zweiten Teil der Stellungnahme geht GSK auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ein und legt ergänzend weitere Analysen zum Vergleich mit Lamotrigin bzw. Topiramat vor, die einen Zusatznutzen belegen.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten im Prozess innerhalb der Übergangszeit wurde GSK erst am 15.02.2012 über die vom G-BA</p>	<p>In dem am 14. November 2011 eingereichten Dossier zum Wirkstoff Retigabin wurde im Modul 4 „Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ vom pharmazeutischen Unternehmer Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und entsprechende Studienauswertungen zu diesem Vergleich vorgenommen. Es lagen keine Daten zum Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie vor.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. GSK konnte daher bislang keine Daten zum Vergleich von Retigabin mit Lamotrigin bzw. Topiramate vorlegen. Im Sinne von therapeutischen Alternativen ist dies, wie oben beschrieben, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz auch nicht möglich.

Ziel dieser Auswertung ist daher die Darstellung der patientenrelevanten therapeutischen Effekte von Retigabin als Add-on-Therapie nach Versagen der Basistherapie mit u.a. Lamotrigin/Topiramate als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. GSK sieht dies angesichts der vorliegenden Daten als eine Möglichkeit an, einen Zusatznutzen von Retigabin bei Patienten nach Versagen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen.

Die hier neu vorgelegten Daten beruhen auf Subgruppenanalysen der Retigabin-Zulassungsstudien, die im Modul 4 des Dossiers vom 15.11.2011 entsprechend den Vorgaben des IQWiG ausführlich methodisch und inhaltlich dargestellt wurden. Es handelt sich somit um gepoolte Analysen der Studien 3065A1-205 sowie VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302. Diese Studien bildeten auch den Studienpool für die Beschreibung des Nutzens von Retigabin im Dossier.

Methodik:

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Subgruppe der Patienten der drei obengenannten Zulassungsstudien, die bei Studienbeginn die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhielten. Diese Patienten nahmen Lamotrigin und mindestens ein weiteres Antiepileptikum ein. Die Daten zu dieser Subgruppe bzgl. patientenrelevanter Endpunkte sind im folgenden Ergebnisteil ausführlich dargestellt.

Diese Subgruppe besteht aus zwei Strata:

1. Patienten mit Lamotrigin und mindestens einem weiteren Antiepileptikum (außer Topiramate)
2. Patienten mit Lamotrigin und Topiramate (und beliebige sonstige Antiepileptika)

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Die Ergebnisse für diese Strata werden im Hauptteil der Stellungnahme nicht separat sondern nur gepoolt ausgewiesen (Tabelle 3 ; Einzelstrata sind jedoch im Anhang C enthalten). Dieses Vorgehen wurde deshalb gewählt, da die Festlegung der Vergleichstherapie als eine einheitliche Patientengruppe verstanden wurde und aufgrund der sehr geringen Fallzahlen im zweiten Stratum (15 Patienten in der Placebogruppe, 20 Patienten insgesamt in allen Retigabingruppen) eine sinnvolle Interpretation nicht möglich war.

Die Originalauswertungen sind separat als Anlage der Stellungnahme angefügt (Results LTG Subgroup Part1.pdf, Results LTG Subgroup Part2.pdf)

Ergebnisse:

Alle Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind im Anhang C im Detail dargestellt. Tabelle 2 charakterisiert die gesamte Subgruppe sowie die beiden Strata.

Tab. 2: Charakterisierung der Subpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub-populationen	N	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Geschlecht w/m(%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig		
				Mediane Anfallsfrequenz zu Baseline / 28d	Mittlere Krankheitsdauer (Jahre)	AED-Ko-medikation (% Pat. mit 1/2/3 AEDs)
Pat. mit Lamotrigin und mind. einem zusätzlichen Antiepileptikum (außer Topiramate) als Baselinemedikation						
BT+PCB	99	36,7	49,5 / 50,5	10,9	25,1	0 / 56 / 44
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	170	37,5	51,2 / 48,8	12,4	23,7	0 / 69 / 31
Pat. mit Lamotrigin und Topiramate (und beliebige sonstige Antiepileptika) als						

Baselinemedikation						
BT+PCB	15	36,5	60,0 / 40,0	7,0	23,2	0 / 27 / 73
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	20	35,1	90,0 / 10,0	23,3	20,9	0 / 50 / 50
Patienten mit Lamotrigin und mind. einem weiteren Antiepileptikum als Baselinemedikation (Vereinigungsmenge der beiden obigen Subpopulationen) = zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA						
BT+PCB	114	36,7	50,9 / 49,1	10,0	24,8	0 / 52 / 48
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	190	37,2	55,3 / 44,7	13,3	23,4	0 / 67 / 33

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 903.92, 903.93, 903.94
Abkürzung: Pat. = Patienten, AED = Antiepileptic Drug, BT=Basistherapie, PCB=Placebo

Bei der hier betrachteten Subpopulation handelt es sich um ca. 25% der Gesamt-Studienpopulation der im Modul 4 dargestellten Studien. Dies impliziert für diese post-hoc-Betrachtung naturgemäß eine verringerte statistische Aussagekraft, so dass statistische Signifikanz schwerer zu erzielen ist.

Bzgl. der Patientencharakteristika unterscheidet sich diese Subgruppe nicht relevant von der Gesamt-Studienpopulation.

Es werden analog zum Modul 4 des initial eingereichten Nutzen-Dossiers Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten dargestellt (mit Ausnahme des Lebensqualitäts-Scores QOLIE-31P, da dafür wie bereits in Modul 4 ausgeführt aus methodischen Gründen keine Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen möglich war).

In Tabelle 3 sind die Effektschätzer für den Vergleich Retigabin vs. Placebo gepoolt über alle Studien & Dosierungen für die oben genannte Subgruppe dargestellt.

Tabelle 3: Effektschätzer für den Vergleich Retigabin vs. Placebo (gepoolt über alle Studien & Dosierungen) – Subpopulation der Patienten (der Zulassungsstudien)

3065A1-205, VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als Basistherapie (d.h. Lamotrigin und mindestens ein weiteres Antiepileptikum)

Endpunkt	Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall) p-Wert
50%-Responder-Rate* in der Erhaltungsphase	2,05 (1,17-3,59) p=0,010
50%-Responder-Rate* in der gesamten Doppelblindphase	2,11 (1,15-3,88) p=0,014
Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase	1,20 (0,22-6,68) p=0,832
Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase	0,60 (0,04-9,65) p=0,717
Clinical Global Impression Improvement Score**	-0,11 (-0,37;0,16) p=0,431
Patient Global Impression Score**	-0,10 (-0,37;0,17) p=0,477
Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse	4,73 (2,15-10,40) p < 0,001
Studienabbruchrate aus jedwedem Grund	2,76 (1,47-5,16) p = 0,002
Rate der Patienten mit Ataxie	6,28 (0,79-49,70) p = 0,082
Rate der Patienten mit Übelkeit	1,69 (0,53-5,44) p = 0,379

Rate der Patienten mit Schwindel	5,26 (2,40-11,53) p < 0,001
Rate der Patienten mit Erschöpfung	3,00 (1,11-8,14) p = 0,031
Rate der Patienten mit Müdigkeit	2,92 (1,35-6,29) p = 0,006

*Die 50%-Responder-Rate gibt den Anteil der Patienten an, die eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer Anfallsfrequenz gegenüber der Baseline-Phase aufwiesen.

** Hedges' g; negative Werte entsprechen einer Verbesserung

Signifikant positive Effekte für Retigabin versus Placebo nach Versagen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für die 50%-Responder-Rate sowohl in der Erhaltungs- als in der gesamten Doppelblind-Phase nachgewiesen.

Die Rate anfallsfreier Patienten unter Retigabin versus Placebo nach Versagen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie war wegen niedriger Ereigniszahlen (insgesamt 6 Patienten bzgl. Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase, insgesamt 2 Patienten bzgl. Anfallsfreiheit während der gesamten Doppelblindphase) in dieser Subpopulation nicht sinnvoll interpretierbar.

Die Studienabbruchraten „wegen unerwünschter Ereignisse“ und „aus jedwedem Grund“ waren unter Retigabin signifikant häufiger als unter Placebo nach Versagen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ebenso traten die typischen Antiepileptika-Nebenwirkungen Schwindel, Erschöpfung und Müdigkeit signifikant häufiger unter Retigabin versus Placebo auf, während für Ataxie ein Trend für eine höhere Inzidenz beobachtet wurde (Tabelle 3; Anhang C).

Diskussion:

Trotz geringerer Power durch geringere Fallzahlen in dieser Subgruppenanalyse war die Überlegenheit von Retigabin bzgl. des wichtigen patientenrelevanten Endpunktes „50%-Responder-Rate“ signifikant. Damit liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen von Retigabin nach Versagen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die signifikant häufiger unter Retigabin beobachteten Nebenwirkungen Schwindel, Erschöpfung und Müdigkeit sind typisch für den Einsatz von Antiepileptika.

Eine solche Reduktion der Anfallshäufigkeit bedeutet naturgemäß eine erhebliche Verbesserung des Krankheitszustandes der Patienten und ihrer Alltagsbewältigung, gerade vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen Krankheitsgeschichte und hoher Anfallsaktivität. Diese Verbesserung wird gerade bei den therapieschwierigen Patienten als relevanter eingeschätzt als das Auftreten der ihnen bekannten typischen Antiepileptika-Nebenwirkungen. In der klinischen Praxis kann zudem – anders als in den Zulassungsstudien zu Retigabin – die Begleitmedikation nach klinischer Einschätzung jederzeit verändert und somit die Gesamtverträglichkeit positiv beeinflusst werden.

Insgesamt sieht GSK einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Retigabin als Add-on-Therapie nach Versagen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

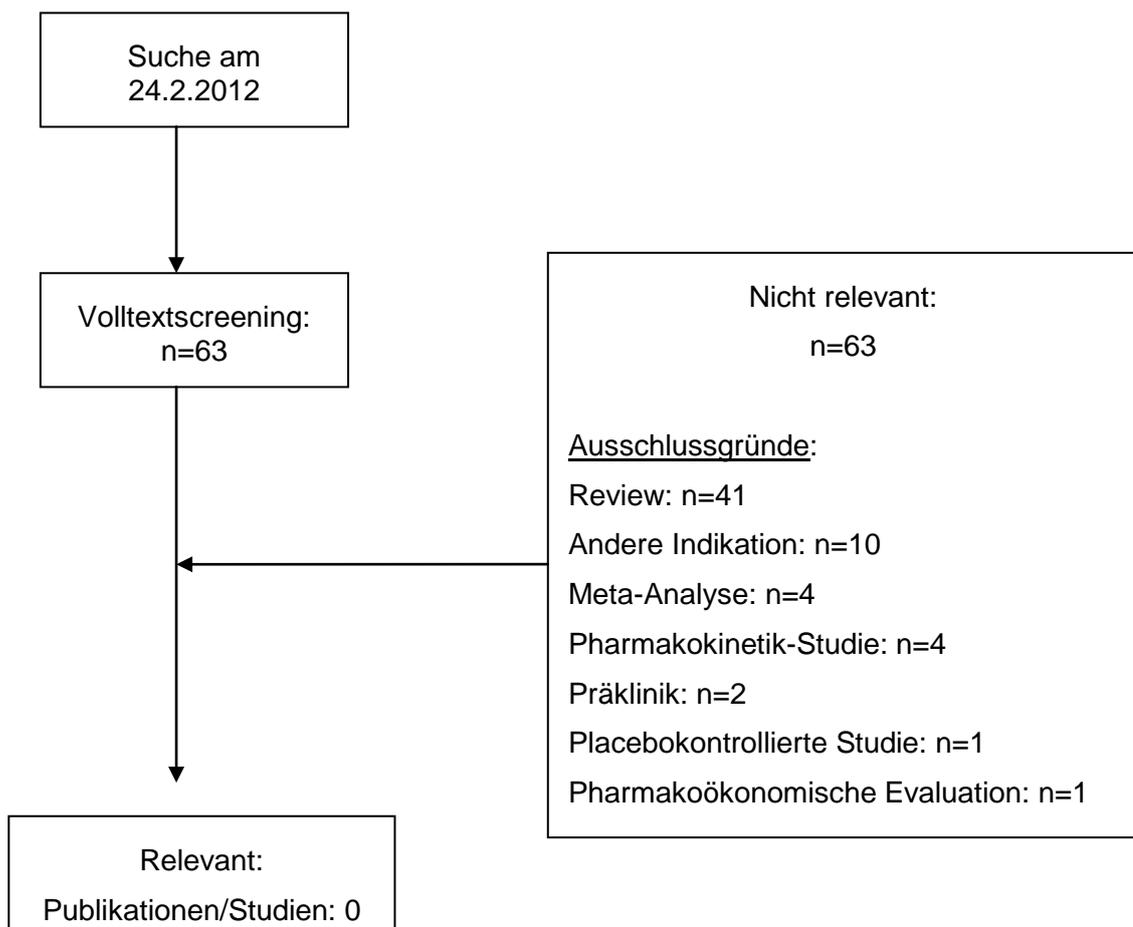
ANHANG A:

Bibliographische Literaturrecherche zu Vergleichsstudien von Lamotrigin und Retigabin in der Add-on-Therapie – analog 4.3.2.1.1.2 (Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche)

Es wurde am 24.2.2012 eine bibliographische Literaturrecherche zu Vergleichsstudien von Retigabin und Lamotrigin in der Add-on-Therapie durchgeführt (Suchstrategien im Anschluss analog Appendices 4-A und 4-B).

Die Einzelheiten zu den bei jedem Suchschritt erzielten Treffern können dem nachfolgenden Flussdiagramm entnommen werden.

Es wurden in der bibliographischen Literaturrecherche keine Publikationen/Studien zu einem randomisierten Vergleich von Lamotrigin und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.



Studien aus der Suche in Studienregistern zu Vergleichsstudien von Lamotrigin und Retigabin in der Add-on-Therapie – analog 4.3.2.1.1.3 Suche in Studienregistern

Es wurden in Studienregistern keine Vergleichsstudien von Lamotrigin und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.

Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – analog 4.3.2.1.1.4

Es wurden weder in der bibliographischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine direkte Vergleichsstudie von Lamotrigin und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – analog Anhang 4-A

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem direkten Vergleich von Retigabin und Lamotrigin in der Add-on-Therapie fokaler Epilepsien erfolgte mit Hilfe von validierten Filtern, die in der Fachliteratur veröffentlicht wurden. Für Medline ist dies eine Recherchestrategie, die von (Glanville, Lefebvre, & Camosso-Stefinovic 2006) beschrieben wurde. Die Suchschritte, dargestellt in Fig.2 dieser Publikation (CRD/Cochrane Highly Sensitive Search Strategy, 2005 Revision), wurden in die entsprechenden Kommandos des Hostes DIMDI übertragen. In der Datenbank Embase kam eine Strategie zum Einsatz, die von (Wong, Wilczynski, & Haynes 2006) veröffentlicht wurde. Diese Strategie ist in Tab.1 der Publikation dargestellt (Strategies minimizing difference between sensitivity and selectivity). Die Kommandos wurden wiederum in die Kommandosprache von DIMDI übertragen.

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 24.02.2012
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	0
3	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	23
4	2 AND 3	0

Datenbankname INAHTA
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 24.02.12
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	2
7	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	6
8	CT D EPILEPSY/DT	13
9	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	34
10	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	105
11	8 OR 9 OR 10	119
12	6 AND 7 AND 11	0

--	--	--

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 24.02.2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
15	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	15
16	CT D EPILEPSY/DT	40
17	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	108
18	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	169
19	16 OR 17 OR 18	209
20	14 AND 15 AND 19	0

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 24.02.2012
Zeitsegment ab 1994

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
23	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	34
24	CT D EPILEPSY/DT	40
25	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	146
26	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	196
27	24 OR 25 OR 26	273
28	22 AND 23 AND 27	1

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche	DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche	24.02.2012
Zeitsegment	ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	28
3	CT=RETIGABIN?	0
4	2 OR 3	28
5	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	568
6	CT=LAMOTRIGIN?	38
7	5 OR 6	568
8	CT D EPILEPSY/DT	1161
9	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	9018
10	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	4419
11	8 OR 9 OR 10	11820
12	4 AND 7 AND 11	2
13	check duplicates: unique in s=12	2

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche	24.02.2012
Zeitsegment	ab 1983

Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (Glanville, Lefebvre, & Camosso-Stefinovic 2006), ergänzt durch die Suchbegriffe der Aktualisierung von 2008 (<http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen>). Zusätzliche Suchbegriffe für direkte Vergleichsstudien.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	205
16	CT=RETIGABIN?	0

17	15 OR 16	205
18	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	3610
19	CT=LAMOTRIGIN?	0
20	18 OR 19	3610
21	CT D EPILEPSY/DT	20296
22	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	72042
23	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	112804
24	21 OR 22 OR 23	157782
25	DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	603984
26	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	570764
27	PLACEBO/AB OR PLACEBO/TI	130272
28	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	1946211
29	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	276799
30	CT D CLINICAL TRIAL# AS TOPIC	208961
31	QF=DRUG THERAPY	1208091
32	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	376701
33	ACTIVE CONTROL#/TI OR ACTIVE CONTROL#/AB	1553
34	COMPARISON/TI OR COMPARISON/AB OR COMPARED/TI OR COMPARED/AB	2185091
35	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	4904488
36	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	2585513
37	35 NOT 36	4058770
38	17 AND 20 AND 24 AND 37	10
39	check duplicates: unique in s=38;state=update	9

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 24.02.2012
Zeitsegment ab 1983

Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) mit zusätzlichen Suchbegriffen für direkte Vergleichsstudien.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
41	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	445
42	CT=RETIGABIN?	422
43	41 OR 42	445
44	LAMOTRIGIN? OR LAMICTAL	14183
45	CT=LAMOTRIGIN?	13921
46	44 OR 45	14184
47	CT D EPILEPSY/DT	33364
48	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	196168
49	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	132322
50	47 OR 48 OR 49	279867
51	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	604094
52	PLACEBO?	231638
53	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	103550
54	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	408433
55	ACTIVE CONTROL#/TI OR ACTIVE CONTROL#/AB	1646
56	COMPARISON/TI OR COMPARISON/AB OR COMPARED/TI OR COMPARED/AB	2303757
57	51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56	2995620
58	43 AND 46 AND 50 AND 57	56

59	check duplicates: unique in s=58;state=update	51
----	-----------------------------------------------	----

**Insgesamt wurden 63 Publikationen identifiziert.
Suchstrategien – Suche in Studienregistern– analog Anhang 4-B**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.02.2012
Suchstrategie	Retigabine AND Lamotrigine
Treffer	1

NCT ID	Titel	Status	Andere Studienbezeichnung	URL
NCT01227902	Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures	Laufend	113905	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227902

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.02.2012
Suchstrategie	Retigabine AND Lamotrigine
Treffer	0

Als Ersatz für Clinicalstudyresults.org:

(Der eine Treffer ist dieselbe Studie wie bei clinicaltrials.gov, mit Link zu clinicaltrials.gov)

Studienregister	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal
Internetadresse	http://clinicaltrials.ifpma.org
Datum der Suche	26.02.2012
Suchstrategie	Retigabine AND Lamotrigine
Treffer	1

NCT ID	Titel	Status	Andere Studienbezeichnung	URL
NCT01227902	Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures	Laufend	113905	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227902

Bei dieser einzigen identifizierten Studie 113905 handelt es sich um eine noch laufende einarmige, nicht kontrollierte Studie, bei der Retigabin als Add-on-Therapie zu vorab definierten Antiepileptika-Monotherapien gegeben wurde. Als Basis-Antiepileptika in Monotherapie konnten Carbamazepin/Oxcarbazepin, Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat eingenommen werden.

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – analog 4-C

Übersicht der Literatur

	Zitat	Ausschlussgrund
1	Alsaadi T. Neuropsychiatric issues in patients with epilepsy: Focus on depression. <i>Therapy</i> ; VOL: 7 (5); p. 507-515 /September 2010/	Review
2	Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM et al. Ion channels and epilepsy. <i>Current pharmaceutical design</i> ; VOL: 11 (15); p. 1975-2003 /2005	Review
3	Arnedo V, Kuzniecky R. Advances in epilepsy. <i>Reviews in Neurological Diseases</i> ; VOL: 4 (4); p. 217-221 /200709/	Review
4	Bauer J, Reuber M. Medical treatment of epilepsy. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> ; VOL: 8 (2); p. 457-467 /200311/	Review
5	Bee LA, Dickenson AH. Neuropathic pain: Multiple mechanisms at multiple sites. <i>Future Neurology</i> ; VOL: 2 (6); p. 661-671 /200711/	Andere Indikation
6	Beghi E, Beghi M, Cornaggia CM. The use of recently approved antiepileptic drugs: Use with caution, use in refractory patients or use as first-line indications? <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> ; VOL: 11 (12); p. 1759-1767/December 2011/	Review
7	Ben Hamouda I, Mrabet A. L'épilepsie à l'aube du 21 ^{ème} siècle Epilepsy progress in the dawn of the 21st century. <i>Tunisie Medicale</i> ; VOL: 87 (2); p. 105-110 /Fevrier 2009/	Review
8	Besson M, Piguet V, Dayer P, Desmeules J. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> ; VOL: 1 (5); p. 683-693 /2008/	Andere Indikation
9	Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (1); p. 7-26 /2010/	Meta-Analyse
10	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 73 (1); p. 1-52 /200701/	Review
11	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 61 (1-3); p. 1-48 /2004 Sep-Oct/	Review
12	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 51 (1-2); p. 31-71 /200209/	Review
13	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress	Review

	report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). Epilepsy research; VOL: 43 (1); p. 11-58 /200101	
14	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fourth Eilat Conference (EILAT IV). Epilepsy research; VOL: 34 (1); p. 1-41 /199903/	Review
15	Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference (EILAT III). Epilepsy Research; VOL: 92 (2-3); p. 89-124 /December 2010	Review
16	Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). Epilepsy Research; VOL: 83 (1); p. 1-43 /January 2009/	Review
17	Blackburn-Munro G, Erichsen HK. Antiepileptics and the treatment of neuropathic pain: Evidence from animal models. Current Pharmaceutical Design; VOL: 11 (23); p. 2961-2976 /2005/	andere Indikation
18	Borlak J, Gasparic A, Locher M et al. N-Glucuronidation of the antiepileptic drug retigabine: results from studies with human volunteers, heterologously expressed human UGTs, human liver, kidney, and liver microsomal membranes of Crigler-Najjar type II. Metabolism: clinical and experimental; VOL: 55 (6); p. 711-21/200606	Pharmakokinetik-Studie
19	Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: Current research and practice and future directions. Bipolar Disorders; VOL: 11 (SUPPL. 2); p. 20-33 /2009	andere Indikation
20	Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? Seizure; VOL: 20 (5); p. 369-375 /June 2011	Review
21	Centre for Reviews and Dissemination. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis (Structured abstract) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2012 Issue 1); p. DA12010001802 /2010/	Meta-Analyse
22	Chung SS. Retigabine: Could it be the Next Broad-Spectrum Antiepileptic Drug? Current Drug Therapy; VOL: 5 (1); p. 10-16 /February 2010/	Review
23	Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. Seminars in Pediatric Neurology; VOL: 17 (4); p. 214-223 /December 2010/	Andere Indikation
24	Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A et al. Retigabine: The newer potential antiepileptic drug. Pharmacological Reports; VOL: 62 (2); p. 211-219 /2010/	Review
25	Deeks ED. Retigabine (ezogabine): In partial-onset seizures in adults with epilepsy. CNS Drugs; VOL: 25 (10); p. 887-900 /2011	Review
26	Diener HC, Hartung HP, Bien CG et al. Klinische studien in der neurologie in deutschland 2008. Clinical trials in neurology in Germany 2008. Aktuelle Neurologie; VOL:	Review

	36 (1); p. 8-18 /2009/	
27	Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. Drugs; VOL: 71 (16); p. 2151-2178 /2011/	Review
28	Faulkner MA. Ezogabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in adults with epilepsy. Clinical Medicine Insights: Therapeutics; VOL: 3; p. 441-448 /2011/	Review
29	Ferron GM, Paul J, Richards L et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine. Epilepsia; VOL: 41 Suppl Florence; p. 149 /2000/	Pharmakokinetik-Studie
30	Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: An on-line survey. BMC Pediatrics; VOL: 11 /20110518/	Review
31	Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. P and T; VOL: 35 (7); p. 392-415 /July 2010/	Review
32	Hermann R, Knebel NG, Niebch G et al. Pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine in healthy subjects. European journal of clinical pharmacology; VOL: 58 (12); p.795-802 /2003 Apr/	Pharmakokinetik-Studie
33	Hiller A, Nguyen N, Strassburg CP et al. Retigabine N-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals;VOL: 27 (5); p. 605-12 /199905/	Pharmakokinetik-Studie
34	Jain KK. An assessment of rufinamide as an anti-epileptic in comparison with other drugs in clinical development. Expert Opinion on Investigational Drugs; VOL: 9 (4); p. 829-840	Review
35	Janszky J, Kovacs N, Gyimesi C et al. Epilepsy surgery, antiepileptic drug trials, and the role of evidence. Epilepsia; VOL: 51 (6); p. 1004-1009 /2010/	Review
36	Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: Recent advances and future prospects. Drugs; VOL: 68 (14); p. 1925-1939 /2008/	Review
37	Johnston A, Hamandi K. Cost-effectiveness of pregabalin: A UK perspective Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; VOL: 7 (4); p. 327-333 /200708/	Pharmakoökonomische Evaluation
38	Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. Epilepsy and Behavior; VOL: 21 (1); p. 1-11 /May 2011	Andere Indikation
39	Landmark CJ, Johannessen SI. Safety aspects of antiepileptic drugs-focus on pharmacovigilance. Pharmacoepidemiology and Drug Safety; VOL: 21 (1); p. 11-20/January 2012/	Review
40	Loescher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies. Epilepsy Research; VOL: 69 (3); p. 183-272 /200606/	Review

41	Moseng L, Saeter M, Morch-Johnsen GH et al. Retinal nerve fibre layer attenuation: Clinical indicator for vigabatrin toxicity. <i>Acta Ophthalmologica</i> ; VOL: 89 (5); p. 452-458 /August 2011	Präklinische Studie
42	Mula M. New antiepileptic drugs: Molecular targets. <i>Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry</i> ; VOL: 9 (2); p. 79-86 /June 2009/	Review
43	Munro G, Erichsen HK, Mirza NR. Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. <i>Neuropharmacology</i> ; VOL: 53 (5); p. 609-618 /200710/	Andere Indikation
44	Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial onset seizures. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> ; VOL: 15 (3); p. 415-431/September 2010/	Review
45	Owen RT. Ezogabine: A novel antiepileptic as adjunctive therapy for partial onset seizures. <i>Drugs of Today</i> ; VOL: 46 (11); p. 815-822 /November 2010	Review
46	Patsalos PN. The new generation of anti-epileptic drugs. <i>Emerging Drugs</i> ; VOL: 4; p. 87-105 /1999/	Review
47	Peltola J, Peltola M, Raitanen J et al. Seizure-freedom with combination therapy in localization-related epilepsy. <i>Seizure</i> ; VOL: 17 (3); p. 276-280 /200804/	Review
48	Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 44 (SUPPL. 4); p. 41-47 /20030701/	Review
49	Pitkaenen A, Kubova H. Antiepileptic drugs in neuroprotection. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> ; VOL: 5 (4); p. 777-798 /200404	Andere Indikation
50	Pollard JR, French J. Antiepileptic drugs in development. <i>Lancet Neurology</i> ; VOL: 5 (12); p. 1064-1067 /2006/	Review
51	Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> ; VOL: 68 (15); p. 1197-1204 /200704/	Placebokontrollierte Studie
52	Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. <i>Current Opinion in Neurology</i> ; VOL: 24 (2); p. 159-164 /April 2011	Review
53	Ray A, Wyllie E. Treatment options and paradigms in childhood temporal lobe epilepsy. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> ; VOL: 5 (6); p. 785-801 /200511/	Andere Indikation
54	Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. <i>Brain</i> ; VOL: 129 (1); p. 18-35 /200601/	Review
55	Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 52 (2); p. 219-233 /February 2011	Meta-Analyse
56	Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M et al. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. <i>CNS neuroscience & therapeutics</i> ; VOL: 17 (3); p. 167-77 /201106	Andere Indikation
57	Rowley NM, White HS. Comparative anticonvulsant	Präklinische Studie

	efficacy in the corneal kindled mouse model of partial epilepsy: Correlation with other seizure and epilepsy models. <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 92 (2-3); p. 163-169 /December 2010/	
58	Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. <i>The Lancet Neurology</i> ; VOL: 10 (11); p. 961-968 /November 2011/	Meta-analysis
59	Schmitz B, Montouris G, Caleo S, Schauble B. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (11); p. 2231-2240 /November 2010	Review
60	Stafstrom CE, Gripon S, Kirkpatrick P. Ezogabine (retigabine). <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> ; VOL: 10 (10); p. 729-730 /October 2011/	Review
61	Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: Newly approved and developmental agents. <i>CNS Drugs</i> ; VOL: 25 (2); p. 89-107 /2011/	Review
62	Weisenberg JLZ, Wong M. Profile of ezogabine (retigabine) and its potential as an adjunctive treatment for patients with partial-onset seizures. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> ; VOL: 7 (1); p. 409-414/2011/	Review
63	Wuttke TV, Lerche H. Novel anticonvulsant drugs targeting voltage-dependent ion channels. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> ; VOL: 15 (10); p. 1167-1177 /200610/	Review

Liste der laufenden Studien – analog 4-E

Es wurden keine laufenden randomisierten Studien mit Retigabin identifiziert.

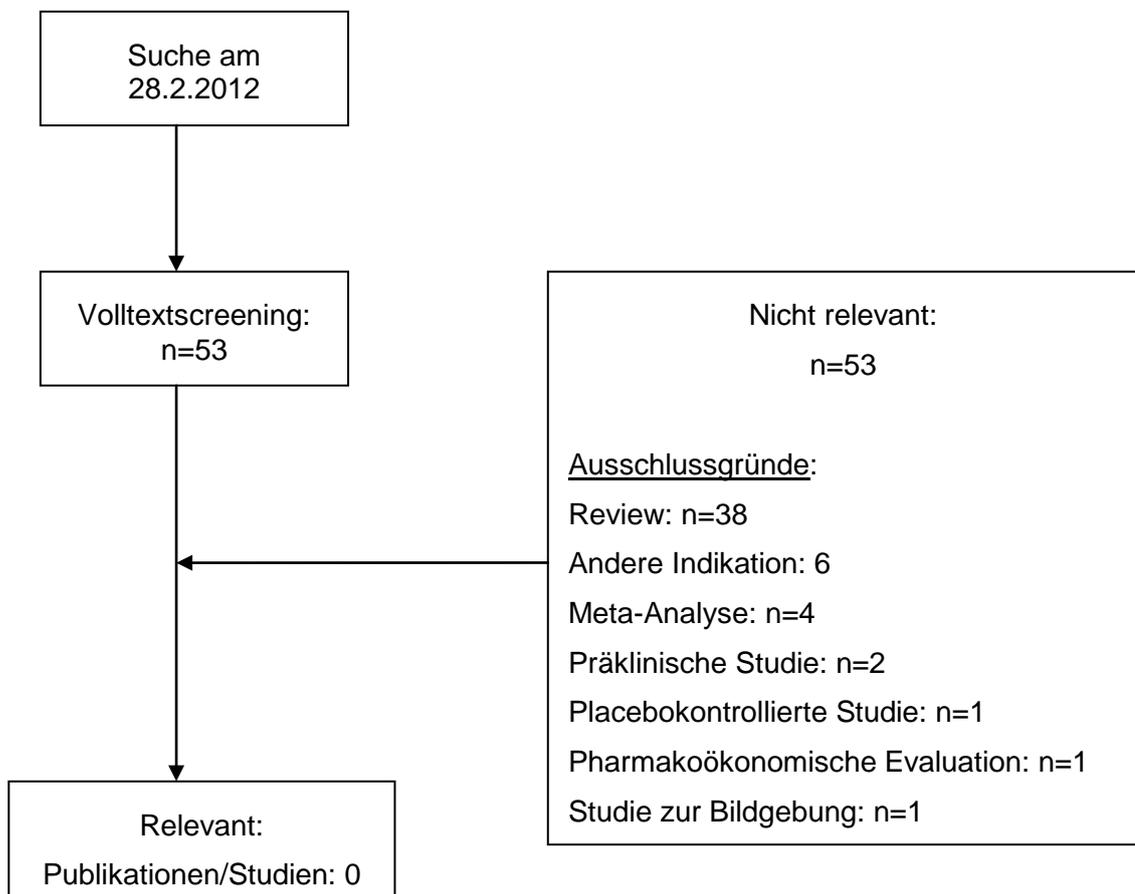
ANHANG B:

Bibliographische Literaturrecherche zu Vergleichsstudien von Topiramaten und Retigabin in der Add-on-Therapie – analog 4.3.2.1.1.2 (Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche)

Es wurde am 28.2.2012 eine bibliographische Literaturrecherche zu Vergleichsstudien von Retigabin und Topiramaten in der Add-on-Therapie durchgeführt (Suchstrategien im Anschluss analog Appendices 4-A und 4-B).

Die Einzelheiten zu den bei jedem Suchschritt erzielten Treffern können dem nachfolgenden Flussdiagramm entnommen werden.

Es wurden in der bibliographischen Literaturrecherche keine Publikationen/Studien zu einem randomisierten Vergleich von Topiramaten und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.



Studien aus der Suche in Studienregistern zu Vergleichsstudien von Topiramat und Retigabin in der Add-on-Therapie – analog 4.3.2.1.1.3 Suche in Studienregistern

Es wurden in Studienregistern keine Vergleichsstudien von Topiramat und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.

Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – analog 4.3.2.1.1.4

Es wurden weder in der bibliographischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine direkte Vergleichsstudie von Topiramat und Retigabin in der Add-on-Therapie identifiziert.

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – analog Anhang 4-A

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem direkten Vergleich von Retigabin und Topiramamat in der Add-on-Therapie fokaler Epilepsien erfolgte mit Hilfe von validierten Filtern, die in der Fachliteratur veröffentlicht wurden. Für Medline ist dies eine Recherchestrategie, die von (Glanville, Lefebvre, & Camosso-Stefinovic 2006) beschrieben wurde. Die Suchschritte, dargestellt in Fig.2 dieser Publikation (CRD/Cochrane Highly Sensitive Search Strategy, 2005 Revision), wurden in die entsprechenden Kommandos des Hostes DIMDI übertragen. In der Datenbank Embase kam eine Strategie zum Einsatz, die von (Wong, Wilczynski, & Haynes 2006) veröffentlicht wurde. Diese Strategie ist in Tab.1 der Publikation dargestellt (Strategies minimizing difference between sensitivity and selectivity). Die Kommandos wurden wiederum in die Kommandosprache von DIMDI übertragen.

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 28.02.2012
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	0
3	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	15
4	2 AND 3	0

Datenbankname INAHTA
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 28.02.2012
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	2
7	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	8
8	CT D EPILEPSY/DT	13
9	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	34
10	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	105
11	8 OR 9 OR 10	119
12	6 AND 7 AND 11	0

Datenbankname
 Suchoberfläche
 Datum der Suche

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 28.02.2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
15	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	12
16	CT D EPILEPSY/DT	40
17	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	108
18	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	168
19	16 OR 17 OR 18	209
20	14 AND 15 AND 19	0

Datenbankname
 Suchoberfläche
 Datum der Suche
 Zeitsegment

Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
 DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 28.02.2012
 ab 1994

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
23	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	25
24	CT D EPILEPSY/DT	40
25	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	146
26	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	196
27	24 OR 25 OR 26	273
28	22 AND 23 AND 27	1

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche	DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche	28.02.2012
Zeitsegment	ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	28
3	CT=RETIGABIN?	0
4	2 OR 3	28
5	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	446
6	CT=TOPIRAMAT?	23
7	5 OR 6	446
8	CT D EPILEPSY/DT	1161
9	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	9018
10	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	4419
11	8 OR 9 OR 10	11820
12	4 AND 7 AND 11	0

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche	28.02.2012
Zeitsegment	ab 1983

Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (Glanville, Lefebvre, & Camosso-Stefinovic 2006), ergänzt durch die Suchbegriffe der Aktualisierung von 2008 (<http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen>). Zusätzliche Suchbegriffe für direkte Vergleichsstudien.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	206
16	CT=RETIGABIN?	0
17	15 OR 16	206
18	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	2870

19	CT=TOPIRAMAT?	0
20	18 OR 19	2870
21	CT D EPILEPSY/DT	20319
22	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	72078
23	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	112840
24	21 OR 22 OR 23	157834
25	DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	604366
26	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	570986
27	PLACEBO/AB OR PLACEBO/TI	130308
28	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	1946944
29	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	276888
30	CT D CLINICAL TRIAL# AS TOPIC	209090
31	QF=DRUG THERAPY	1208887
32	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	376848
33	ACTIVE CONTROL#/TI OR ACTIVE CONTROL#/AB	1554
34	COMPARISON/TI OR COMPARISON/AB OR COMPARED/TI OR COMPARED/AB	2186052
35	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	4906639
36	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	2586533
37	35 NOT 36	4060488
38	17 AND 20 AND 24 AND 37	8
39	check duplicates: unique in s=38;state=update	8

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 28.02.2012
Zeitsegment ab 1983

Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) mit zusätzlichen Suchbegriffen für direkte Vergleichsstudien.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
41	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	446
42	CT=RETIGABIN?	423
43	41 OR 42	446
44	TOPIRAMAT? OR TOPAMAX	11544
45	CT=TOPIRAMAT?	11320
46	44 OR 45	11544
47	CT D EPILEPSY/DT	33380
48	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	196286
49	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB OR SEIZURE?/TI OR SEIZURE?/AB	132385
50	47 OR 48 OR 49	280022
51	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	604511
52	PLACEBO?	231801
53	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	103598
54	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	408735
55	ACTIVE CONTROL#/TI OR ACTIVE CONTROL#/AB	1647
56	COMPARISON/TI OR COMPARISON/AB OR COMPARED/TI OR COMPARED/AB	2305334
57	51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56	2997658
58	43 AND 46 AND 50 AND 57	47
59	check duplicates: unique in s=58;state=update	44

**Insgesamt wurden 53 Publikationen identifiziert.
Suchstrategien – Suche in Studienregistern– analog Anhang 4-B**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.02.2012
Suchstrategie	Topiramate AND Retigabine
Treffer	0

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.02.2012
Suchstrategie	Topiramate AND Retigabine
Treffer	0

Studienregister	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal
Internetadresse	http://clinicaltrials.ifpma.org
Datum der Suche	28.02.2012
Suchstrategie	Topiramate AND Retigabine
Treffer	0

Es wurde in Studienregistern keine Vergleichsstudie von Topiramat und Retigabin identifiziert.

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – analog 4-C

Übersicht der Literatur

	Zitat	Ausschlussgrund
1	Alsaadi T. Neuropsychiatric issues in patients with epilepsy: Focus on depression. <i>Therapy</i> ; VOL: 7 (5); p. 507-515 /September 2010/	Review
2	Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM et al. Ion channels and epilepsy. <i>Current pharmaceutical design</i> ; VOL: 11 (15); p. 1975-2003 /2005/	Review
3	Arnedo V, Kuzniecky R. Advances in epilepsy. <i>Reviews in Neurological Diseases</i> ; VOL: 4 (4); p. 217-221 /200709/	Review
4	Bauer J, Reuber M. Medical treatment of epilepsy. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> ; VOL: 8 (2); p. 457-467 /200311/	Review
5	Beghi E, Beghi M, Cornaggia CM. The use of recently approved antiepileptic drugs: Use with caution, use in refractory patients or use as first-line indications? <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> ; VOL: 11 (12); p. 1759-1767/December 2011/	Review
6	Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (1); p. 7-26 /2010/	Meta-Analyse
7	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 73 (1); p. 1-52 /200701/	Review
8	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 61 (1-3); p. 1-48 /2004 Sep-Oct/	Review
9	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 51 (1-2); p. 31-71 /200209/	Review
10	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 43 (1); p. 11-58 /200101	Review
11	Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fourth Eilat Conference (EILAT IV). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 34 (1); p. 1-41 /199903/	Review
12	Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 92 (2-3); p. 89-124 /December 2010	Review
13	Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 83 (1); p. 1-43 /January 2009/	Review
14	Boon P, Vonck K. Refractaire epilepsie. <i>Refractory epilepsy. Tijdschrift voor Geneeskunde</i> ; VOL: 56 (19); p. 1409-1416 /20001001	Review
15	Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: Current research and practice and future directions. <i>Bipolar Disorders</i> ; VOL: 11	Andere Indikation

	(SUPPL. 2); p. 20-33 /2009	
16	Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? <i>Seizure</i> ; VOL: 20 (5); p. 369-375 /June 2011	Review
17	Centre for Reviews and Dissemination. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis (Structured abstract) <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> (2012 Issue 1); p. DA12010001802 /2010/	Meta-Analyse
18	Chung SS. Retigabine: Could it be the Next Broad-Spectrum Antiepileptic Drug? <i>Current Drug Therapy</i> ; VOL: 5 (1); p. 10-16 /February 2010/	Review
19	Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A et al. Retigabine: The newer potential antiepileptic drug. <i>Pharmacological Reports</i> ; VOL: 62 (2); p. 211-219 /2010/	Review
20	Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. <i>CNS drugs</i> ; VOL: 15 (5); p. 339-50 /2001/	Review
21	Deeks ED. Retigabine (ezogabine): In partial-onset seizures in adults with epilepsy. <i>CNS Drugs</i> ; VOL: 25 (10); p. 887-900 /2011	Review
22	Diener HC, Hartung HP, Bien CG et al. Klinische studien in der neurologie in deutschland 2008. <i>Clinical trials in neurology in Germany 2008. Aktuelle Neurologie</i> ; VOL: 36 (1); p. 8-18 /2009/	Review
23	Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. <i>Drugs</i> ; VOL: 71 (16); p. 2151-2178 /2011/	Review
24	Faulkner MA. Ezogabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in adults with epilepsy. <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> ; VOL: 3; p. 441-448 /2011/	Review
25	Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: An on-line survey. <i>BMC Pediatrics</i> ; VOL: 11 /20110518/	Andere Indikation
26	Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. <i>P and T</i> ; VOL: 35 (7); p. 392-415 /July 2010/	Review
27	Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. <i>Epilepsy and Behavior</i> ; VOL: 17 (1); p. 64-69 /January 2010/	Review
28	Guertler S, Ebner A, Tuxhorn I et al. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. <i>Neurology</i> ; VOL: 65 (7); p. 1032-1036 /20051011	Studie zur Bildgebung
29	Jain KK. An assessment of rufinamide as an anti-epileptic in comparison with other drugs in clinical development. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> ; VOL: 9 (4); p. 829-840	Review
30	Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: Recent advances and future prospects. <i>Drugs</i> ; VOL: 68 (14); p. 1925-1939 /2008/	Review
31	Johnston A, Hamandi K. Cost-effectiveness of pregabalin: A UK perspective <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> ; VOL: 7 (4); p. 327-333 /200708/	Pharmakoökonomische Evaluation
32	Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric	Andere Indikation

	disorders. <i>Epilepsy and Behavior</i> ; VOL: 21 (1); p. 1-11 /May 2011	
33	Landmark CJ, Johannessen SI. Safety aspects of antiepileptic drugs-focus on pharmacovigilance. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> ; VOL: 21 (1); p. 11-20/January 2012/	Review
34	Loescher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies. <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 69 (3); p. 183-272 /200606/	Review
35	Moseng L, Saeter M, Morch-Johnsen GH et al. Retinal nerve fibre layer attenuation: Clinical indicator for vigabatrin toxicity. <i>Acta Ophthalmologica</i> ; VOL: 89 (5); p. 452-458 /August 2011	Präklinische Studie
36	Mula M. New antiepileptic drugs: Molecular targets. <i>Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry</i> ; VOL: 9 (2); p. 79-86 /June 2009/	Review
37	Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial onset seizures. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> ; VOL: 15 (3); p. 415-431/September 2010/	Review
38	Patsalos PN. The new generation of anti-epileptic drugs. <i>Emerging Drugs</i> ; VOL: 4; p. 87-105 /1999/	Review
39	Peltola J, Peltola M, Raitanen J et al. Seizure-freedom with combination therapy in localization-related epilepsy. <i>Seizure</i> ; VOL: 17 (3); p. 276-280 /200804/	Review
40	Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 44 (SUPPL. 4); p. 41-47 /20030701/	Review
41	Pitkaenen A, Kubova H. Antiepileptic drugs in neuroprotection. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> ; VOL: 5 (4); p. 777-798 /200404	Andere Indikation
42	Pollard JR, French J. Antiepileptic drugs in development. <i>Lancet Neurology</i> ; VOL: 5 (12); p. 1064-1067 /2006/	Review
43	Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> ; VOL: 68 (15); p. 1197-1204 /200704/	Placebokontrollierte Studie
44	Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. <i>Current Opinion in Neurology</i> ; VOL: 24 (2); p. 159-164 /April 2011	Review
45	Ray A, Wyllie E. Treatment options and paradigms in childhood temporal lobe epilepsy. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> ; VOL: 5 (6); p. 785-801 /200511/	Andere Indikation
46	Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. <i>Brain</i> ; VOL: 129 (1); p. 18-35 /200601/	Review
47	Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 52 (2); p. 219-233 /February 2011	Meta-Analyse
48	Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: α , δ , SV2A, and $K_{v}7/KCNQ/M$ potassium channels. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> ; VOL: 8 (4); p. 345-352 /2008/	Review
49	Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M et al. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. <i>CNS neuroscience & therapeutics</i> ; VOL: 17 (3); p. 167-77 /201106/	Andere Indikation

50	Rowley NM, White HS. Comparative anticonvulsant efficacy in the corneal kindled mouse model of partial epilepsy: Correlation with other seizure and epilepsy models. <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 92 (2-3); p. 163-169 /December 2010/	Präklinische Studie
51	Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. <i>The Lancet Neurology</i> ; VOL: 10 (11); p. 961-968 /November 2011/	Meta-Analyse
52	Schmitz B, Montouris G, Caleo S, Schauble B. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (11); p. 2231-2240 /November 2010	Review
53	Wuttke TV, Lerche H. Novel anticonvulsant drugs targeting voltage-dependent ion channels. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> ; VOL: 15 (10); p. 1167-1177 /200610/	Review

Liste der laufenden Studien – analog 4-E

Es wurden keine laufenden randomisierten Studien mit Retigabin identifiziert.

ANHANG C: ZUSAMMENFASSUNG: POST HOC ANALYSE LTG SUBGRUPPE DER RETIGABIN-ZULASSUNGSSTUDIEN

Tabelle A1: Charakterisierung der Subpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subpopulationen	N	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Geschlecht w/m(%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig		
				Mediane Anfallsfrequenz zu Baseline / 28 d	Mittlere Krankheitsdauer (Jahre)	AED-Komedikation (% Pat. mit 1/2/3 AEDs)
Pat. mit Lamotrigin und mind. einem zusätzlichen Antiepileptikum (außer Topiramate) als Baselinemedikation						
BT+PCB	99	36,7	49,5 / 50,5	10,9	25,1	0 / 56 / 44
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	170	37,5	51,2 / 48,8	12,4	23,7	0 / 69 / 31
Pat. mit Lamotrigin und Topiramate (und beliebige sonstige Antiepileptika) als Baselinemedikation						
BT+PCB	15	36,5	60,0 / 40,0	7,0	23,2	0 / 27 / 73
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	20	35,1	90,0 / 10,0	23,3	20,9	0 / 50 / 50
Patienten mit Lamotrigin und mind. einem weiteren Antiepileptikum als Baselinemedikation (Vereinigungsmenge der beiden obigen Subpopulationen) = zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA						
BT+PCB	114	36,7	50,9 / 49,1	10,0	24,8	0 / 52 / 48
BT+Retigabin (gepoolte Dosierungen)	190	37,2	55,3 / 44,7	13,3	23,4	0 / 67 / 33

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 903.92, 903.93, 903.94

Abkürzung: Pat. = Patienten, AED = Antiepileptic Drug, BT=Basistherapie, PCB=Placebo

Tabelle A2: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ ((mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	26 (23%)	67 (35%)	2,05 (1,17-3,59) p=0,010

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabelle 989.31

Tabelle A3: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	20 (18%)	53 (28%)	2,11 (1,15-3,88) p=0,014

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabelle 989.32

Tabelle A4: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl anfallsfreier Patienten N (%)		Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	2 (2%)	4 (2%)	1,20 (0,22-6,68) p=0,832

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabelle 916.5

Tabelle A5: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin versus Placebo – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl anfallsfreier Patienten N (%)		Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	1 (1%)	1 (1%)	0,60 (0,04-9,65) p=0,717

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabelle 915.5

Tabelle A6: Ergebnisse für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Mittelwert ± Standardabweichung		Effect Size (Hedges' g) (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	99	127	3,2 ± 0,86	3,1 ± 1,01	-0,11 (-0,37;0,16) p=0,431

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Anmerkung: negative Werte entsprechen einer Verbesserung; Studie 3065A1-205 nicht mit in die Analyse des CGI einbezogen, da abweichende Operationalisierung des Endpunkts im Vergleich zu den Phase 3 Studien (s. Modul 4 des eingereichten Nutzendossiers).

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 771.6, 772.6 (+ eigene Berechnungen für den gepoolten, studienübergreifenden Fall)

Tabelle A7: Ergebnisse für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Mittelwert ± Standardabweichung		Effect Size (Hedges' g) (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	91	116	3,1 ± 1,02	3,0 ± 0,99	-0,10 (-0,37;0,17) p=0,477

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Anmerkung: negative Werte entsprechen einer Verbesserung; Studie 3065A1-205 nicht mit in die Analyse des CGI einbezogen, da abweichende Operationalisierung des Endpunkts im Vergleich zu den Phase 3 Studien (s. Modul 4 des eingereichten Nutzendossiers).

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 771.3, 772.3 (+ eigene Berechnungen für den gepoolten, studienübergreifenden Fall)

Tabelle A8: Ergebnisse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse	Anzahl Patienten mit Unerwünschten Ereignissen	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)

			N (%)		p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	8 (7%)	50 (26%)	4,73 (2,15-10,40) p < 0,001

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabelle 102

Tabelle A9: Ergebnisse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Studienabbruch N (%)		Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	15 (13%)	56 (29%)	2,76 (1,47-5,16) p = 0,002

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 1005, 90

Tabelle A10: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	1 (1%)	10 (5%)	6,28 (0,79-49,70) p = 0,082

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 103.3, 104.3, 105.3

Tabelle A11: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Übelkeit (Nausea) N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	4 (4%)	11 (6%)	1,69 (0,53-5,44) p = 0,379

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 103.3, 104.3, 105.3

Tabelle A12: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Schwindel (Dizziness) N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	8 (7%)	54 (28%)	5,26 (2,40-11,53) p < 0,001

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 103.3, 104.3, 105.3

Tabelle A13: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	5 (4%)	23 (12%)	3,00 (1,11-8,14) p = 0,031

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 103.3, 104.3, 105.3

Tabelle A14: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie

	Zahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert
	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+PCB	BT+RET (gepoolte Dosierungen)	BT+RET (gepoolte Dosierungen) vs. BT+PCB
Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA als Basistherapie	114	190	9 (8%)	38 (20%)	2,92 (1,35-6,29) p = 0,006

Abkürzungen: BT = Basistherapie, PCB = Placebo; RET = Retigabin

Quelle: interne post hoc Subgruppenanalyse GSK, Tabellen 103.3, 104.3, 105.3

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel: Trobalt. 2011. 1-3-2012.
2. Binnie, C. D., Debets, R. M. C., Engelsman, M., Meijer, J. W. A., Meinardi, H., Overweg, J., Peck, A. W., Van Wieringen, A., & Yuen, W. C. 1989, "Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy", *Epilepsy Research*, vol. 4, no. 3, pp. 222-229.
3. Boas, J., Dam, M., Friis, M. L., Kristensen, O., Pedersen, B., & Gallagher, J. 1996, "Controlled trial of lamotrigine (Lamictal-«) for treatment-resistant partial seizures", *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 94, no. 4, pp. 247-252.
4. Chung, S., Ben-Menachem, E., Sperling, M. R., Rosenfeld, W., Fountain, N. B., Benbadis, S., Hebert, D., Isojarvi, J., & Doty, P. 2010, "Examining the Clinical Utility of Lacosamide: Pooled Analyses of Three Phase II/III Clinical Trials. [Article]", *CNS Drugs*, vol. 24, no. 12, pp. 1041-1054.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie der DGN - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008. 15-9-2011.
6. French, J. A. & Faught, E. 2009, "Rational polytherapy", *Epilepsia*, vol. 50, pp. 63-68.
7. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV (Übergangsregelung); Dossier-Nr.: 2011-05-05-D-008. 2011. 9-8-2011.
8. Glanville, J. M., Lefebvre, C., & Camosso-Stefinovic, J. 2006, "How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on", *Journal of the Medical Library Association*, vol. 94, no. 2, pp. 130-136.
9. GlaxoSmithKline 2011, *Fachinformation Lamictal (Lamotrigin)*.
10. Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. 2007, "Predictors of pharmacoresistant epilepsy", *Epilepsy Res*, vol. 75, no. 2-3, pp. 192-196.
11. IQWiG. Telaprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Kurzfassung der Nutzenbewertung. 2012. 2-3-2012.
12. Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G., & Yuen, W. C. 1989, "Controlled Trial of Lamotrigine (Lamictar) for Refractory Partial Seizures", *Epilepsia*, vol. 30, no. 3, pp. 356-363.
13. Kwan, P. & Brodie, M. J. 2000, "Early identification of refractory epilepsy", *N Engl J Med*, vol. 342, no. 5, pp. 314-319.
14. Loiseau, P., Yuen, A. W. C., Duch+®, B., M+®nager, T., & rn+®-B+çs, M. C. 1990, "A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures", *Epilepsy Research*, vol. 7, no. 2, pp. 136-145.

15. Matsuo, F., Bergen, D., Faught, E., Messenheimer, J. A., Dren, A. T., Rudd, G. D., & Lineberry, C. G. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 43[11], 2284-2291. 1993.
16. Messenheimer, J., Ramsay, R. E., Willmore, L. J., Leroy, R. F., Zielinski, J., Mattson, R., Pellock, J. M., Valakas, A. M., Womble, G., & Risner, M. 1994, "Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial", *Epilepsia*, vol. 35, no. 1, pp. 113-121.
17. Mohanraj, R. & Brodie, M. J. 2006, "Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules", *Eur J Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 277-282.
18. Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad. Paragraphe 5980000 . Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad 18.11.2011 . 2011a.
19. Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad. Paragraphe 5980000 (Übersetzung Paragraphe 5980000). Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad 18.11.2011 . 2011b.
20. National Health Service - Ministry of Health of the Republic of Latvia. Decision. 2012.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy . 2011. 6-9-2011.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (update). 2012. 1-3-2012.
23. NMA (Norwegian Medicines Agency). Refusjonsvedtak. 2011a.
24. NMA (Norwegian Medicines Agency). Reimbursement decision (Übersetzung Refusjonsvedtak). 2011b.
25. Sander, J. W. A. S., Patsalos, P. N., Oxley, J. R., Hamilton, M. J., & Yuen, W. C. 1990, "A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy", *Epilepsy Research*, vol. 6, no. 3, pp. 221-226.
26. Schapel, G. J., Beran, R. G., Vajda, F. J., Berkovic, S. F., Mashford, M. L., Dunagan, F. M., Yuen, W. C., & Davies, G. 1993, "Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 56, no. 5, pp. 448-453.
27. Schmidt, D., Ried, S., & Rapp, P. Add-on treatment with lamotrigine for intractable partial epilepsy: a placebo-controlled cross-over trial (20th IEC Proceedings). *Epilepsia* 34, 66. 1993. Blackwell Publishing Ltd.
28. Scottish Medicines Consortium. retigabine, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg and 400mg film-coated tablets (Trobalt®) SMC No. (712/11). 2011. 2-11-2011.

29. Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., & Chadwick, D. W. 1993, "Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy", *Epilepsia*, vol. 34, no. 2, pp. 312-322.
30. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Beschluss (Übersetzung von Beslut). 2011a.
31. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Beslut. 2011b. 7-12-2011b.
32. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., & Haynes, R. B. 2006, "Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE", *Journal of the Medical Library Association*, vol. 94, no. 4, pp. 451-455.

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten
Keine Stellungnahme

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V.

Datum	05.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin/Trobalt
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist gut bekannt, dass Epilepsiepatienten sehr individuell auf die Behandlung mit Medikamenten, sog. Antiepileptika, reagieren. Dies betrifft sowohl die Wirkungen der Medikamente, als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen, sprechen manche Patienten auf ein bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren. Es gibt Hinweise, dass dies mit der Art der Epilepsie, mit genetischen Merkmalen und mit dem Wirkmechanismus der Medikamente in Verbindung steht, weshalb sich zunehmend der Begriff der 'rationalen Epilepsitherapie' durchsetzt, nach der man Patienten, die auf das erste Medikament nicht ansprechen oder Nebenwirkungen entwickeln, lieber auf ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus umstellt.</p> <p>Deshalb ist die Entwicklung von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen besonders wichtig für Patienten, die auf die bisher verfügbaren Substanzen nicht ansprechen. Diese allgemeinen Prinzipien der Epilepsiebehandlung werden im Folgenden mit Bezug auf das jetzt eingeführte Retigabin, das einen neuen und bisher einzigartigen Wirkmechanismus aufweist, genauer ausgeführt.</p> <p>Der Bedarf an neuen Antiepileptika begründet sich auch aus der hohen Rate an Patienten, bei denen mit verschiedenen Antiepileptika keine Anfallskontrolle erzielt werden kann. Der Prozentsatz an Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie beträgt immer noch weit über 20% (Kwan et al. 2011). Besonders hoch ist die Rate der Pharmakoresistenz bei der Subgruppe von Patienten mit fokalen Epilepsien.</p> <p>Grundsätzlich verfolgt die Entwicklung neuer Antiepileptika verschiedene Ziele:</p>	<p>Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA und nicht auf Basis eines Wirkmechanismus.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. verbesserte Wirksamkeit bei bislang therapierefraktärer Epilepsie, 2. verbesserte Verträglichkeit, 3. vereinfachte Anwendung (z.B. Applikationsintervalle, reduzierte oder keine Interaktionen, schnelle Titrierbarkeit), 4. breite Anwendbarkeit auch bei anderen neurologischen Erkrankungen oder Komorbiditäten, 5. erkrankungsmodifizierende und präventive Effekte (antiepileptogen; bislang für kein Antiepileptikum nachgewiesen).</p> <p>Antiepileptika mit neuem Wirkungsmechanismus (wie Retigabin) werden dabei insbesondere mit dem Ziel entwickelt, bei guter Verträglichkeit einen Therapieerfolg bei bislang pharmakoresistenten Patienten zu erzielen. Im Hinblick auf die Ursachen des Therapieversagens bei diesen Patienten ist nach aktuellem Kenntnisstand davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Schmidt und Löscher 2009). In diesem Zusammenhang zeigen verschiedene Daten, dass große interindividuelle Unterschiede im Hinblick auf den relativen Beitrag einzelner Faktoren und Mechanismen zum Therapieversagen existieren. Antiepileptika mit neuem Wirkungsmechanismus (wie Retigabin) sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da die Wirksamkeit auch durch erkrankungsassoziierte Veränderungen in der Empfindlichkeit der Zielstrukturen bedingt sein kann.</p> <p>Untersuchungen an Patientengewebe deuten auf erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Expression, Untereinheitenzusammensetzung und der Sensitivität von Zielstrukturen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hin (gilt z.B. für spannungsabhängige Natriumkanäle als Zielstruktur von Lamotrigin). Außerdem kann sich nach neueren Erkenntnissen z.B. durch Änderungen in der Elektrolytverteilung in den Neuronen des epileptischen Gehirns die Wirkung eines Neurotransmitters umkehren (Palma et al. 2006). So kann GABA statt hemmender Effekte plötzlich erregende Effekte im epileptischen Gehirn auslösen. Eine pharmakologische Förderung der GABAergen Neurotransmission durch zugelassene Wirkstoffe erzielt in einer solchen Ausgangssituation verständlicherweise nicht den gewünschten therapeutischen Effekt.</p> <p>Die klinische Erfahrung zeigt, dass für Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie auch nach erfolgloser Anwendung verschiedener Antiepileptika noch die Hoffnung besteht, durch Zugabe weiterer, i.d.R. neuer Wirkstoffe einen Therapieerfolg zu erzielen (Schiller und Najjar 2008; Callaghan et al. 2007; Luciano und Shorvon 2007). Insbesondere Antiepileptika, die einen neuartigen Wirkungsmechanismus aufweisen, können sich bei Patienten als wirksam erweisen, bei denen Antiepileptika mit klassischem Ansatzpunkt (wie z.B. spannungsabhängige Natriumkanäle oder GABAerges System) versagt haben (Schiller und Najjar 2008; Callaghan et al. 2007; Luciano und Shorvon 2007). In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass es sich bei Retigabin um ein Antiepileptikum mit einem neuen Wirkungsmechanismus handelt, der von keiner der bisher zur Verfügung stehenden Substanzen geteilt wird. Die antikonvulsive Wirkung von Retigabin beruht auf einer Stabilisierung des Kaliumkanals im geöffneten Zustand, wodurch die zelluläre Erregbarkeit herabgesetzt wird.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus den dargestellten Sachverhalten erklärt sich auch, dass neue Wirkstoffe jeweils nur bei einer Subgruppe von Patienten mit bislang therapierefraktärer Epilepsie einen Therapieerfolg herbeiführen können. Dass dies auch für das Antiepileptikum Retigabin der Fall ist, wurde in den klinischen Studien zur Zulassung von Retigabin belegt (Brodie et al. 2010; French et al. 2011). Die Patientenpopulation, in der Retigabin geprüft wurde, entsprach dabei einer Population mit therapierefraktärer Epilepsie entsprechend der anerkannten Definition einer Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Kwan et al. 2010). In dieser Subgruppe von Patienten mit bislang hochgradig therapierefraktärer Epilepsie ist damit ein Zusatznutzen durch die Erzielung von Anfallsfreiheit (ca. 10% der Patienten) oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz (sog. Responder; ca. 30% der Patienten) nachhaltig belegt (Schiller und Najjar 2008). Im Hinblick auf die erheblichen direkten und indirekten Kosten einer therapierefraktären Epilepsie (Hamer et al. 2006; Strzelczyk et al. 2008), ist der durch Retigabin erzielte Therapieerfolg in der Patientensubgruppe nicht nur im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten (Birbeck et al. 2002), sondern auch im Hinblick auf die sozioökonomische Situation entsprechend einzustufen.</p> <p>Aus der geschilderten Sachlage zur therapeutischen Situation beim Management von Epilepsiepatienten ergibt sich die besondere Problematik im Hinblick auf die Evaluierung des Zusatznutzens oder die Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen sollte dabei im Hinblick auf die Patientengruppen mit bislang therapierefraktärer Epilepsie gewertet werden, bei denen mit Retigabin ein Therapieerfolg erzielt werden konnte.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus weisen wir darauf hin, dass die bei Pharmakotherapieresistenz als Add-on- oder in Kombinationstherapie hinzu gegebene Antiepileptika in der Regel wieder abgesetzt werden, wenn sich der gewünschte Effekt nicht einstellt. So liegen die entsprechenden Retentions- oder Fortführungsraten für Topiramamat in einem Bereich unter 50% (Chung et al 2007). Auch wenn noch keine vergleichbaren Daten vorliegen, ist nicht zu befürchten, dass Patienten auch dann noch mit Retigabin behandelt würden, wenn sich kein entsprechender Zusatznutzen einstellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Wahl der Vergleichssubstanz</p> <p>Laut AM-NutzenV (§6) stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei medikamentöser Behandlung dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grundsätzliche Zulassung für das Anwendungsgebiet - Patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt - Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören - Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. <p>Die Nutzenbewertung von Retigabin durch das IQWiG erfolgte gegenüber Lamotrigin bzw. Topiramat. Dazu ist anhand obiger Auswahlkriterien der zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) anzumerken:</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma GlaxoSmithKline (5.1)</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt</i> Bislang wurde nach dem Wissensstand der DGfE noch für keines der Antiepileptika ein patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt. - <i>Grundsätzliche Zulassung im Anwendungsgebiet / nach anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet</i> Lamotrigin und Topiramate sind zur Monotherapie <u>UND</u> Zusatztherapie bei fokalen <u>UND</u> generalisierten Epilepsien bei Erwachsenen <u>UND</u> Kindern zugelassen. Damit ist das Zulassungsgebiet beider Präparate um entscheidende Faktoren größer und anders als das von Retigabin. Durch den Charakter der Zulassung werden beide Substanzen, insbesondere Lamotrigin, vornehmlich zunächst als Monotherapie eingesetzt und somit nicht im Anwendungsgebiet von Retigabin, nämlich spät in der Therapiekaskade, wenn initiale Monotherapie(n) keinen Erfolg hatten. Diese Unterschiede in der Zulassung reflektieren den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (Marson et al. 2007) und haben weit reichende Folgen für die Versorgungsrealität. So waren in den Zulassungsstudien für Retigabin 25 % der Patienten bereits 	<p>Sowohl Lamotrigin als auch Topiramate sind, ebenso wie Retigabin, für die Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle bei Erwachsenen zugelassen. Aus der Zulassung selbst ergibt sich nicht zwingend, dass Retigabin ausschließlich für refraktäre Patienten, d.h. Patienten, welche trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika in Mono-oder Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden, in Betracht kommt; allein aus dem Begriff Zusatztherapie lässt sich eine solche Einschränkung nicht ableiten. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist vielmehr so allgemein gefasst, dass es die Anwendung von Retigabin weder auf therapierefraktäre Patienten beschränkt noch für die frühe Zusatztherapie mit dem Arzneimittel ausschließt. Darüberhinaus schließt die im Vergleich zu Retigabin um die Monotherapie erweiterte Zulassung von Lamotrigin, bzw. Topiramate nicht deren Einsatz für die Zusatztherapie refraktärer Patienten aus.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Lamotrigin und 17 % der Patienten mit Topiramamat vorbehandelt worden. Als klinisches Beispiel mag die Kohorte der 30 Patienten, die bislang am Erlanger Epilepsiezentrum mit Retigabin behandelt wurden, gelten. Hier waren 75% der Patienten bereits mit Lamotrigin und 37% bereits mit Topiramamat vorbehandelt und hatten darauf nicht reagiert. Erfreulicherweise zeigte sich bei etwa 13% (exakte Auswertung noch nicht möglich) unter Retigabin eine relevante Verbesserung.</p> <p>Auch die zurzeit geltende S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl zur Monotherapie und stellt Lamotrigin in der Therapiekaskade weit vor Retigabin, sodass das Patientenkontingent, das Lamotrigin erhält, ein völlig anderes ist als das, für das Retigabin eine Therapieoption darstellt. Wie das pU im Dossier korrekt ausgeführt hat, ist die Responder-Rate negativ mit der Zahl der bislang bei einem Patienten getesteter Antiepileptika korreliert (Schiller und Najjar, 2008; Callaghan et al., 2007; Luciano and Shorvon, 2007).</p> <p>In diesem Zusammenhang ist auch zu betonen, dass die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft basierend auf der Tatsache, dass Retigabin erst vor kurzem zugelassen wurde, zu Retigabin folgende Stellungnahme</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgegeben hat: „Daher sollte Retigabin nicht in der First-Line-Zusatztherapie eingesetzt werden.“ (http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/2011020-Trobalt.pdf). Dieser Empfehlung schließt sich die DGfE und die DGN an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammenfassend ist die DGfE und die DGN damit der Meinung, dass Lamotrigin und / oder Topiramid nicht den Anforderungen gemäß AM-NutzenV einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Retigabin entsprechen, auch wenn für beide ein Festbetrag festgesetzt worden ist.</p> <p>Es kann nur ein Vergleich mit einem Arzneimittel sinnvoll sein, das erst kürzlich als Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter zugelassen wurde, da ansonsten die Therapiehistorie im Hinblick auf die Zahl geprüfter Antiepileptika stark differieren wird. Da für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die medizinischen Gründe überwiegen, muss aus ihrer Sicht auch in Kauf genommen werden, wenn für keines der dabei in Frage kommenden Medikamente zurzeit ein Festbetrag festgelegt worden ist.</p>	<p>Auch die Bewertung der AkdÄ zu Retigabin in „Neue Arzneimittel“ gibt keine Empfehlungen zu einer Stufentherapie oder einer Therapiekaskade. Die AkdÄ schreibt: „Seine (d.h. Retigabins) Wirksamkeit ist in höherer Dosierung (900–1200 mg) mit anderen Antikonvulsiva (AED) in dieser Indikation vergleichbar. In dieser Dosierung ist die Verträglichkeit eingeschränkt. Das Risikoprofil ist im Vergleich zu anderen AED noch unzureichend bewertbar. Daher sollte Retigabin derzeit nicht in der First-line-Zusatztherapie eingesetzt werden.“ Die AkdÄ geht damit auch von einer Gleichwertigkeit bzgl. der Wirksamkeit von Retigabin aus. Wegen des noch nicht abschließend zu beurteilenden Risikoprofils wird lediglich ein zurückhaltender Einsatz empfohlen.</p> <p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma GlaxoSmithKline (5.1) „GSK stellt den Zusatznutzen für Retigabin nur für die Zusatznutzenpopulation, nicht für die gesamte Zielpopulation fest“</p> <p>Aus den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Retigabin keine Änderung.</p> <p>Der Zeitpunkt der Zulassung ist für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein maßgebliches Kriterium.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie bieten gerne einen Dialog mit dem G-BA an, um für die Patienten mit Epilepsie in den Verfahren der Nutzenbewertung von Antiepileptika zu Ergebnissen zu kommen, die die Wirtschaftlichkeit der Behandlung und den medizinischen Fortschritt gleichermaßen berücksichtigen.	

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin/ Trobalt®
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. die Antiepileptika Zonegran® und Zebinix® in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Zonegran® lautet: „Zonegran® ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung“.</p> <p> FI_Zonegran.pdf</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Zebinix® lautet: „Zebinix® wird zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet“.</p> <p> FI_Zebinix.pdf</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Trobalt® lautet: „Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber“, also in einem für unsere Präparate vergleichbaren Anwendungsgebiet.</p> <p> 2011-11-07_Modul 1_Retigabin.pdf</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der frühen Nutzenbewertung von Retigabin betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind.	
<p>In seinem Bericht Nr. 119 zu Retigabin fasst das IQWiG unter Abschnitt 2 (Nutzenbewertung) seine Nutzenbewertung wie folgt kurz zusammen:</p> <p> 2011-05-15-D-008_R etigabin_IQWiG-Nutz</p> <p>„Hintergrund</p> <p>Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 14.11.2011 übermittelt.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramate als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu Retigabin mit Lacosamid. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Diese Abweichung ist jedoch nicht ausreichend begründet.</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Retigabin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</p> <p>Unter 2.2 Fragestellung stellt das Institut fest: „Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Institutes nicht ausreichend begründet“, und verweist auf die detaillierte Erläuterung hierzu unter Abschnitt 2.7.1.</p> <p>Als Konsequenz ergibt sich letztlich, dass das gesamte Modul 4 des vom pU vorgelegten Dossiers aus Sicht des IQWiG nicht zu verwerten ist.</p> <p>Dadurch versäumt es das IQWiG, dem G-BA eine umfassende Information zu Retigabin zur Verfügung zu stellen. Wir sind aber der Ansicht, dass es für eine abschließende (und möglichst objektive) Entscheidungsfindung notwendig ist, dass von pU</p>	<p>In dem am 14. November 2011 eingereichten Dossier zum Wirkstoff Retigabinin wurde im Modul 4 „Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ vom pharmazeutischen Unternehmer Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und entsprechende Studienauswertungen zu diesem Vergleich vorgenommen. Es lagen keine Daten zum Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie vor.</p> <p>Eine systematische Aufarbeitung liegt nicht vor. Damit sind die Anforderungen an das Dossier gemäß § 9 VerfO, die sich aus den Standards der evidenzbasierten Medizin herleiten und eine sachgerechte Bewertung ermöglichen, nicht erfüllt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgelegte Nutzendossiers vollständig in Nutzenbewertungen des IQWiG gewürdigt werden. Schließlich erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst bei der Nutzenbewertungsentscheidung des G-BA abschließend.</p> <p>Dies wurde auch ausführlich im Newsletter des G-BA Nr. 08 vom August 2011 erläutert: „Durch das AMNOG wird in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln eine weltweit einmalige Transparenz der Bewertungsverfahren gewährleistet, die zum gegebenen Zeitpunkt eine uneingeschränkte Überprüfung sowohl der erfolgten Bewertungen als auch der dagegen erhobenen Einwände eröffnen. Es werden sowohl das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier und die auf dieser Grundlage erfolgte Nutzenbewertung zum jeweiligen Zeitpunkt veröffentlicht, als auch die dazu erfolgte Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertungsentscheidung des G-BA. Dies erlaubt jedem Interessierten eine Beurteilung der Angemessenheit und Objektivität des Verfahrens und seiner Ergebnisse.</p> <p>Dies gilt auch für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, die jetzt im Vorfeld der Nutzenbewertung teilweise auf Kritik betroffener pharmazeutischer Unternehmer stößt. Sie wird auf Grundlage der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) in Abstimmung mit dem Unterausschuss Arzneimittel festgelegt und dem pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen eines Beratungsgesprächs zunächst rechtlich unverbindlich mitgeteilt. Erst bei der Nutzenbewertungsentscheidung selbst erfolgt sie</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Retigabin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen von Retigabin gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p> <p>Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder dem pharmazeutischen Unternehmer noch dem IQWiG oder sonst einem vom G-BA beauftragten Dritten gemäß § 35a Abs.2 Satz 2 SGB V, sondern dem G-BA selbst obliegt (vgl. BT-Drs.17/2413, Seite 21, linke Spalte: „Der Gemeinsame Bundesausschuss legt die Vergleichstherapie fest.“). Das Gesetz legt dies zwar nicht ausdrücklich fest. Aus der an den G-BA gerichteten gesetzlichen Aufgabenzuweisung, den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (§ 35a Abs.1 Satz 1 SGB V), folgt jedoch zugleich das Recht, die für die Durchführung der vergleichenden Nutzenbewertung erforderlichen, insbesondere methodischen Festlegungen, zu denen die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gegenüber der der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ermittelt werden soll, unzweifelhaft gehört, zu treffen. Dem entspricht, dass der G-BA gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V i.V.m. § 8 Abs.2 Satz 3 AM-NutzenV den pharmazeutischen Unternehmer dazu beraten soll, welche Unterlagen und Studien für die Nutzenbewertung und für die Erstellung des</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abschließend.“ ... „Eine vertiefte Auseinandersetzung hierüber kann daher ernsthaft erst nach der Veröffentlichung von Dossier und Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Stellungnahmeverfahren erfolgen.“</p>  <p>G-BA_Newsletter.pdf</p>	<p>Dossiers vorzulegen sind sowie gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Nachweis des Zusatznutzens im Dossiers zu führen ist.</p> <p>Der Umstand, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie weder im Zeitpunkt ihrer Mitteilung im Beratungsgespräch noch bei Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung rechtsverbindlich durch einen Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V festgelegt hat, begründet weder einen Vertrauenstatbestand noch einen Anspruch zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers des Inhalts, dass das IQWiG verpflichtet wäre, die Prüfung, ob das zu bewertende Arzneimittel einen Zusatznutzen hat, sowohl gegenüber der vom G-BA als auch der vom pharmazeutischen Unternehmer als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Therapie vorzunehmen. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck der vom G-BA auf Anforderung des pharmazeutischen Unternehmers durchzuführenden Beratung zur Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V. Wie bereits ausgeführt, dient die Beratung dazu, dem pharmazeutischen Unternehmer mitzuteilen, welche Unterlagen und Studien für die Erstellung des Dossiers relevant sind und unter welcher Fragestellung der G-BA die Nutzenbewertung durchführen wird, mit anderen Worten, gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist. Nimmt ein pharmazeutischer Unternehmer eine Beratung gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 AM-NutzenV, insbesondere zu der nach den in § 6 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 6 VerfO festgelegten</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien zu ermittelnden zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vergleichende Nutzenbewertung nicht in Anspruch und weicht diese, wie es im Verfahren der Nutzenbewertung von Retigabin der Fall gewesen ist, von der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst im Dossier vorgeschlagenen Vergleichstherapie ab, kann der pharmazeutische Unternehmer nicht darauf vertrauen, dass die Nutzenbewertung unter der von ihm formulierten Fragestellung durchgeführt wird. Dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Form eines rechtsverbindlichen Beschlusses festgelegt wird, ändert nichts an der hohen faktischen Bindungswirkung ihrer Feststellung im Zeitpunkt der Mitteilung an den pharmazeutischen Unternehmer und der Beauftragung des IQWiG. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Behandlung, die nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in einer Indikation zweckmäßig und wirtschaftlich ist. Stellt der G-BA auf der Grundlage eines vollständig ermittelten Sachverhalts nach den in § 6 AM-NutzenV festgelegten Kriterien fest, welche Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, mithin als Therapiestandard in einem bestimmten Anwendungsgebiet anzusehen ist, streitet eine Vermutung für die Richtigkeitsgewähr dieser Feststellung. Es bleibt dem pharmazeutischen Unternehmer zwar unbenommen, mit Begründung von dieser Feststellung abzuweichen. Entspricht die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und führt er den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hilfsweise im Dossier, läuft er Gefahr, dass das Dossier insoweit als unvollständig anzusehen ist.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Dossierbewertung beschreibt das IQWiG die von G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie für Retigabin wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lamotrigin• Topiramate in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird <p>Offensichtlich sollten Teilpopulationen der zu Retigabin vom pU vorzulegenden Studien analysiert werden.</p> <p>Dazu ist festzustellen, dass eine derartige post-hoc Aufspaltung von Studienpopulationen in Teilpopulationen als rein datengetrieben und ergebnisorientiert charakterisiert werden muss und damit gängigen Methoden der Analyse und Interpretation klinischer Studien widerspricht. Klinische Studien sind geplant und ausgelegt für die Analyse primärer Endpunkte in den jeweils gesamten Studienpopulationen. Üblicherweise in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden wie beispielsweise der EMA Teilpopulationen und Subgruppen für weitergehende Analysen präspezifiziert. Die prospektive Planung von sekundären Endpunkten und Analysen sowie Analysen von Teilpopulation und Subgruppen sind zwingend erforderlich, um</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer ergebnisorientierten Analyse mit hohem Verzerrungspotenzial vorzubeugen. Das ist einer der Gründe für den großen Stellenwert, der dem Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien in Modul 4 der Nutzendossiers eingeräumt wird. Es soll vermieden werden, dass ergebnisorientiert verzerrte Resultate der Studien beschrieben werden. Stattdessen sollen die Ergebnisse objektiv und nicht daten- und ergebnisgetrieben dargestellt werden. In Zulassungsstudien wird dieses sichergestellt, indem die Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vor Entblindung, bzw. vor Betrachtung der Daten, geplant und dokumentiert werden und alle prospektiv geplanten Analysen im klinischen Studienreport dargestellt werden müssen. N. Freemantle schreibt hierzu: „There are good grounds to suggest that a prospectively determined primary outcome based on data from all randomized patients should be used to make policy decisions. This strategy will protect the decision maker from the substantive risk of undue inference“, sowie im Weiteren: “consideration should be given to the likelihood that findings in subgroups or secondary end points represent chance rather than reliable findings”.</p> <p> Freemantle.pdf</p> <p>Zur Interpretation der Ergebnisse in Teilpopulationen muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der reduzierten Fallzahl die Ergebnissicherheit abnimmt, da die 95% Konfidenzintervalle</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
breiter sind. So sind häufig ähnliche oder gleiche Behandlungseffekte in der Teilpopulation nicht mehr signifikant. Daher sollten Ergebnisse aus Analysen auf Teilpopulationen nur zur Prüfung auf Konsistenz mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation verwendet werden.	

Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin/Trobalt®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Präambel:

Am 15.02.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 119 (Dossierbewertung A11-28) Retigabin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Epilepsie-Produkt in der Entwicklung, mehreren zugelassenen Produkten in diesem Indikationsgebiet (Trileptal®/Oxcarbazepin, Tegretal®/Carbamazepin), sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1.) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 2.) Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Retigabin wurde vom G-BA folgende Festlegung getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lamotrigin• Topiramate in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird <p>In seinem Dossier ist der pharmazeutische Unternehmer (pU) dieser Festlegung nicht gefolgt, sondern hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid benannt. Die Begründung des pU für die Wahl dieser Vergleichstherapie wurde vom IQWiG nicht akzeptiert.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma GlaxoSmithKline (5.1)</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Novartis Pharma GmbH erkennt Lamotrigin bzw. Topiramate nicht als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie an.</p> <p>Zulassung von Lamotrigin und Topiramate als Mono- und Zusatztherapie</p> <p>Innerhalb der Dossierbewertung wurde zwar die Ablehnung der vom pU gewählten Vergleichstherapie seitens des IQWiG dargelegt, eine stichhaltige, nähere Begründung für die Wahl von Lamotrigin bzw. Topiramate als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde jedoch nicht vorgenommen.</p> <p>Aus unserer Sicht sind die zugelassenen Anwendungsgebiete der Vergleichsmedikationen nicht immer direkt mit der von Retigabin vergleichbar. Gemäß den gültigen Fachinformationen sind sowohl Lamotrigin als auch Topiramate zur Mono- <u>und</u> Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung zugelassen. (1;2) Retigabin ist dagegen <u>nur</u> zur Zusatztherapie in diesem Indikationsgebiet zugelassen. (3) Unstrittig ist eine Überschneidung der zugelassenen Anwendungsgebiete. Retigabin besitzt keine Zulassung als Monotherapie und sollte daher nicht mit zugelassenen Monotherapeutika verglichen werden. Zwar wird Retigabin hier mit den beiden Wirkstoffen als Zusatztherapie verglichen, aber aufgrund der komplexen Behandlungssituation in der Epilepsieversorgung und unüberschaubarer Anzahl möglicher Kombinationstherapien ist dies nicht sachgerecht. So wird in der Therapiekaskade der deutschen Versorgungsrealität erst nach der zweiten bzw. dritten Monotherapie-Behandlung eine Kombinationstherapie angewendet. (4) Zudem wird eine Kombinationstherapie erst bei pharmakoresistenten Patienten</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (5.2)</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingesetzt. (4) Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass eine Zulassung als Zusatztherapie sich generell nur auf pharmakoresistente Patienten bezieht. Folglich kann Retigabin daher nur in einer sehr spezifischen Patientenkohorte angewendet werden. Lamotrigin und Topiramamat werden dagegen bedingt durch ihre Zulassung als Monotherapie bereits frühzeitig als Basistherapie eingesetzt und dann im weiteren Therapieverlauf ggf. um weitere Präparate zu einer Kombinationstherapie erweitert. Es ist daher anzunehmen, dass sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat bei einem Großteil der Patienten nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien gewertet werden können, da diese Patienten bereits durch diese Substanzen vorbehandelt wurden. Folglich können beide Wirkstoffe nur als zweckmäßige Vergleichstherapie für Epilepsiepatienten in einer Basis-Behandlungsphase gelten.</p> <p>Weitere zu berücksichtigende Wirkstoffe</p> <p>Des Weiteren ist eine reine Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Wirkstoffe, die als Mono- und Zusatztherapie zugelassen sind, nicht nachvollziehbar, da es neben Retigabin weitere Wirkstoffe gibt, die als reine Zusatztherapie zugelassen sind. Es kommen daher zusätzlich alle Wirkstoffe in Frage, die in der Indikation „fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung“ eine mit Retigabin vergleichbare Zulassung als Zusatztherapie besitzen. Nachfolgende Tabelle zeigt diese Wirkstoffe, deren ATC-Code, bestehende Festbeträge und deren Unterschiede im zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der jeweiligen gültigen Fachinformation.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirkstoff	ATC	Festbetrag	Abweichung Anwendungsgebiet laut Fachinformation¹	
Clobazam	N05BA09	Nein	Nur „bei epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.“(5)	
Lacosamid	N03AX18	Nein	„ab 16 Jahren.“ (6)	
Pregabalin	N03AX16	Nein	Keine (7)	
Tiagabin	N03AG06	Nein	„... die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind ... über 12 Jahren.“(8)	

¹ Als Basis dient die Fachinformation von Trobalt® Filmtabletten (3)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vigabatrin	N03AG04	Nein	„...pharmakoresistenten... bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.“ (9)	
Zonisamid	N03AX15	Nein	Keine (10)	
<p>Tabelle 1: Unterschiede zum Anwendungsgebiet von Retigabin – Wirkstoffe mit reiner Zusatztherapie-Zulassung bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung</p> <p>In der Tabelle wird deutlich, dass sowohl Pregabalin, als auch Zonisamid im exakt gleichen Anwendungsgebiet wie Retigabin zugelassen sind. Lacosamid unterscheidet sich nur durch eine Altersfreigabe bei 2 Jahre jüngeren Patienten. Bei den anderen Wirkstoffen wird deutlich, dass Begriffe wie Pharmakoresistenz, Unwirksamkeit oder nicht ausreichende Behandlung eine entscheidende Rolle spielen. Eine Eignung sollte daher eingehend geprüft werden.</p> <p>FAZIT:</p> <p>Lamotrigin bzw. Topiramamat sind nicht als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie anzuerkennen. Es sollte mindestens eine der</p>				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgeschlagenen Therapiealternativen, die eine reine Zulassung als Zusatztherapie besitzen (siehe obige Tabelle), als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt werden.	
2.) Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers Des Weiteren ist es rechtswidrig, dass sich das IQWiG mit den im Dossier vorgelegten Daten zum Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der vom pU definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid nicht befasst. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens (§ 35a Abs. 1 S. 3 SGB V). Näher formuliert § 7 Abs. 2 AM-NutzenV (=§ 18 Abs. 2 S. 2 Kap. 5 VerfO GBA), dass die im Dossier vorgelegten Unterlagen im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens bewertet werden. Dies impliziert eine inhaltliche Auseinandersetzung mit dem vorgelegten Dossier und untersagt eine rein formale Ablehnung der Befassung mit dem Dossierinhalt, nur weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht die aus Sicht des IQWiG gewünschte ist. Dies gilt umso mehr, als die Bewertung des IQWiG eine Basis für den Nutzenbewertungs-Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses schaffen soll. Da der Gemeinsame Bundesausschuss aber nicht an die Beurteilung des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gebunden ist, sondern durchaus auch der Beurteilung des pharmazeutischen Unternehmers zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen kann, muss sich das IQWiG mit diesen Daten derart auseinandersetzen, dass eine Bewertung des Zusatznutzens – unter der Prämisse der zutreffend gewählten Vergleichstherapie – erfolgt.	Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma Eisai GmbH (5.3)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Geert Mayer, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin
Stellungnahme von	Prof. Mayer, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: G. Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat in seinem Gutachten keinen Anhalt für einen therapeutischen Zusatznutzen von Retigabin für jedwede Gruppe von Epilepsiepatienten gefunden. Einer der Hauptgründe für die Entscheidung beruht auf dem formalen Grund, dass der Hersteller nicht wie gefordert einen Vergleich mit Lamotrigin und Topiramamat durchgeführt hat sondern mit Lacosamid. Das IQWiG begründet den notwendigen Vergleich mit Lamotrigin und Topiramamat über die Indikation von Retigabin zum frühen Einsatz einer Zusatztherapie, d.h. entsprechend den Richtlinien der ILAE nach frustriertem Einsatz von 2 Antiepileptika. Dieses formale Argument zieht sich durch das gesamte Gutachten. Formal gesehen ist es natürlich korrekt, dass das IQWiG auf der Einhaltung der Bestimmungen besteht. Aus Sicht der mit therapierefraktären Epilepsiepatienten betrauten Epileptologen – insbesondere solcher mit Mehrfachbehinderungen, und sicherlich auch aus Sicht der Patienten – ist diese Haltung nicht nachvollziehbar. Das Gutachten selbst zitiert aus 2 Beiträgen von Callaghan et al. [1] und Luciano et al. [5], die sich mit der Prognose therapierefraktärer Epilepsien befassen. Selbstverständlich beziehen sich diese Artikel noch nicht auf Lacosamid, das erst seit 2008 zugelassen ist, sondern auf zugelassene Antiepileptika wie Levitiracetam, Lamotrigin, Topiramamat, Valproinsäure und Zonisamid. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 [3] zu zitieren hilft hier auch nicht weiter, da die Leitlinie sich auf evidenzbasierte Literatur beziehen muss, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht in ausreichendem Umfang vorlag, um eine Empfehlung für Lacosamid abgeben zu können. Systematische Reviews von randomisierten Studien, die neue Antiepileptika mit Placebo oder anderen Antiepileptika verglichen zeigten Gabapentin und Lacosamid den anderen Präparaten etwas unterlegen [2]. Die geringen Differenzen limitieren nach Einschätzung der Autoren</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firmen GlaxoSmithKline (5.1)</p>

Stellungnehmer: G. Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Lacosamid durchaus ein geeignetes Vergleichspräparat sein kann.</p> <p>Der Beitrag von Callaghan et al. [1] macht deutlich, dass die Kombination je nach zugefügtem Präparat bei zwischen 7-25% der Patienten zu einer temporären Anfallsfreiheit führt. Der Effekt durch zugefügte Antiepileptika ist bei Luciano abhängig von der Anzahl vorher eingenommener Präparate ähnlich. Der Median der Anfallsreduktion unter Retigabin betrug in den Restore 1 und 2 Studien [4] betrug 55,5% gegenüber 22,6% unter Placebo. Dieses Ergebnis ist verglichen mit anderen Antiepileptika recht groß und könnte – abhängig von einer günstigen Medikamentenkombination – für Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie noch größer sein. Hier liegt es in der Hand der Behandler und spezialisierten Epileptologen die pharmakologischen Wirkmechanismen so zu kombinieren, dass sie additiv oder supraadditiv wirken und möglichst geringe Nebenwirkungen haben. Da zu diesen vielfältigen Kombinationen aller zugelassenen Antiepileptika noch keine evidenzbasierte Literatur vorliegt (und wahrscheinlich auch in Zukunft wegen der hohen Zahl potenzieller Kombinationen und damit durchzuführender Studien) nicht geben wird, kann ein neuer Wirkmechanismus wie der eines Kaliumkanalblockers doch eine große Rolle spielen wenn er z.B. mit einem Natriumkanalblocker kombiniert würde. Diese Überlegung ist z.Z. theoretisch, aber praktikabel, sinnvoll und im Interesse der Patienten. Unter diesem Aspekt hat das Medikament Retigabin für die therapieresistenten Patienten eine gute Chance einen Benefit zu erzielen und bei Anfallsreduktion oder temporärer Freiheit auch zu einem gesundheitsökonomischen Nutzen zu führen. Während die genannte Literatur von therapierefraktären Epilepsien mit mindestens 1 Anfall monatlich ausgeht sind es bei der Restore 1 Studie [4] schon bei den Einschlusskriterien 4 oder mehr Anfälle pro Monat, in der untersuchten Population sogar durchschnittlich</p>	

Stellungnehmer: G. Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12,1 Anfälle pro Monat. D.h. es handelt sich um Patienten mit schweren therapierefraktären Epilepsien von denen 27,5% drei und 51,6% zwei Antiepileptika zusätzlich einnahmen. Diese Patienten sind denen in den genannten Studien untersuchten therapierefraktären Patienten nicht vergleichbar. Retigabin hat das Potenzial eines Antiepileptikums zur Behandlung der therapieschwierigsten Patienten, welche alle schon erfolglos mit Lamotrigin, Levetiracetam und meist auch mit Lacosamid behandelt wurden. In eben diesem Kollektiv hat RGB in den Zulassungsstudien auch seinen zusätzlichen Nutzen belegt (s.o.). Die Argumentation des Gutachtens, dass Retigabin möglichst früh bei Feststellung von Therapierefraktärität gegeben werden sollte widerspricht nicht dem Einsatz bei langen, therapierefraktären Verläufen.</p> <p>Als Gutachter für Retigabin bin ich der Entscheidung des IQWiG nicht beteiligt gewesen und bin aus den genannten Gründen mit dieser Entscheidung nicht einverstanden.</p> <p>Prof. Dr. med. Geert Mayer Hephata Klinik Schimmelpfengstr. 6 34613 Schwalmstadt-Treysa</p> <p>1. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. <i>Ann Neurol</i> 2007; 62(4): 382-389.</p> <p>2. Costa, J., Fareleira, F., Ascensão, R., Borges, M., Sampaio, C. and Vaz-Carneiro, A. (2011), Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i>, 52: 1280–1291</p> <p>3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN 2008:</p>	

Stellungnehmer: G. Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. [Zugriff: 30.01.2012]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_001.pdf.</p> <p>4. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. Neurology 2011;76;1555</p> <p>5. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 2007; 62(4): 375-381.</p> <p>6. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. Neurology 2008;70:54-65</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme der UCB Pharma

Datum	06.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin/Trobalt
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Retigabin (Trobalt®) vom 07.11.2011 hatte der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG den Wirkstoff Lacosamid (Präparat Vimpat®) als zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben und diese Wahl in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2 des Dossiers begründet. Ein Beratungsgespräch hinsichtlich der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ habe nicht stattgefunden.</p> <p>Inhaber der Zulassung von Vimpat® ist die UCB Pharma SA in Belgien; repräsentiert in Deutschland durch die UCB Pharma GmbH.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.43, Tab. 3-8	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Tabelle 3-8, Modul 3 A des Dossiers zu Retigabin wird der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben. Aus den Vorgaben des G-BA ist zu entnehmen, dass diese Angaben in Form der Defined Daily Dose (DDD) anzugeben sind. Im Fall von Retigabin argumentiert Glaxo SmithKline, dass noch keine amtliche DDD definiert wurde. Glaxo SmithKline gibt mit seiner Begründung den Jahresdurchschnittsverbrauch als Mittelwert der minimal und der maximal zugelassenen Tagesdosis an (Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 A, Seite 43). In der Dossierbewertung des IQWiG wird dieses Vorgehen als plausibel bewertet (Dossierbewertung A11-28, Seite 14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Statt dieser theoretischen Größe ist auch vorstellbar, die tatsächlich verschriebenen durchschnittlichen Dosierungen anzugeben, die eine realistischere Abbildung des Verbrauches aufzeigen. Es sei dahingestellt, inwiefern dies ggfs. auch zusätzlich zu DDD auch für medikamentöse Therapien sinnvoll ist, zu denen bereits eine amtliche DDD definiert worden ist.</p>	<p>Im Beschluss des G-BA zu dem Wirkstoff Retigabin wurde hinsichtlich des Verbrauchs der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (Erhaltungsdosis) als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Berechnung wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.</p> <p>Aus den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Retigabin keine Änderung.</p>

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin (Trobalt®)
Stellungnahme von	Vfa- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.- Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2012 auf seiner Website die Nutzenbewertungen gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Retigabin (Trobalt®) veröffentlicht. Das IQWiG kommt darin zu dem Ergebnis, dass sich aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ergibt. Es erachtet die von der Festlegung des G-BA abweichende Vergleichstherapie durch die Hersteller als nicht ausreichend begründet. Der Hersteller von Retigabin (GlaxoSmithKline) ist von einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie als der G-BA ausgegangen. Er vergleicht in seinem Dossier Retigabin mit Lacosamid als Zusatztherapie für Erwachsene mit epileptischen Krampfanfällen. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin festgelegt, wenn es als Zusatztherapie eingesetzt wird, und in den Fällen, in denen Lamotrigin die Basistherapie darstellt, Topiramate. Da somit nach Auffassung des IQWiG keine Studien vorgelegt wurden, die für die Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA relevant gewesen wären, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen. Wegen abweichender Komparatoren zwischen Hersteller und G-BA ist die Folge eingetreten, dass das IQWiG lapidar keinen Zusatznutzen festgestellt hat, ohne auf die im Dossier vorgelegten Studien einzugehen. Es zeigt sich damit, wie durch die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die frühe Nutzenbewertung gesteuert werden kann, und dass bei divergierenden Auffassungen die Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine neutrale Instanz notwendig erscheint.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den Stellungnahmen der Firmen GlaxoSmithKline (5.1) und Eisai (5.3)</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Geert Mayer, Hephata Klinik Schwalmstadt) und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Abweichung des pU bei der Vergleichstherapie (Lacosamid 50/100/150/200mg) von derjenigen des G-BA (Lamotrigin oder falls bereits Lamotrigin als Monotherapie angewandt Topiramate) nicht ausreichend begründet sei. Der pU legt im Dossier die Gründe für seine Wahl von Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) dar. Der pU begründet allerdings seine Wahl der ZVT und bezieht sich dabei primär auf den Zeitpunkt des Einsatzes in der Therapiesequenz, die Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz, den Mangel an sinnvollen Alternativen und die Kriterien für die Auswahl</p>	<p>Siehe Ausführungen zu Stellungnahmen der Firmen GlaxoSmithKline (5.1) sowie Eisai GmbH (5.3)</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zum Einsatz in der Therapiesequenz argumentiert der pU, dass Retigabin ähnlich wie Lacosamid erst nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen zu beiden Medikamenten und somit ähnlich spät erfolge. Das IQWiG betrachtet dies als Vermutung und verweist auf die Zulassung von Retigabin. Dieser Auffassung kann sich der vfa nicht anschließen. Eine entsprechende Befragung des klinischen Experten und anderer Experten hätte diesbezüglich Klarheit schaffen können. Es scheint so, dass nicht alle relevanten Fragen für die reelle Versorgung im entsprechenden Fragekatalog an die klinischen Experten enthalten sind. Eine offengelegte Einschätzung klinischer Experten hätte diese Frage sicherlich besser beantworten können.</p> <p>Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz ist diese nach Auffassung des pU in den Punkten Design, Population sowie Ort und Zeitraum der Studiendurchführung am besten mit derjenigen für Lacosamid vergleichbar. Für ältere Antiepileptika sei diese Vergleichbarkeit der Zulassungsstudien nicht gegeben, da entweder keine entsprechenden Studien vorliegen oder die in die Studien eingeschlossenen Patienten eine geringere Zahl an Vorbehandlungen erhalten hatten. Die Ähnlichkeit der verfügbaren Studien für das zu bewertende Arzneimittel und einen möglichen Komparator stellt kein Kriterium für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß AM-NutzenV nach Auffassung des IQWiG dar. Das gelte auch dann, wenn zu Antiepileptika wie Topiramaten oder Lamotrigin im Gegensatz zu Lacosamid keine Studien vorliegen sollten, die einen Vergleich gegenüber Retigabin erlauben. Dass für Retigabin lediglich Studien an Patienten vorliegen, die bereits mit mehreren Therapien vorbehandelt sind, sei auf die Wahl der Einschlusskriterien der beiden</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Zulassungsstudien zurückzuführen, nach denen lediglich refraktäre Patienten mit fokalen Anfällen trotz einer Behandlung mit mindestens 2 zugelassenen Antiepileptika eingeschlossen wurden. Diese Begrenzung auf Patienten mit refraktärer Epilepsie, wie sie in den Zulassungsstudien erfolgte, spiegelt nach Auffassung des IQWiG nicht das zugelassene Anwendungsgebiet von Retigabin wider. Der vfa kann sich nicht der Auffassung des IQWiG anschließen. Einerseits ist hinlänglich bekannt, dass bei Studien zu älteren Arzneimitteln das Studiendesign und die Studienqualität aufgrund methodischer Schwächen als überholt und kritisch angesehen werden, andererseits verwundert das Argument des IQWiG, dass selbst wenn zu Antiepileptika wie Topiramate oder Lamotrigin im Gegensatz zu Lacosamid keine Studien vorliegen sollten, die einen Vergleich gegenüber Retigabin erlauben, dies nicht ausschlaggebend für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein soll. Hier verweist der vfa auf den Sinn und Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung. Da meist zu solch einem frühen Zeitpunkt der Bewertung nur Zulassungsstudien vorliegen, die oft Komparatoren verwenden, die von den Zulassungsbehörden nach pharmakologischen Kriterien festgesetzt wurden, wird nicht selten der Fall eintreten, dass sich zumindest aus der Vorgehensweise des G-BA die ZVT und die Komparatoren der Zulassung unterscheiden. Zwar sieht das Vorgehen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auch die Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen vor, doch auch diese Option wird mangels geeigneter Brückenkompatororen nicht immer anwendbar sein. Auf vorhandene Evidenz aus den Zulassungsstudien zum Vorliegen eines Zusatznutzens gegenüber anderen Arzneimitteln im betrachteten Anwendungsgebiet zu verzichten, erscheint zumindest fragwürdig und wissenschaftstheoretisch nicht fundiert. Vielmehr gilt wie in jeder wissenschaftlich formulierten Fragestellung, dass die Ver-</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wertung der bestverfügbaren Evidenz in solchen Fällen die einzige Option für eine Aussage zum Vorliegen eines Zusatznutzens darstellt. Ein Verzicht darauf aus formalen Gründen kann nicht im Sinne einer Aussage zum Zusatznutzen zielführend sein. Zum anderen erfolgte die Zulassung von den entsprechenden Zulassungsbehörden mit exakt derjenigen Population, wie sie in den Zulassungsstudien eingeschlossen wurde, d. h. es obliegt der Zulassungsbehörde das zugelassene Anwendungsgebiet zu definieren und eine frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V kann das Mandat der Zulassungsbehörden nicht aufheben bzw. revidieren.</p> <p>Hinsichtlich des Mangels an sinnvollen Alternativen führt das IQWiG aus, dass nur Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verfügung stehe, sei anhand der Erklärungen des pU nicht nachvollziehbar. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 2008) wird keine explizite Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie gegeben, was auch vom pU bestätigt wird. Lacosamid selbst ist nicht Teil der Leitlinie (Zulassung erst 2008) und wird dort auch nicht als Medikament zur Anfallskontrolle gelistet. Bei fokaler Epilepsie wird Lamotrigin und ggf. auch Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Empfohlen wird weiterhin, dass statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern, moderne Medikamente ohne Interaktionspotenzial vorgezogen werden. Entsprechend ist es möglich, alle dafür zugelassenen Antiepileptika als Zusatztherapie auszuwählen und nicht, wie vom pU behauptet, ausschließlich Lacosamid. Dieser Argumentation des IQWiG kann der vfa nicht folgen, gibt das IQWiG selber an, dass Lacosamid aufgrund seiner Zulassung 2008 in der entsprechenden Leitlinie nicht genannt wird. Die Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien würde diesen Punkt aufklären und den Stand der Wissenschaft im Vergleich zu einer veralteten deutschen Leitlinie besser abbilden.</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu den Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt nach Auffassung des pU: 1. Lacosamid habe eine Zulassung im Anwendungsgebiet; 2. der G-BA habe bislang zu keinem Antiepileptikum den Nutzen untersucht; 3. Lacosamid gehöre zu den zweckmäßigen Therapiealternativen und sei 4. nicht wegen Unwirtschaftlichkeit durch die Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt. Nach Auffassung des IQWiG wendet der pU die Kriterien für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß AM-NutzenV auf Lacosamid an, ohne gleichzeitig die möglichen Alternativen zu berücksichtigen. Diese Vorgehensweise sei aus Sicht des Instituts nicht angemessen. Die einzelnen Kriterien können auch auf andere Behandlungsalternativen zutreffen, was bei der Herangehensweise des pU jedoch nicht zu erkennen sei. Auch hier schließt sich der vfa nicht den Auffassungen des IQWiG an, weil die anderen angeblich zur Verfügung stehenden Alternativen nicht wie Retigabin und Lacosamid in der späten Zusatztherapie bei schwierig zu behandelnden Patienten eingesetzt werden. Dort haben nämlich die anderen Antiepileptika vor Retigabin- oder Lacosamidgabe versagt. Eine an der Versorgungsrealität vorbeigehende Anwendung der Entscheidungskriterien für die ZVT nach § 6, 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung führt die frühe Nutzenbewertung ad absurdum, den die angewandten Kriterien sind nicht isoliert zu betrachten und sollten zumindest kontextbezogen und in Einklang mit der Versorgungsrealität Anwendung finden.</p> <p>Das IQWiG führt weiter aus, dass hinsichtlich der Konsequenzen für die Nutzenbewertung aus seiner Sicht sich nicht aus den vom pU vorgetragenen Argumenten ergibt, dass Lacosamid die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für die Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hier stellt sich nach Auffassung des vfa die Frage, ob überhaupt das IQWiG über die Auswahl der ZVT befinden kann. Ordnungspolitisch ist dieses Vorgehen zu hinterfragen, weil Argumente der „Good Governance“ gegen ein solches Vorgehen sprechen. Da das IQWiG einen Generalauftrag für die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom G-BA erhalten hat, fungiert es de facto als Auftragsinstitut des G-BA. Eine Begutachtung der Sinnhaftigkeit des Auftrags hinsichtlich kardinaler Punkte wie der Bestimmung der ZVT durch den Auftraggeber seitens des Auftragnehmers kann nicht ohne Weiteres objektiv und neutral erfolgen und somit ist die Unabhängigkeit des IQWiG in dieser Frage nicht per se gegeben.</p>	
<p>3. Kosten der Therapie in Kombination mit 3.2.6 Versorgungsanteile</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der pU davon ausgeht, „dass die Verordnungshäufigkeit von Retigabin sich kurzfristig ähnlich wie die von Lacosamid entwickeln wird“, da es sich bei Lacosamid aus Sicht des pU um die zweckmäßige Vergleichstherapie handelt. Aus der Sicht des Instituts ist die Argumentation nicht nachvollziehbar, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. Topiramat und nicht Lacosamid ist. Diesem Vorgehen kann der vfa nicht zustimmen, da die relevante Fragestellung zu den Versorgungsanteilen selbst in Anlehnung an eine dritte, nicht die ZVT darstellende Therapie näherungsweise ermittelbar ist. Wenn der pU begründen kann, wieso er sich an ein anderes Arzneimittel bei der Verordnungshäufigkeit orientiert – und das hat der pU mit seinen Angaben zur Therapiesequenz (Retigabingabe erst als späte Zusatztherapie) und zur Zielpopulation (schwer zu behandelnden Patienten, bei denen andere Antiepileptika versagt haben) gemacht, ist dies zu überprüfen und nicht an der Eignung dieses Arzneimittels als ZVT alleine festzumachen.</p>	<p>Bei der Begründung zur Angabe der Versorgungsanteile ist gemäß Anlage II 5. Kapitel der VerfO des G-BA Abschnitt 3.3.6 Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nehmen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung:-	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Retigabin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 20. März 2012
von 11.28 Uhr bis 12.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Prof. Dr. Strohmeyer

Herr Prof. Dr. Schön

Herr Dr. Banik

Herr Dr. Hammerschmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Krämer

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Dr. Noack-Rink

Herr Dr. Häck

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGfE & DGN):**

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr Dr. Mayer

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie sehr herzlich zu der Anhörung zum Wirkstoff Retigabin.

Ich möchte zunächst gerne prüfen, wer an der Anhörung teilnimmt. Für die Firma GlaxoSmithKline sind das Herr Dr. Banik, Herr Dr. Hammerschmidt, Herr Professor Schön und Herr Professor Strohmeyer. Für Eisai sind das Frau Dr. Krämer und Herr Mehlig und für UCB Pharma Herr Dr. Häck und Herr Dr. Noack-Rink. Für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie sind das Herr Professor Hamer und Herr Dr. Mayer. Für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Sie kommt gleich noch!)

– sie kommt gleich noch – und Herr Dr. Dintsios.

Ich schlage vor, dass wir uns zunächst mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschäftigen; denn das ist ja wohl einer der Kernpunkte. Ich rufe daher Punkt 1:

0.Allgemeine Aspekte

und Punkt 2 auf:

1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Welche Vergleichstherapie hier die richtige und welche die falsche ist, welche Sie vertreten und warum Sie sie vertreten, ist wahrscheinlich der erste Aspekt, über den wir reden; das Weitere käme danach. Sie können aber auch umfassend vortragen. Die Entscheidung darüber überlasse ich Ihnen.

Wer möchte gerne für die Firma GlaxoSmithKline das Wort ergreifen? – Herr Professor Strohmeyer.

(Frau Dabisch (vfa) betritt den Saal)

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Zunächst einmal vielen Dank für die Einladung. – Meine Damen und Herren, sehr geehrter Herr Dr. Hess, ich bin hier mit meinen Kollegen aus den Bereichen Medizin/Neurologie, Pharmakoökonomie und Biometrie. Wir möchten Ihnen gerne unsere medizinisch-wissenschaftliche Position zum relevanten Zusatznutzen von Retigabin bei Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie vorstellen. Wie Sie schon sagten: Der Dissens, den es aufzulösen gilt, besteht im Kern darin, dass es unterschiedliche Auffassungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Der G-BA hat für diese – fokussierend auf die zugelassene Indikation von Retigabin – Lamotrigin/Topiramate vorgegeben. Wir sind jedoch der Meinung – zusätzlich fokussierend auf den Stand des medizinischen Wissens und die evidente Versorgungsrealität –, dass bei refraktären therapieschwierigen Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit dem neuen Präparat Lacosamid darstellt.

Wir haben die Möglichkeit eines Beratungsgespräches in der damaligen Übergangsphase nicht wahrgenommen. Wenn es zielführend ist, können wir gerne nachher darüber diskutieren; ich gehe hier nur kurz darauf ein. Die Frage ist: Hätten wir ein anderes Dossier geschrieben, wenn wir früher erfahren hätten, dass Lamotrigin und Topiramate als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben werden? Unsere Antwort ist: Nein. Wir hätten dennoch abweichend von der Vorgabe des G-BA Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt; dies ist übrigens im Verfahren vorgesehen und im Dossier begründet. Wir haben dies im Kern ja auch deshalb getan, weil es unserer Meinung nach weder direkte noch indirekte Vergleiche mit Lamotrigin/Topiramate gibt und auch nicht geben kann; dies werde ich später noch ausführen. Wir hätten uns allerdings zusätzlich der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie gestellt – das versteht sich von selbst –, diese kritisch gewürdigt und den Zusatznutzen von Retigabin nach Versagen von Lamotrigin und Topiramate bereits im Dossier und nicht erst in unserer aktuellen schriftlichen Stellungnahme so dargestellt, wie ich dies gleich auch noch mündlich tun werde. Nach internen Diskussionen und unter Kenntnis der vorgegebenen Vergleichstherapie erschien uns das als eine Möglichkeit, den Zusatznutzen von Retigabin nach Versagen von Lamotrigin zu demonstrieren. Wir sehen das als einen Weg, dieses

Dilemma des nicht möglichen direkten oder indirekten Vergleichs gegen diese Vergleichstherapie aufzulösen.

Zunächst ganz kurz zu Retigabin und seinem zugelassenen und tatsächlichen Einsatzgebiet. Retigabin ist zugelassen für die Zusatztherapie entsprechend der üblichen EMA-Vorgehensweise für erwachsene Patienten mit fokaler Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung, wobei nicht weiter nach früh vs. spät bzw. refraktär vs. nichtrefraktär spezifiziert wird. Zwei Drittel der Patienten mit Epilepsie werden durch die erste oder zweite Monotherapie bzw. die erste Zusatztherapie anfallsfrei. Das verbleibende Drittel der Patienten ist als therapieschwierig und refraktär einzustufen und durchläuft typischerweise ein langwieriges und oft frustantes Ausprobieren verschiedenster Antiepileptika. Für diese Patienten besteht ein nichtgedeckter therapeutischer Bedarf an neuen Antiepileptika, besonders solchen mit einem neuen Wirkmechanismus wie zum Beispiel Retigabin, die komplementär oder additiv zu Antiepileptika mit traditionellen Wirkmechanismen eingesetzt werden. Dies eröffnet neue Chancen. Retigabin spielt deshalb in der Versorgungsrealität bei der späten Zusatztherapie von therapieschwierigen Patienten eine Rolle. Ein jedes neues Antiepileptikum muss sich aus medizinischen Gründen in der Behandlungssequenz hinten einordnen und sich dort beweisen. Genauso sind auch die Zusatzstudien angelegt und zu interpretieren, in die entsprechend der EMA-Kriterien ausschließlich therapierefraktäre Patienten eingeschlossen wurden. Aus diesen Tatsachen leitet sich unsere Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Wir haben dies in Modul 3 ausführlich begründet.

Ganz kurz zusammenfassend noch einmal unsere Begründung: Lacosamid erfüllt allgemein die formalen Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Darüber hinaus gibt es verschiedene medizinische Argumente für Lacosamid als Vergleichstherapie.

Retigabin wird als Zusatztherapie nicht anfallsfreier Patienten nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen eingesetzt. In ähnlicher Weise empfiehlt zum Beispiel das NICE in seiner Guideline vom Januar 2012 explizit Lacosamid für den späten Einsatz. Lamotrigin und Topiramamat als etablierte Antiepileptika werden hingegen früh eingesetzt und stellen eine Monotherapie oder frühe Vorbehandlung dar, wie aus den Behandlungsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und aus der NICE-Leitlinie klar hervorgeht. Der späte Einsatz von Retigabin wird durch eine aktuelle retrospektive Erhebung der Patientencharakteristika im realen Einsatz von Retigabin in sieben Epilepsiezentren in Deutschland gestützt; eine Auflistung dieser Zentren haben wir Ihnen im Rahmen unserer Stellungnahme eingereicht. Es zeigte sich, dass Retigabin in der Tat bei Patienten eingesetzt wird, die eine nahezu identische Krankengeschichte und -schwere haben wie die Patienten in den Zulassungsstudien. Außerdem zeigte sich, dass 36 Prozent der Patienten als aktuelle Basismedikation bereits Lamotrigin und 12 Prozent Topiramamat einnahmen und dass insgesamt 85 Prozent der Patienten in ihrer Krankengeschichte bereits einen Therapieversuch mit Lamotrigin und etwa 74 Prozent einen mit Topiramamat frustant unternommen hatten.

In den klinischen Studien zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Dies unterstreicht, wie sehr Äpfel und Birnen miteinander verglichen würden, wenn sich Retigabin mit Lamotrigin/Topiramamat als zweckmäßiger Vergleichstherapie messen müsste. Man würde eine späte Add-on-Therapie mit einer frühen Basis- oder sogar Monotherapie vergleichen. Diese Basistherapie hätte offenbar bereits versagt, denn sonst gäbe es keine Notwendigkeit, bei den Patienten in unseren Studien und in der genannten Erhebung Retigabin hinzuzugeben.

Auch aus methodischen Gründen, über die wir gleich gerne noch diskutieren können, ist es gar nicht möglich, in einer Head-to-Head-Studie oder im indirekten Literaturvergleich Retigabin mit Lamotrigin/Topiramamat zu vergleichen. Dementsprechend wurden Nutzenbewertungen von Retigabin in Ländern wie beispielsweise England, Schottland und Schweden im Vergleich gegen neuere Antiepileptika wie Lacosamid und nicht gegen alte Substanzen wie Lamotrigin durchgeführt.

Mir ist auch wichtig, darauf hinzuweisen: Nachdem wir Kenntnis von der durch den G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapie bekommen hatten, haben wir weitere Analysen durchgeführt und uns überlegt, wie sich der Zusatznutzen von Retigabin in Relation zu Lamotrigin/Topiramamat in Ermangelung der Möglichkeit direkter oder indirekter Vergleiche belegen ließe. Wir haben dann unsere Patientenpopulation hinsichtlich einer Vorbehandlung mit Lamotrigin/Topiramamat analysiert. Diese Analyse basiert auf etwa 25 Prozent der Patienten der gesamten Studienpopulation in den drei Zulassungsstudien, die Lamotrigin und/oder Topiramamat als Basistherapie erhielten.

Trotz der natürlich geringeren statistischen Power zeigt sich weiterhin ein signifikant positiver Effekt von Retigabin auf diese Subgruppe von Patienten, die bereits mit Lamotrigin/Topiramamat behandelt wurden. 35 Prozent der Patienten zeigten eine Response, wobei Response als eine 50-prozentige Reduktion der Zahl der Anfälle definiert war. Nach unserer Auffassung bedeutet eine solche Reduktion der Häufigkeit der Anfälle gerade vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen Krankheitsgeschichte, die in unseren Studien im Durchschnitt 20 Jahre betrug, und hoher Anfallsaktivität eine erhebliche Verbesserung des Krankheitszustandes der Patienten und eine Erleichterung bei der Bewältigung ihres Alltags.

Ich komme zum Fazit. Insgesamt sehen wir einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, wenn wir Retigabin als Add-on-Therapie nach Versagen einer Basistherapie, die Lamotrigin/Topiramamat enthält, betrachten. Unabhängig davon sind wir der Ansicht, dass Lacosamid die sinnvollere, der Versorgungsrealität entsprechende Vergleichstherapie darstellt, da beide Substanzen bei refraktären Patienten spät in der Therapiesequenz eingesetzt werden. Hier sehen wir – dies haben wir im Dossier ausgeführt – einen Hinweis auf einen derzeit noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Erlauben Sie mir zum Abschluss bitte noch einen persönlichen Satz als Arzt und Wissenschaftler, der den Bereich Medizin und Forschung bei GSK zu verantworten hat: Für die Patienten, die heute auf Retigabin eingestellt sind, ist dies bei dieser Indikation in den allermeisten Fällen alternativlos – sonst wären sie nicht darauf eingestellt – und buchstäblich lebenswichtig in all ihren privaten und beruflichen Lebensumständen. Ich bitte Sie, bei Ihrer Entscheidungsfindung genauso viel Sorgfalt auf die medizinische Komplexität dieser schweren Erkrankung und die Konsequenzen einer medizinischen Fehlbewertung zu legen wie auf die noch in der Reifung befindlichen formalen Aspekte dieses Verfahrens. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Strohmeyer. – Wünscht jemand von den anderen Firmen, das zu ergänzen, oder schließen Sie sich dem im Wesentlichen an? – Ich sehe, dass Sie sich dem wohl anschließen. – Dann frage ich die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, ob Sie dazu Stellung nehmen möchten.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Ja, gerne. – Für uns von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie gab es zwei Gründe, warum wir hier eine Stellungnahme abgegeben haben.

Erstens. Es handelt sich um eine häufige Erkrankung – da stimmen wir der Firma GSK zu –, wobei ein Teil der Patienten noch immer nicht suffizient behandelt werden kann. In der klinischen Praxis haben wir das Problem, dass wir mit den zurzeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten, mit den verfügbaren Medikamenten bei einem Drittel der Patienten – das betrifft sowohl die wissenschaftliche Studienlage als auch unsere Praxisrealität in den Epilepsiezentren – häufig nicht zurechtkommen. Das heißt, es besteht ein Bedarf an neuen innovativen Medikamenten.

Dazu möchte ich kurz ausführen: Die medikamentöse Therapie ist aus epileptologischer Sicht bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die einzige Therapiemöglichkeit. Es gibt zwar die Möglichkeit einer Operation – diese führen wir im verstärkten Maße durch –, diese ist aber nur für 10 Prozent der Patienten eine wirkliche Option mit einer realistischen Chance auf Anfallsfreiheit. Wir haben als zweite Therapiealternative die Stimulationsverfahren, zum Beispiel die Nervus-Vagus-Stimulation. Das ist in der Regel ein palliatives Verfahren, bei dem wir nicht davon ausgehen, dass bei einem signifikanten Prozentsatz, also bei mehr als 5 Prozent, eine Anfallsfreiheit erreicht werden kann.

Wir sind also auch in der Praxis auf der Suche nach neuen Medikamenten, die den Patienten anfallsfrei machen. Das ist aus unserer Sicht weiterhin das Therapieziel. Anfallsfreiheit ist der größte Sprung bei der Verbesserung der Lebensqualität. Anfallsfreiheit ist das Ziel; denn dadurch wird die Lebensqualität sowohl im Arbeits- als auch im privaten Leben erheblich verbessert.

Zweitens. Was ist aus unserer Sicht zur Vergleichstherapie zu sagen? Wir haben uns in unserer Stellungnahme eher an formalen Kriterien orientiert. In meiner mündlichen Stellungnahme möchte ich mehr auf die Realität in der Praxis eingehen. Wo setzen wir Retigabin zurzeit ein? Es stimmt: Wir setzen es nicht bei den ersten Vieren ein. Wir haben zwei alte und zwei neue Medikamente, die zuerst ausprobiert werden, manchmal in Kombination, manchmal in der Monotherapie; natürlich beginnt man

häufig mit einer Monotherapie. Es handelt sich bei den neueren um Lamotrigin und Levetiracetam und bei den älteren um Carbamazepin und Valproat. Mit diesen wird die Mehrheit der Patienten anfallsfrei; dies sind aber nicht viel mehr als 50 Prozent. Ein Drittel der Patienten werden in der ersten Therapie nicht anfallsfrei.

Danach beginnt eine andere Liga. Das sieht man zum Beispiel auch daran, wo die Patienten behandelt werden. Viele Patienten in der Ersttherapie werden im niedergelassenen Sektor behandelt, sie werden anfallsfrei, und die Therapie läuft gut. Erst wird meist nur ein Medikament gegeben, dann eine Kombinationstherapie. Aber dann kommt die refraktäre Phase. Ab diesem Punkt werden die Patienten in der Regel in einem Epilepsiezentrum behandelt. Dort haben wir also ein ganz anderes Klientel, das wir mit verschiedenen Medikamenten anfallsfrei bekommen wollen. Bei diesen Patienten besteht jedoch eine deutlich geringere Chance auf Erfolg. Genau hier – da stimme ich GSK absolut zu – ordnet sich Retigabin ein, und zwar nicht einmal in der Zweitlinientherapie, sondern in der Dritt- oder Viertlinientherapie, einfach deswegen, weil wir noch nicht so viel Erfahrung mit dieser Substanz haben und natürlich häufig erst auf Präparate zurückgreifen, mit denen wir schon mehrere Jahre Erfahrung haben.

Unter diesen sollte – das ist meine persönliche Sicht wie auch die Sicht der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie – die Vergleichstherapie gesucht werden; denn genau für dieses Klientel brauchen wir das Medikament. Ich brauche keine neue Therapie für Patienten, bei denen Lamotrigin sowieso Anfallsfreiheit induziert, also nicht in der Erst- oder Zweitlinientherapie, wo die Therapieschwere wahrscheinlich noch gar nicht besteht. Ich brauche ein Medikament als Alternative, wenn der Patient zwei, drei Medikamente von den gängigen ausprobiert hat und nicht anfallsfrei geworden ist.

Letztendlich haben wir aufgrund dieser beiden Punkte die Stellungnahme abgegeben. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich frage die Vertreter des vfa, ob sie ergänzend Stellung nehmen wollen?

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Nein!)

– Nein. – Gibt es unsererseits dazu Fragen? Frau Malack.

Frau Malack:

Sie haben gesagt, Sie hätten zwei alte und zwei neue Antiepileptika, die Sie als, sagen wir einmal, Firstline-Therapie einsetzen. Könnten Sie diese für mich bitte spezifizieren?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Die Namen? Lamotrigin, Levetiracetam, Valproat und Carbamazepin, wobei die Grenze zwischen neu und alt etwas verwischt ist. Das ist ein Terminus, den wir in der Epileptologengemeinde häufig benutzen. Der Cut-off ist ungefähr bei der Zulassung in den 80er-, 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts. In den 60er-Jahren wurden Carbamazepin und Valproat zugelassen, in den 90er-Jahren Lamotrigin und um den Jahrhundertwechsel Levetiracetam.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Göcke, Sie haben als themenbezogener Patientenvertreter das Wort.

Herr Göcke:

Vielen Dank. – Ich möchte mich den Ausführungen von Herrn Professor Hamer anschließen und möchte noch einmal betonen, dass es gerade für die Menschen, die mit der ersten, zweiten, dritten Therapie noch nicht anfallsfrei geworden sind, unheimlich wichtig ist, im Verlaufe von 10, 15 oder 20 Jahren doch noch ein Medikament zu bekommen, das vielleicht zur Verbesserung der Situation und zur Anfallsfreiheit führen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Müller

Herr Müller:

Für mich ist das Dilemma, dass die Zulassung genau das nicht konkretisiert. Die Zulassung unterscheidet nicht zwischen first, second und third; ich habe diese Terminologie jetzt einfach übertragen, aber ich weiß nicht, ob das in der Neurologie auch so bezeichnet wird.

Vielleicht noch einmal die Rückfrage an die Sachverständigen und auch an die Firmen: Was ist der Grund dafür, dass die EMA hier offensichtlich, so wie Sie das dargestellt haben, keine Differenzierung vornimmt? Sie schreiben ja auch im ursprünglichen, im ersten Dossier, dass formal jeder Patient auch in der Firstline mit Ihrem neuen Wirkstoff behandelt werden könnte, zumindest wenn man der Zulassung folgt.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Zunächst einmal: In den Zulassungstexten der verschiedenen Antiepileptika gibt es ja durchaus Unterschiede. Frühere haben beispielsweise die Monotherapie zugelassen. Lamotrigin beispielsweise, die von Ihnen vorgeschlagene Vergleichstherapie, hat also einen sehr viel breiteren Zulassungsstatus über die Jahre erfahren. Aber es ist in der Tat so, dass bezüglich der Zusatztherapie weder die EMA noch die FDA – wir haben uns das noch einmal bei der FDA angeschaut – weiter spezifizieren. Ich kann nur mutmaßen, warum das so ist. Aber die Schattenseite einer weiteren Spezifizierung ist natürlich, dass, wenn Sie es sehr eng schnüren, die Behandler sehr schnell in einen Off-Label-Bereich gedrängt werden. Genaues kann ich dazu letztlich nicht sagen, außer dass es seit langer Zeit Praxis ist, diese Indikation tatsächlich etwas breiter zu geben. Vielleicht hat die DGfE hier noch zusätzliche Informationen.

Herr Dr. Mayer (DGfE & DGN):

Man kann das aus praktischer Sicht für die Behandlung von Epilepsien ganz kurz zusammenfassen. Die etablierten Substanzen, die seit vielen Jahren zugelassen sind, haben ein viel klarer definiertes Wirk- und auch Nebenwirkungsspektrum. Bei Patienten, die mit Add-on-Behandlung neu eingestellt werden, wird man zunächst zu einer Substanz greifen, die schon jahrelang etabliert ist, auch um seltene Nebenwirkungen und positive Effekte zu berücksichtigen. Eine neue Substanz stellt auch immer ein Risiko für den Behandler und den Patienten dar; diese Substanz wird man von der Reihenfolge her immer erst spät in die Behandlung einbringen, gerade dann, wenn man sich noch nicht darüber im Klaren ist, welcher Zusatznutzen damit gegeben ist.

Deswegen sind die Patienten aus der Gruppe der in Epilepsiezentren Behandelten durchaus schon 30 Jahre vorbehandelt gewesen. Es ist auch unsere Erfahrung, dass erst in der späten Behandlung Substanzen genommen werden, die ganz neu sind. Man nimmt sie nicht früh. Für viele niedergelassene Ärzte ist neben dem Preis auch das Erfahrungsspektrum, das man mit dieser Substanz besitzt, ein wichtiger Aspekt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich habe in diesem Zusammenhang zwei Nachfragen, Herr Strohmeyer.

Erstens. Haben Sie bei den Studien, die Sie zur Zulassung durchgeführt haben, nur solche Patienten eingeschlossen, die in der Therapiekaskade so weit hinten standen?

Die zweite Frage ist: Sie haben wahrscheinlich das Anwendungsgebiet beantragt. Haben Sie einen Antrag auf eine solche Drittlinientherapie – ich nenne es einmal so – gestellt, oder haben Sie den Antrag eher so gestellt, wie er jetzt ist?

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Die erste Frage kann man klar beantworten: Bei der Population handelt es sich um refraktäre therapieschwierige Patienten, die, wie ich glaube, bis zu drei Vorbehandlungen hatten. In diesem Kollektiv gibt es keine frühe Behandlung, keinen frühen Einsatz.

Zum Antrag: Vermutlich haben wir es in der Tat gemäß der Praxis in den vergangenen Jahren genau so beantragt – ich habe das jetzt nicht im Detail parat –, wie sich das letztendlich auch im Zulassungstext wiedergefunden hat. Sie könnten natürlich sagen: Man hätte das enger fassen können. Im Rückblick wäre das für dieses Verfahren wahrscheinlich vorteilhafter gewesen. Aber wie

gesagt: Es ist seit langer Zeit gängige Praxis, dass die EMA das weiterfasst, vermutlich auch, weil sie dadurch aufgrund der vorliegenden Daten eine etwas breitere Einsatzmöglichkeit für Einzelfälle extrapoliert – das ist aber eine Mutmaßung –, um hier nicht sehr schnell in den Off-Label-Bereich zu kommen und es nicht zu eng zu schnüren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser:

Ihre erste Antwort hat meine Frage meines Erachtens nicht ganz genau beantwortet. Sie haben zwar gesagt, dass die Patienten schon eine langjährige Erkrankungsdauer und teilweise bis zu drei Therapien durchlaufen haben, aber damit haben Sie erst einmal nur ein Mischkollektiv. Meine konkrete Frage war jedoch: Sind die Zulassungsstudien ausschließlich auf die Therapiesituation ausgerichtet, in der, wie Sie jetzt beschreiben, Retigabin eingesetzt werden soll?

In dem Zusammenhang auch noch einmal der Hinweis: Wenn ich Sie eben richtig verstanden habe, haben Sie jetzt in der Stellungnahme eine Auswertung bezüglich der Patienten gemacht, die hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA therapierefraktär sind. Dabei haben Sie nicht 80 Prozent der Patienten aus den Zulassungsstudien identifiziert, sondern 25 Prozent. Das heißt, für 75 Prozent gilt das nicht. Diese sind also potenziell auch noch geeignet für die Vergleichstherapie. Das heißt für mich – das ist meine Interpretation –, dass die Zulassungsstudien nicht darauf ausgerichtet sind, nur dieses Kollektiv zu untersuchen, das Sie gerade als Zielgruppe für den Einsatz von Retigabin beschrieben haben.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Vielleicht können Herr Schön und Herr Banik dazu noch Details liefern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Schön.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Gerne ergänze ich zur Patientenpopulation in unseren Studien. Es handelt sich hier um Patienten mit einer im Durchschnitt 25-jährigen Krankheitsgeschichte, die in den zwei Jahren vor Studieneinschluss mindestens zwei Medikamente eingenommen haben mussten, unter denen sie nicht respondierten. Es versteht sich von selbst, dass diese Patienten in den 23 Jahren davor weitere Medikamente genommen haben, auch frustriert. Zum Zeitpunkt der Studie waren dann bis zu drei Begleitantiepileptika erlaubt, sodass Retigabin bei circa 25 bis 30 Prozent der Patienten tatsächlich das vierte Antiepileptikum war; bei 50 Prozent der Patienten war Retigabin das dritte Antiepileptikum, das gleichzeitig gegeben wurde, und bei ungefähr 25 Prozent der Patienten war es in dem Moment das zweite Medikament.

Aber wie gesagt: Bei einer 25-jährigen Krankheitsgeschichte mit zum Studieneinschluss im Schnitt zehn bis zwölf Anfällen pro Monat handelte es sich hier mit Sicherheit um eine hochrefraktäre Population von Patienten, die wahrscheinlich alle sinnvoll für sie infrage kommenden Medikamente in diesen 25 Jahren Krankheitsgeschichte bereits ausprobiert haben.

Dann zu Ihrer Frage, was wir in den Studien hatten. Das habe ich teilweise beantwortet. Ich möchte noch kurz auf die EMA-Guideline eingehen. Sowohl die EMA-Guideline von 2000, nach der wir uns mit unseren Studien richten mussten, als auch die ganz neue von 2012 sprechen davon – ich übersetze das jetzt aus dem Englischen sinngemäß –, dass je mehr Medikamente verfügbar werden, umso mehr davon die Patienten, wenn sie in die Studien kommen, ausprobiert haben werden. Das ist tatsächlich der Fall. In die Studien kommen, letztendlich aus ethischen Gründen, schwer refraktäre Patienten, die alles andere ausprobiert haben, bevor man sie mit einem neuen Medikament konfrontiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Vielleicht noch einmal ganz kurz zu der Vermutung, die Herr Kaiser geäußert hat, dass mit den verbleibenden 75 Prozent unserer Studienpatienten noch ein ganz anderer Vergleich möglich gewesen wäre. Das ist rein hypothetisch, weil man wohl einfach zwischen zweckmäßiger Vergleichstherapie und Komparator in einer Studie unterscheiden muss. Diese Studien waren ja nicht darauf angelegt, gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu prüfen. Das ist das Problem, das wir jetzt haben.

Wir haben sozusagen ein technisches Problem, das auf dieser langen Krankheitsgeschichte und darauf beruht, dass in den Studien die Medikation nur für die vergangenen drei Jahre erfasst und abgefragt wurde. Bei einer im Mittel 25-jährigen Krankheitsgeschichte liegt leider keine Information über die 22 anderen Jahre vor. Insofern können wir nur aufgrund der Erfahrung, wie das auch von den Fachleuten dargestellt wurde, sagen, dass in diesen Jahren davor die alten und älteren Antiepileptika mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Therapie auch schon geprüft und ausprobiert wurden. Deshalb blieb uns als einzige Möglichkeit, in der Population, von der wir genau wussten, dass sie auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits versagt hat, nachzusehen, wie weit dann noch ein zusätzlicher Effekt von Retigabin vorhanden war.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hamer, Sie wollten noch ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Ja. – Ganz kurz noch einmal aus der Praxis zu der Frage, welche Patienten eigentlich eingeschlossen wurden. Es ist fast widersinnig zu glauben, dass wir Patienten einschließen können, die mit einem zweiten Therapeutikum in die zweite Therapiephase gehen, und es alternativ noch zwei, drei zugelassene Substanzen gibt, für die Erfahrungen vorliegen. Das gilt gerade dann, wenn es um eine placebokontrollierte Studie geht. Es ist vielmehr ein guter Schuss Verzweiflung dabei, dass ein Patient einwilligt, an einer Studie mit einer neuen Substanz, die placebokontrolliert ist, einzusteigen. Aus meiner fast 20-jährigen Praxis kenne ich keinen einzigen Patienten, den ich im Rahmen einer zweiten Therapie in eine Medikamentenstudie eingeschlossen hätte. Das ist gar keine Frage.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Könnten Sie eine Angabe machen, wie viel Prozent der Patienten denn bei Einschluss schon eine Add-on-Therapie bekommen haben?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik, können Sie das beantworten?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Alle.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Bei placebokontrollierten Studien kann ich das natürlich verstehen. Hier ist ja das Dilemma, dass es keine aktiv kontrollierten Studien gibt.

Meine Frage ist: Wie viele Patienten waren denn zum Beispiel in den Retigabin-Studien auf neuere Antiepileptika, beispielsweise Lacosamid, das Sie ja als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagen haben, schon refraktär? Das müssten Sie aus den letzten drei Jahren ja wissen.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Unsere Retigabin-Zulassungsstudien endeten 2008. Lacosamid ist 2008 zugelassen worden. So konnten in den Studien noch keine Lacosamid-Patienten enthalten sein. In den Open-Label-Extension-Studien, die bis heute andauern, haben wir über den Erhebungszeitraum der ersten ein bis

zwei Jahre, glaube ich, 1,6 Prozent Lacosamid-Patienten. Aber wie gesagt: Das war in den Open-Label-Extension-Studien und nicht in den Zulassungsstudien, nach denen Sie fragen. Da gab es noch kein Lacosamid.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Ich habe noch einen Appell. Es ist ja die Frage angeklungen, ob nicht GSK hätte sagen können: Ich will nur eine Zulassung sozusagen als Dritte-Wahl-Medikation. In der Praxis ist schon die Unterscheidung zwischen Monotherapie und Add-on-Therapie – so klar es methodisch getrennt sein muss – nicht ohne Schwierigkeiten. Nehmen wir folgendes Beispiel: Nachdem bei einer Monotherapie ein Add-on-Präparat hinzugenommen wurde, können wir Anfallsfreiheit induzieren. Wenn wir dann das erste Präparat ausgehend von der Idee, das zweite Medikament hat für die Anfallsfreiheit gesorgt und nicht die Kombination, was aus pathophysiologischen Gründen auch ein gehbarer Weg ist, absetzen würden, ist das von der Zulassung her eigentlich nicht möglich, es sei denn, man geht in den Off-Label-Use, wovor viele zurückschrecken.

Wenn ich jetzt noch in der Therapie beachten müsste, was für erste Linie, zweite Linie, dritte Linie zugelassen ist, dann wird es unüberschaubar und unsere antikomplexiven Therapien sind nicht mehr praktikabel; denn wir müssen unter Umständen Medikamente drin lassen oder können sie nicht einsetzen, weil das Off-Label-Use wäre, obwohl sie unter Umständen für den Patienten passen würden. Da geht es um Komorbidität, da geht es um renale Ausscheidungen usw. An die Unterscheidung von Monotherapie und Add-on-Therapie haben wir uns gewöhnt. Mein Appell wäre aber, es nicht zu kompliziert zu gestalten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wir haben dann aber natürlich das Problem mit der Zulassung.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Genau, eben. Das ist keine Frage. Das war ja ein Appell. Wir haben die Diskrepanz zwischen der Praktikabilität einer Therapie, wenn wir etwa 3 000 Patienten im Jahr sehen, und zwischen dem, was die Studien hergeben. Das ist gar keine Frage.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Hammerschmidt.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

Ich möchte vielleicht noch ergänzen, weil Herr Kaiser sagte, es lägen leider nur placebokontrollierte Studien vor: Der Placeboarm ist, unabhängig davon, wie man die Studie designt, von der EMA in den Studien zur Erstzulassung von Zusatztherapien bei Epilepsie vorgeschrieben. Um die kommt man gar nicht herum. Das heißt, wir müssen, wie auch Herr Hamer schon gesagt hat, in den Zulassungsstudien im Prinzip auf diese ganz späten Patienten zurückgreifen. Man kann darüber streiten, ob noch ein aktiv kontrollierter Arm sinnvoll sein könnte oder nicht. Aber wir kommen nicht um die ganz späten Patienten herum. Das ist Vorgabe der europäischen Zulassungsbehörde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Aber die Zulassungsbehörde verbietet nicht, einen aktiv kontrollierten Arm zu machen, oder?

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Nein.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

Nein, sie verbietet es nicht. Aber man muss dazu auch sagen, dass man für eine Vergleichstherapie, wie sie hier mit Lamotrigin/Topiramat vorgeschlagen wird, wohl kaum rekrutieren könnte, weil die Patienten in der Realität – das zeigt auch unsere retrospektive Datenerhebung in den Zentren, die

Herr Strohmeyer angesprochen hat –, zu 85 Prozent schon Lamotrigin in der Vortherapie hatten. Das heißt, selbst wenn wir einen Lamotrigin-Arm eingeführt hätten, was wir vor sechs oder sieben Jahren nicht antizipieren konnten, hätte man für diesen Arm gar nicht anständig rekrutieren können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lack.

Herr Lack:

Ich muss etwas nachfragen zu den Studien, was mein Kollege eben schon meinte. Circa 25 Prozent der Patienten haben ein zusätzliches Medikament bekommen. Das heißt, Placebokontrollarm war auch ein Medikament, eine Monotherapie. Nun waren aber – – Wie bitte?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Wenn ich da gleich einhaken darf: Das ist ein Missverständnis. Sie haben diese eine ausgewiesene Therapie, nämlich zum Beispiel Lacosamid und/oder Topiramal, und weitere bekommen. Es war immer in der Add-on-Situation.

Herr Lack:

Richtig, ein weiteres. Und im Vergleichsarm gegen Placebo?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Das gleiche.

Herr Lack:

Sie haben dann also zwei Medikamente bekommen?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Wenn Sie Placebo als Medikament zählen, ja.

Herr Lack:

Ja, genau das meine ich: Im Vergleichsarm war ein Antiepileptikum plus Placebo. Oder? Ich frage deshalb so genau nach, weil Sie sagten, sie hätten alle Add-on-Therapien bekommen, also alle Kombinationstherapien. Ich frage mich, wogegen diese 25 Prozent der Patienten, die ein Antiepileptikum plus Retigabin bekommen haben, verglichen wurden. Es gibt doch im Vergleichsarm auch Patienten, die ein Antiepileptikum plus Placebo bekommen haben.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Nein, das Minimum ist zwei plus Placebo bzw. zwei plus Retigabin. Anders geht es gar nicht.

Herr Lack:

Ach so. Bloß, weil Sie sagten – – Okay.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Könnten Sie noch einmal darauf hinweisen, wo genau das im Dossier beschrieben ist? In den Tabellen zu den Studien liest man das anders, nämlich so, wie Herr Lack das beschrieben hat. Wo im Dossier ist denn beschrieben, dass zwingend auch in der Placebogruppe immer zwei Antiepileptika gegeben wurden?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Meines Erachtens ist das sehr ausführlich im Anhang G zur Studienbeschreibung und auch im Dossiertext in Modul 4 bei der Basistherapiebeschreibung dargestellt.

Herr Dr. Kaiser:

Noch einmal: Die Tabellen, die darstellen, wie viele zusätzliche Antiepileptika gegeben werden, enthalten die Kategorien 1, 2 und 3.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Auch bei der Nachanalyse, die wir in der Stellungnahme geliefert haben, sieht man, dass es keine Patienten gibt, die außer Lacosamid bzw. Topiramate nichts weiter hätten. Diese Häufigkeit ist mit Null ausgewiesen. Das gibt es in den Studien gar nicht. Deshalb müssen es mindestens zwei gewesen sein.

Herr Dr. Kaiser:

Okay, das müssen wir noch einmal überprüfen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Das werden wir dann noch versuchen nachzuvollziehen.

Herr Müller:

Ich habe eine Rückfrage. Sie sprechen von der Vortherapie? Oder verstehe ich das jetzt falsch? Hier im Dossier steht ja zur Komedikation von Retigabin: 1 bis 3. Das heißt, es muss dann auch im Vergleichsarm vermutlich eine Monotherapie gegeben haben. Das ist, glaube ich, die Diskussion, die wir jetzt hier führen.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ich habe in der Tat von der Vortherapie gesprochen.

Herr Müller:

Sie meinten die Therapie, die der Patient schon bei Einschluss in die Studie hatte?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ja.

(Frau Bickel: Aber dann haben Sie etwas anderes wieder abgesetzt!)

Herr Lack:

Gibt es also im Vergleichsarm Patienten, die nur ein Medikament, ein Verum, plus Placebo bekommen haben? Wenn es die nicht gibt, frage ich mich, wie der Placebovergleich aussieht. Im Verumarm vergleichen sie irgendein Antiepileptikum plus Retigabin – das trifft auf etwa 25 Prozent der Patienten zu. Gibt es demgegenüber im Vergleichsarm Patienten mit einer Monotherapie plus Placebo, also mit einer eigentlichen Monotherapie, oder gibt es sie nicht? Das war vorhin eigentlich meine Frage. Darauf hatten Sie geantwortet: Sie hatten alle eine Kombination. Da habe ich mich gefragt, was denn da verglichen wurde.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

In der Studienlaufzeit gab es die. Aber vor der Studie hatten alle schon mehrere Therapien.

Herr Lack:

Wird dann ein Medikament abgesetzt? Welcher Patient ist damit einverstanden, dass man ihm ein Medikament wegnimmt, also von einer Kombinationstherapie auf eine Monotherapie geht?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Nein, das ist ja unmittelbar bei Studienbeginn. Ich denke nicht, dass in den Studien oder direkt vor der Studie, um die Studie durchzuführen, etwas abgesetzt wurde, sondern das sind die Medikamente, die der Patient unmittelbar bei Studienbeginn bekommen hatte. Das konnte zum Beispiel, wenn es minimal war, nur ein Antiepileptikum sein. Die Studienmedikation kommt dann dazu. Wir haben beim Betrachten der Vorgeschichte die letzten drei Jahre vor Studienbeginn erfasst. Allein in diesen der Studie vorangegangenen drei Jahren sind, im Median, schon mehr als zwei weitere Antiepileptika ausprobiert worden. Das ist nur ein Schnappschuss bei Studienbeginn; das muss man auseinanderhalten.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Vielleicht als Ergänzung: In der Praxis können Sie das natürlich viel besser darstellen. Bei Patienten, die refraktär und nicht anfallsfrei sind, werden Medikamente der Vormedikation wieder abgesetzt – das passiert in der Tat –, sodass wir zum Studieneinschluss die Zahl der Vortherapien, die bei diesen

Patienten immens ist, plus die zum Zeitpunkt des Einschlusses bestehende Basistherapie berücksichtigen müssen. Das Spektrum der Zahl der Vortherapien zum Zeitpunkt des Studienbeginns reichte meist von einer bis zu drei, manchmal sogar noch mehr Vortherapien. Aber vielleicht können Sie, Herr Mayer, die Praxis noch einmal besser erläutern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE & DGN):

Wenn man eine solche Studie durchführt, dann schließt man ja Patienten ein, die sich prinzipiell dafür entschließen. Diese Patienten befinden sich in einer späten Behandlungsphase. Sie bekommen eine Therapie X, die aus einem, zwei oder drei Basisedikamenten besteht. Diese Therapie kann man, wenn man diese Patienten einschließt, erst einmal nicht verändern. In den acht Wochen vor Beginn der Studie mit dem neuen Medikament Retigabin oder mit Placebo verändert man die Therapie nicht. In der Studie gibt man das Medikament, dessen Wirkung man prüfen will, dazu, um zu sehen, was für einen Effekt es auf die Anfallsfrequenz hat. Die Anfallsfrequenz muss relativ hoch sein, damit man auch einen Effekt sehen kann. Wer also nur einen Anfall im Jahr hat, kann in die Studie nicht eingeschlossen werden. Die meisten Patienten haben viele Anfälle, mehrere im Monat, sodass man mit zwei Monaten Vorlauf sehen kann, ob nach einer bestimmten Zeit die Behandlung gewirkt hat.

In der Studie gibt es also verblindete Arme, unter anderem den Placeboarm. Man gibt zu der Basistherapie, die aus einem bis drei Medikamenten bestehen kann, Placebo oder Retigabin dazu, und zwar nach einem festen, für den Arzt nicht zu verändernden Schema. So kann man dann Effekte sehen. Man hat am Ende nach der Entblindung auch die Möglichkeit, die Patienten in dem Placeboarm auf das Medikament einzustellen. So läuft es im Allgemeinen. Man hat aber in der Studienphase nicht die Möglichkeit, ein Medikament abzusetzen; denn dies würde ja den Therapieeffekt entblenden oder auch verändern. Man muss die Basistherapie, die in den acht Wochen vor der Studie durchgeführt wurde, während der Studie so belassen; sonst hat man keine Chance, die wirklichen Effekte zu sehen.

Bei den Patienten besteht aber durchaus der Wunsch, am Ende die Therapie zu vereinfachen, das heißt, Medikamente abzusetzen. Sie wollen im Prinzip nicht so viel wie möglich, sondern sie wollen so wenig wie möglich, und sie wollen Anfallsfreiheit oder Effektivität, zum Beispiel nur nächtliche Anfälle oder keine Anfälle mit Sturz mehr. Ich glaube, das ist das Missverständnis gewesen. Ich hoffe, dass ich es Ihnen jetzt erklären konnte.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Es geht nicht darum, dass Patienten in einer frühen Behandlungsphase, die unter Monotherapie sind, in der Studie sind. Ich glaube, in diese Richtung fragen Sie. Es sind in der Tat refraktäre Patienten, therapieschwierige Patienten mit langer Krankheitsgeschichte, von denen aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einige tatsächlich – nach Versagen multipler Vortherapien in der Vorstudienzeit – auf einer Einzeltherapie sind. Damit, Herr Kaiser, ist die Definition „therapierefraktär“, „therapieschwierig“ nach unserer Auffassung für alle Patienten in unserer Studie erfüllt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lack, wollen Sie noch einmal nachfragen? – Nein. Dann ist Herr Professor Schön dran.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Kurz ergänzend zu den Worten von Herrn Mayer: Es geht ja auch bei den therapierefraktären Patienten letztendlich darum, den Drug Load zu verringern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, das aber dann vor der Studie.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Im Verlauf der Krankengeschichte. In der Studie nicht, da bleibt das Regime wie vorgeschrieben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Laut Rednerliste fragt jetzt Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Herr Strohmeyer, es ist ein bisschen weniger multipel, als Sie es dargestellt haben, zumindest hinsichtlich der Einschlusskriterien; ob das in der Studie konkret anders gemacht wurde, ist noch einmal etwas anderes. Die Notwendigkeit bestand darin, mit zwei Medikamenten vorbehandelt zu haben, entweder als Monotherapie nacheinander oder in Kombination. Ich sehe noch nicht so richtig, dass die Studien die klinische Situation abbilden, die Sie als ganz späte Therapie beschrieben haben. Das heißt nicht, dass in den konkreten Studien dann nicht ein Großteil der Patienten tatsächlich auch in dieser Situation war. Das wäre meine erste Frage: Ist sichergestellt, dass die Studien das vollständig abbilden, oder ist das nicht sichergestellt? Die Einschlusskriterien sprechen aus meiner Sicht eher dafür, dass die breite Zulassung auch das wiedergibt, was in den Zulassungsstudien untersucht worden ist, und dass es eher ein Mischkollektiv ist.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

In den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss müssen bei den Patienten mindestens zwei Medikamente versagt haben. Wie vorher schon ausgeführt: Es ist davon auszugehen, dass in den 23 Jahren Krankheitsgeschichte eines Patienten natürlich eine Fülle anderer Medikamente bereits ebenso versagt haben.

Herr Dr. Kaiser:

Aber Sie haben doch nicht 23 Jahre Krankheitsgeschichte als Einschlusskriterium?

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Nein. Man hat sich, wie mein Kollege Banik ausgeführt hat, die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss angesehen. Man muss die Studie natürlich auch praktikabel halten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich habe eine Frage zu der von Ihnen angedachten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Sie uns vorgestellt haben. Sie haben ausgeführt, dass Ihre Studie andere Vergleichstherapien hatte, und verweisen jetzt auf ein Präparat zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, das erst seit relativ kurzer Zeit zugelassen ist und für das Sie auch keine Studien haben. Ist das so richtig?

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Ja, es können keine direkten Vergleiche gemacht werden. Das liegt an der Chronologie der Studien. Diese wurden von 2006 bis 2008 durchgeführt. Da gab es Lacosamid nicht. Indirekte Vergleiche gegen Lacosamid haben wir aufgeführt. Das heißt also, wir sind den Weg eines indirekten Vergleichs gegen Lacosamid gegangen.

Bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Vergleichstherapie sind wir in der Tat der Meinung, dass es aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen – hier die in einer frühen, dort die in einer späten Behandlungsphase – weder direkte noch indirekte Vergleiche geben kann. Das ist der Hintergrund.

Frau Dr. Nahnauer:

Gestatten Sie noch eine Nachfrage: Diese Auffassung vertreten Sie, obwohl Sie diese Patienten in den Studien geführt haben? In den Studien gab es ja Personen, die in der Vorbehandlung Therapien mit Lamotrigin und Topiramaten hatten.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Wie gesagt, diese Therapie hatte bei diesen Patienten in der frühen Phase stattgefunden. Unser Präparat kommt nach Versagen dieser Therapie zum Einsatz.

Herr Müller:

Herr Vöcking fragte mich gerade danach: Irgendetwas muss doch dann als aktiver Arm mitgeführt werden. So wie ich Ihre Stellungnahme verstehe, sind das die Patienten, die gerade Lamotrigin oder Topiramaten als aktive Grundmedikation – so würde ich das nennen – hatten. Oder ist das nicht so?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Das sind die Patienten, die diese Grundmedikation hatten, aber zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eben auch Anfälle aufwiesen, und zwar ziemlich viele.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist ja, wenn ich es richtig verstehe, eine Add-on-Therapie. Das heißt, Sie haben die alte Therapie mit Lamotrigin weitergeführt plus die neue, und dann haben Sie einen Erfolg. Es geht um den Erfolg einer Therapie gegenüber einer Vergleichstherapie irgendeiner Art; das Präparat wurde zusätzlich eingesetzt und nicht anstelle.

Herr Dr. Vöcking:

Es war mindestens eins, und das war nicht Placebo.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, es war eins, das nicht Placebo war, und das andere. Also, die Vergleichsgruppe war das eine Medikament plus Placebo.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Wie gesagt, wir haben retrospektiv – –

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt streiten wir uns über Ihre Antworten.

(Heiterkeit)

Es ist nicht Sinn der Anhörung, dass wir uns jetzt hier streiten, sondern wir wollen Sie anhören, und Sie müssen hier Auskunft geben. – Ich glaube, wir haben es richtig verstanden: Es ist eine Add-on-Therapie, und die eine Gruppe war Add-on-Therapie mit Medikament und die andere Add-on-Therapie mit Placebo?

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Richtig. Dann haben wir Ihren Vorgaben folgend ins Kollektiv geschaut, um zu sehen, wie viele Patienten in unserer Studienpopulation zum Studienbeginn genau diese Medikation mit Lamotrigin/Topiramamat hatten. Es waren 25 Prozent.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Der Sachverhalt ist, glaube ich, jetzt relativ klar. – Frau Eckhardt

Frau Eckhardt:

Ich hätte eine Frage an jemanden aus der Praxis: Die Patienten, die eingeschlossen waren, hatten ja trotzdem noch eine relativ hohe Anfallshäufigkeit. Wie realistisch ist die Studie, wenn der Vergleichsarm während der Studie gar nicht angepasst wurde? Es gibt ja eine Vielzahl an Therapielinien in fortgeschrittenen Behandlungsphasen. Hätte man den Patienten nicht eine andere nachrangige Therapie, zum Beispiel eine andere Third-Line-Therapie anbieten müssen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Sie haben vollkommen recht. Das ist genau das Problem, das wir in der Praxis mit placebokontrollierten Studien haben. Deswegen meinte ich vorhin, dass diese Patienten auch ein wenig verzweifelt sind. Wenn sie sinnvolle Alternativen haben, dann bevorzugen sie diese Alternativen. Oftmals haben sie keine Alternativen mehr, sie haben schon viele ausprobiert, und die anderen Medikamente, die zugelassen sind, können sie nicht nehmen oder wollen sie nicht nehmen, zum Beispiel weil sie kein Gewicht zunehmen oder keinen Nierenstein bekommen wollen; dies sind potenzielle Nebenwirkungen anderer Antikonvulsiva. Einem kleinen Teil dieser Patienten – dieser ist minimal – gefällt die Idee, in solchen Studien mitzumachen oder eine neue Substanzklasse zu testen; sie nähern sich dem potenziellen Medikament dann wirklich positiv.

Es ist ein klarer Nachteil, dass die Patienten in den Studien mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, oder wie auch immer randomisiert wird, Placebo bekommen. In der Regel gibt es nur einen Grund, aus dem sie daran teilnehmen: Sie hoffen, dass es danach eine Extension-Studie gibt, in der dann alle Patienten das Verum bekommen. Man kann fast keinen Patienten überzeugen, an einer

Studie teilzunehmen, wenn man ihm sagen muss, dass es eine placebokontrollierte Studie ist, dass über ein halbes Jahr nichts an der Therapie verändert werden darf und dass man unter Umständen ein Placebo bekommt, das erst nach einem halben Jahr abgesetzt werden kann.

Noch etwas dazu. Wie schafft es überhaupt ein Patient, ein halbes Jahr lang nichts zu verändern, obwohl er in dieser Zeit viele Anfälle hat, weil er Placebo bekommt? Diese Patienten, die unter Umständen schon jahrzehntelang Epilepsie haben, haben sich daran gewöhnt. So verzweifelt diese Patienten häufig sind, sie haben sich daran gewöhnt, mehrmals im Monat, manchmal mehrmals pro Woche Anfälle zu haben. Das ist leider so. Ein halbes Jahr mehr oder weniger schreckt sie sozusagen nicht mehr oder so wenig, dass sie die Hoffnung nicht aufgeben, dass durch das neue Medikament, durch die neue Therapie eine Verbesserung erreicht werden kann.

Jetzt noch einmal zurück zu dieser Monotherapie. Ja, wir setzen manchmal Medikamente ab. Es gab in den 80er-Jahren Studien, die gezeigt haben: Eine Verringerung des Drug Load – sprich: Kombinationstherapien, die nicht funktionieren, werden auf eine Monotherapie zurückgeführt – verbessert die Nebenwirkungssituation, ohne die Anfallssituation zu verschlechtern. Es gibt tatsächlich auch solche Situationen. Die große Regel ist: Drei Medikamente sind nicht unbedingt besser als zwei. Manchmal sagen wir auch: Wir gehen wieder zurück auf die bestwirksamste Monotherapie, weil die Kombinationstherapie einfach nichts bewirkt, aber mehr Müdigkeit oder mehr Schwindel induziert hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mayer noch einmal.

Herr Dr. Mayer (DGfE & DGN):

Kurze Ergänzung: 20 bis 30 Prozent der Patienten brechen eine solche Studie ab. Die Möglichkeit, dass die Studie abgebrochen wird, besteht immer, und viele Patienten, denen es so geht, wie Sie schildern, sagen: Das mache ich nicht mit. Dies führt dazu, dass man insgesamt sehr viel mehr Patienten braucht, um solche Studien abzuschließen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Strohmeyer.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Noch ein Satz aus studientechnischer Sicht dazu. Keine Ethikkommission würde uns eine solche placebokontrollierte Studie erlauben, wenn für diese Patienten eine echte Therapiealternative im Alltag bestünde. Das heißt, allein diese Vorgabe definiert, dass wir in diese Studie nur therapieschwierige refraktäre Patienten einschließen können; sonst würde, wie gesagt, diese Studie nicht genehmigt werden.

Herr Dr. Kaiser:

Ich glaube, darüber kann man anders diskutieren. Sie haben auch in anderen Situationen keine Therapiealternative. Für die Zulassung will man die Wirksamkeit nachweisen und nimmt deswegen auch einen verkürzten Therapiezeitraum in Kauf. Der Patient hat die Möglichkeit, aus der Studie auszusteigen; dies hat Herr Mayer gerade beschrieben. Die Behauptung, alle diese Patienten hätten keine Therapiealternative, würde ich sehr kritisch sehen. Es gibt viele andere placebokontrollierte Studien, zu denen es durchaus eine Therapiealternative gibt, die aber auf die Zulassung ausgerichtet sind.

Ich habe noch eine andere Frage. Herr Strohmeyer, Sie haben eben gesagt, dass Sie jetzt mit der Zulassung vor dieser Situation stehen: Die von Ihnen vorgeschlagene Vergleichstherapie gab es damals noch nicht, und deswegen sind die Studien so, wie sie sind. Jetzt haben Sie in Ihrem Dossier geschrieben: Es gibt im Indikationsgebiet derzeit keine laufenden randomisierten kontrollierten Studien mit Retigabin. Die Zulassung ist mittlerweile schon ein Jahr her. Warum führen Sie keine direkt vergleichende Studie durch, gegen was auch immer? Denn wir sind doch unabhängig von der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Dilemma, dass es schwierig ist, Aussagen zu treffen.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Gut. Ich glaube, das strategische Vorgehen wird sein – über dieses wird natürlich gerade auch konzernweit diskutiert –, dass wir den Weg gehen, den viele solcher Präparate letztlich nehmen,

nämlich sich dafür einzusetzen, dass das Medikament irgendwann in der früheren Therapie eingesetzt wird. Für die frühere Therapie sind in der Tat vergleichende Studien gegen in diesen früheren Indikationen etablierte Präparate notwendig. Es ist tatsächlich so, dass wir hier noch keine klare Linie haben und noch nicht sicher sind, ob wir diesen Weg gehen. Aber ich könnte mir das durchaus vorstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ja, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich will Sie nicht falsch verstehen. Aber das heißt für mich, dass Sie kein Interesse haben, für die Patienten, bei denen es nicht um die frühe Therapie geht, das bestmögliche Wissen zu schaffen.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Doch. Lieber Herr Kaiser, wir müssen unsere Forschungsstrategien aber natürlich auch – wie soll ich es ausdrücken – mit anderen Schwerpunkten innerhalb des Forschungsportfolios abstimmen. Es ist nicht so einfach, dass wir nun jede denkbare Strategie, jede denkbare Patientenpopulation in Studien erfassen. Das würde ich gerne. Aber wir führen diese Diskussion, und wir werden, wie wir das in unseren Forschungsstrategien immer machen, uns abstimmen müssen und auch mit anderen Investitionen in andere Präparate für andere Populationen gegenrechnen müssen. Das ist nicht trivial. Aber – da können Sie sicher sei – Interesse an den Patienten haben wir; sonst wären wir in diesem Geschäft nicht tätig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie sagten, Sie führen jetzt Studien für die frühe Therapie durch.

(Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline): Das habe ich nicht gesagt! Wir diskutieren das!)

– Okay, Sie diskutieren das. Ich dachte, Sie sind schon einen Schritt weiter. – Die Zulassung, die Sie jetzt haben, würde eine frühe Therapie ja nicht ausschließen. Stimmen Sie mir da zu?

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Nein, da stimme ich Ihnen nicht zu. Es geht auch um die Frage, was genau man als frühe Therapie bezeichnet. Wir haben klar die Indikation für Zusatztherapie, nicht für die Monotherapie. Ultimativ könnte man sich, wenn dieses Präparat das hält, was es verspricht, natürlich wünschen, dass es eines Tages vielleicht in einer Monotherapie eine Rolle spielt. An diesem Punkt sind wir aber noch nicht. Ich persönlich und als für die Forschung Zuständiger würde das durchaus befürworten. Aber, wie gesagt, das ist ein Dialog mit verschiedenen Stellen. Zurzeit wird es nicht in der frühen, sondern in der Zusatztherapie eingesetzt. Ich gebe aber zu – darüber haben wir diskutiert –, dass die Zulassung bezüglich der früheren Zusatztherapie und der späteren Zusatztherapie nicht weiter differenziert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Nahnauer noch einmal.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich hätte noch eine Frage zur Dosierung. Im EPAR werden ja verschiedene Dosierungen mit mehr oder weniger schlüssiger Wirkung diskutiert. Können Sie ergänzend dazu Ausführungen machen? In der Fachinformation stand, dass 600 mg pro Tag eine wirksame Erhaltungsdosis ist, auch gegenüber anderen. Die EMA diskutiert ja, dass für die höheren Dosierungen bessere Daten vorliegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mayer wollte etwas dazu sagen.

Herr Dr. Mayer (DGfE & DGN):

Vielleicht kann man das wirklich besser aus Sicht der Praxis beantworten. Bei den Zulassungsstudien wird ja die Effektivität einer Therapie mit 900 mg und 1.200 mg Retigabin gemessen; auch 600 mg

wurde schon als effektiv gemessen. Wenn wir aus der klinischen Praxis jetzt auf Ihre Frage antworten, würden wir sagen: Wir beginnen bei dieser Substanz mit niedrigeren Dosen, also mit 600 mg als erster Zieldosis. Wir wollen erst einmal nicht zu hoch dosieren, weil diese Substanz effektiv nicht nebenwirkungsarm ist. Deswegen muss man in der ersten Phase eher niedrig dosieren und dann schauen, ob man durch eine Aufdosierung vielleicht noch mehr Effekt bekommt.

Die Studien bilden ja sozusagen immer das Konstrukt ab, dass sich unter bestimmten Bedingungen bestimmte Dinge zeigen sollen. Was der Arzt dann damit macht – er kann auch mit 300 mg pro Tag arbeiten –, ist sein persönliches Geschick, und er wird, wenn er klug ist, erst mit wenig anfangen und die Dosierung dann steigern.

(Frau Dr. Nahnauer: Das war nicht meine Frage!)

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Vielleicht ist die Antwort auf Ihre Frage, dass es in den Studien eine Dosis-Wirkung-Beziehung bei 600, 900 und 1200 mg gegeben hat, sowohl bezüglich der Responderrate als auch bezüglich der Reduktion der Anfälle.

Falls dies nicht die Antwort auf Ihre Frage war, würde ich Sie bitten, dass Sie Ihre Frage noch einmal präzisieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie haben tatsächlich, um es im Protokoll zu haben, nicht darauf geantwortet, wonach ich gefragt habe. Ich war in meiner Frage auf die Zulassungsstudie eingegangen. Im Assessment-Report der EMA wird über die unterschiedlichen Dosierungen von 1200, 900 und 600 mg diskutiert, und dort steht, dass für die Dosierung von 600 mg die am wenigsten schlüssigen Daten vorliegen. Gleichwohl findet sich das aber in der Fachinformation wieder. Meine Frage ist: Haben sich in der Zwischenzeit andere Ergebnisse gezeigt?

Meine zweite Frage: Würden Sie weitere Studien auflegen, um das zu erhärten, oder wie würden Sie da vorgehen wollen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Schön.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Es haben sich hierzu keine weiteren Aspekte aus den Zulassungsstudien ergeben. Was Sie ansprechen, ist, dass sich bei den 600 mg in der Phase-II-Studie eine etwas niedrigere Wirksamkeit gezeigt hatte als in den beiden Phase-III-Studien. Nichtsdestotrotz ist vonseiten der EMEA eindeutig ein Wirknachweis bei der ersten Dosis von 600 mg über alle Studien hinweg gesehen worden.

Welche Datenlücken wir in Zukunft schließen werden, ist, wie gesagt – da schließe ich mich Herrn Strohmeyer an –, momentan Gegenstand unserer Diskussionen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Lack.

Herr Lack:

Ich muss noch einmal zurück. Mir lässt das mit dieser Studie keine Ruhe. Herr Prof. Strohmeyer, Sie sagten, keine Ethikkommission würde eine Studie genehmigen, wenn potenziell Placebo als Add-on dazukommt und Patienten eingeschlossen würden, für die noch etwas anderes infrage käme. Bekommt die Ethikkommission denn etwas anderes vorgelegt? Die Einschlusskriterien waren ja nur, dass zwei Therapien in den letzten zwei Jahren versagt haben. Dass die Patienten schon 20 Jahre lang erkrankt sein müssen etc., war ja, wie ich glaube, kein Einschlusskriterium. Das war halt das Ergebnis. Die Ethikkommission bekommt doch nicht gesagt – das ist ja auch nicht Einschlusskriterium ihrer Studie –: Für die potenziellen Placebopatienten wäre nichts anderes mehr infrage gekommen.

Von daher: Wie sieht es die Ethikkommission, dass es für diese Patienten wirklich nichts anderes mehr gibt? Sie sagten: Keine Ethikkommission würde eine solche Studienteilnahme genehmigen, wenn noch etwas infrage käme. Aber anhand der Einschlusskriterien der Studien sieht man das doch gar nicht, dass für die Patienten nichts anderes mehr infrage kommt.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Das war vielleicht etwas sehr pauschal. Das gebe ich zu. Aber diese Debatten finden natürlich auch in der Ethikkommission statt. Was ist das für ein Patientenkollektiv? Was gibt es für Alternativen? Und wenn eine Ethikkommission einer solchen Studie zustimmt, dann überwiegt der potenzielle Nutzen eines solchen spät eingesetzten Präparates den Schaden des Weglassens einer Alternative. Das wollte ich letztlich damit sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ich darf noch einmal hinzufügen – Ich hatte mich ja schon sehr lange gemeldet, um diesen ganzen Punkt, über den wir hier viel diskutieren und den Herr Kaiser auch immer wieder hervorgehoben hat, noch einmal zu erklären –: Ich denke, zur Charakterisierung einer Patientenpopulation genügt es nicht, die Ein- und Ausschlusskriterien allein anzuschauen. Diese grenzen, wie eigentlich allgemein bekannt, Minimal- oder Maximalforderungen ab. Wenn man wirklich sagen will, welche Patienten denn in den Studien behandelt wurden, dann muss man sich die Charakteristika, wie aufgeschrieben, anschauen. Dann ist es eben mehr.

Ihr Argument mit der Ethikkommission will ich jetzt gar nicht diskutieren.

(Herr Lack: Das war meine Frage!)

Charakterisierung der Patientenpopulation ist etwas anderes als pures Anschauen von Ein- und Ausschlusskriterien. Auf diesen Unterschied wollte ich noch einmal hinweisen. Vielleicht habe ich zu der Verwirrung selber beigetragen, indem ich Ihre Frage nach der von Herrn Kaiser auf die Population gemünzt habe und nicht auf die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tat in ihren Anforderungen geringer als das, was wir tatsächlich an Patientencharakteristika vorliegen haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Schön.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline):

Ich würde gerne zu dem ergänzen wollen, was die Ethikkommission sieht. Die Ethikkommission sieht als Einschlusskriterium Patienten, die zwei Jahre vor Studieneinschluss mit mindestens zwei Antiepileptika therapierefraktär blieben, und sie sieht Patienten, die in vier Wochen mindestens vier Anfälle hatten. Die Population, die sich – da darf ich mich den Worten der Fachgesellschaft anschließen – letztendlich in solchen Studien ergibt, ist aufgrund der verfügbaren Alternativen an Medikamenten, die wir haben, eine Population von späten Patienten. Andere als diejenigen, die so schwer erkrankt waren, wie sich dann in der Studienpopulation erwies, kriegen Sie heute nicht in Studien.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Weitere Fragen? – Nein.

Dann komme ich noch einmal zu Punkt 3:

2. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Herr Professor Strohmeyer, Sie haben hier „beträchtlicher Zusatznutzen“ gegenüber der Vergleichstherapie geltend gemacht, die Sie gewählt haben.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Nein, die Sie gewählt haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die wir gewählt haben. Aha. – Und dann haben Sie „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ für die Vergleichstherapie, die Sie gewählt haben?

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Genau so ist es.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Das wollte ich nur einmal für mich festhalten. – Gibt es dazu Fragen? – Nein.

Dann kommen wir zu Punkt 4:

3. Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Das ist ja ausdiskutiert worden. Haben Sie da noch ergänzende Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Dann kommen wir zu Punkt 5:

4. Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich habe noch eine Frage, und zwar: Haben Sie im Dossier auch diese refraktäre Gruppe beziffert, oder handelt es sich dabei um die Zulassungspopulation?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Wir haben beide Populationen im Originaldossier beziffert, nämlich sowohl die Zulassungspopulation als auch die Population mit Zusatznutzen. Die Zahlen und auch die dazugehörigen Kosten sind ausgewiesen. Daran hat sich nichts geändert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Daran hat sich nichts geändert. – Gibt es dazu weiteren Fragen? – Das ist offensichtlich der Fall.

Dann frage ich Sie, ob Sie noch abschließend etwas sagen möchten. Sie haben einleitend schon darum gebeten, bestimmte Dinge zu berücksichtigen.

Herr Prof. Dr. Strohmeyer (GlaxoSmithKline):

Im Kern ist es mir wichtig, dass die entscheidende Frage, ob wir hier möglicherweise frühe Patienten drin haben, im richtigen Licht gesehen wird. Hier lautet die ganz klare Antwort: Wenn Sie sich die Patientenstatistiken ansehen und nachschauen, was für Patienten in diesen Studien drin sind, stellen Sie fest, das sind Patienten mit 20-jähriger Historie, bei denen man davon ausgehen muss, dass in diesen 20 Jahren Epilepsie verschiedenste Medikamente zum Einsatz gekommen sind. Und zum Zeitpunkt des Einschlusses haben wir Patienten mit einer unterschiedlich starken Basis und Vorbehandlung, sodass es aus unserer Sicht ganz klar ist, dass es sich um refraktäre therapieschwere Patienten und nicht um leichte frühe Patienten handelt. Das ist das, was wir bei dieser Debatte noch einmal betonen wollen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen auch vonseiten der Fachgesellschaft?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):

Von unserer Seite sind die wichtigsten Punkte gesagt worden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank.

Wenn keine weiteren Wortmeldungen vorliegen, würde ich die Anhörung gerne schließen. Ihre Ausführungen werden hier entsprechend gewürdigt. Wir werden dann auch zu einem Entscheidungsvorschlag kommen.

Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen angenehmen Tag.

(Schluss der Anhörung: 12.35 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Indikation für die Recherche: (MeSH) Epilepsies, Partial

Berücksichtigte Wirkstoffe: in Deutschland zugelassene Wirkstoffe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „fokale Epilepsie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 17.06.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 151 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 27 Quellen (davon 2 Zweitpublikationen) eingeschlossen. Durch Handsuche wurden 2 weitere Quellen aufgenommen (Michael 2008, Marson 2000). Insgesamt ergab dies 29 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren von Retigabin identifiziert und eingeschlossen (NHSC 2009, NICE 2010).

Cochrane Reviews	
<u>Carbamazepin</u> Marson Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD001030. (assessed as up-to-date 2007)	<ul style="list-style-type: none">• Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Valproinsäure hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit bis Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission.• Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 1,11, 95% KI: 1,04-1,44, $p=0,015$, sign. Heterogenität: $p=0,003$, $I^2=75\%$).

<p>Tudur Smith Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911 (assessed as up-to-date 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Phenytoin hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall. Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p>Tudur Smith Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001904 (assessed as up-to-date 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin vs. Phenobarbital (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit in Behandlung (HR 1,60, 95% KI: 1,18-2,17, p=0,00025, sign. Heterogenität: p=0,05, I²=61%) Stat. signifikante Differenz zugunsten Phenobarbital bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 0,71, 95% KI: 0,55-0,91, p=0,0073, I²=0%) Keine stat. signifikante Differenz zwischen Carbamazepin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit bis zur 12 Monate-Remission (sign. Heterogenität).
<p><u>Clobazam</u> Michael Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD004154 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<p>Keine Meta-Analyse durch Heterogenität im Design (4 cross-over RCTs mit teilweise partiellen Epilepsie).</p> <ul style="list-style-type: none"> Clobazam kann zur Senkung der Anfallhäufigkeit führen. Die Qualität der Studiendaten ist schlecht, der Behandlungseffekt ist nicht quantifizierbar. Dauer der Effekts und Patientengruppen sind unklar. Unerwünschte Ereignisse unzureichend beschrieben.
<p><u>Gabapentin</u> Marson Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001415. (assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Gabapentin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 1,93, 95% KI: 1,37-2,71, p=0,00015, I²=0%) Keine stat. signifikante Differenz beim Therapieabbruch. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Gabapentin: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Schläfrigkeit. Kein sign. Unterschied bei Kopfschmerzen und Übelkeit.
<p><u>Lamotrigin</u> Ramaratnam Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p<0,00001, I²=0%) Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lamotrigin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Diplopie. Kein sign. Unterschied bei Fatigue und Kopfschmerzen.

<p>CochraneDatabase of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001909 (assessed as up-to-date 2010)</p>	
<p>Gamble Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001031 (assessed as up-to-date 2007)</p> <p>Zweitpublikation: Gamble A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. Neurology 2006; 66 (9): 1310-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Carbomazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit bis Therapieabbruch (HR 0,62, 95% KI: 0,45-0,86, p=0,0041, I²=0%) • Keine stat. sign. Differenz hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie) (HR 1,28, 95% KI: 0,98-1,66, p=0,068, I²=0%). • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbomazepin vs. Lamotrigin hinsichtlich der Anfallfreiheit nach 6 Monaten (HR 0,72, 95% KI: 0,54-0,97, p=0,032, I²=0%)
<p><u>Levetiracetam</u></p> <p>Chaisewikul Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901. (assessed as up-to-date 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Levetiracetam vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 3,81, 95% KI: 2,78-5,22, p<0,00001, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. • Unerwünschte Ereignisse: Stat. signifikant häufigere Verletzungen durch Unfälle bei Placebo. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Levetiracetam: Schwindelanfälle, Infektionen. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Oxcarbazepin</u></p> <p>Castillo Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002028 (assessed as up-to-date 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,96, 95% KI: 2,20-4,00, p<0,00001, I²=21%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (OR 2,17, 95% KI: 1,59-2,97, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Oxcarbazepin: Ataxie, Schwindelanfälle, Schwindelgefühl, Fatigue, Überkeit, Schläfrigkeit, Diplopie (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).

<p>Muller Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003615. (assessed as up-to-date 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Phenytoin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,92, 95% KI: 1,17-3,16, p=0,0095, I²=19%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie).
<p>Koch Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006453</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Oxcarbazepin vs. Carbamazepin hinsichtlich: Zeit bis Therapieabbruch (alle Gründe), Zeit bis Therapieabbruch (schwerwiegende Gründe), Zeit bis Therapieabbruch (fehlende Wirksamkeit), Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall, unerwünschte Nebenwirkungen (alle), Fatigue/Schläfrigkeit/Sedation, allergische Ausschläge, Schwindelanfälle/Schwindel, Kopfschmerzen. • Stat. signifikant häufiger bei Oxcarbazepin: Übelkeit/Erbrechen
<p><u>Phenobarbital /Phenytoin</u> Taylor Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD002217 (assessed as up-to-date 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Phenytoin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,62, 95% KI: 1,22-2,14, p=0,00084, sign. Heterogenität: p=0,01, I²=79%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 12 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall. • Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p><u>Phenytoin/Valproinsäure</u> Tudur Smith Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD001769 (assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Phenytoin und Valproinsäure (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall.
<p><u>Pregabalin</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Pregabalin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,56, 95% KI: 2,60-4,87, p<0,00001, I²=16%)

<p>Lozsadi Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz hinsichtlich der Anfallfreiheit nach Titration • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (alle Gründe) (RR 1,43, 95% KI: 1,11-1,85, $p=0,0057$, $I^2=0\%$), bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerw. Ereignissen (RR 2,74, 95% KI: 1,80-4,17, $p<0,00001$, $I^2=0\%$). • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Pregabalin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme. Keine stat. sign. Unterschiede bei Fatigue (grenzwertig $p=0,076$) und Kopfschmerzen.
<p><u>Tiagabin</u> Pereira Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001908</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Tiagabin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,16, 95% KI: 1,97-5,07, $p<0,00001$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,81, 95% KI: 1,25-2,62, $p=0,0018$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Tiagabin: Schwindel, Tremor. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Nausea, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Infektionen, Nervosität (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Topiramate</u> Jette Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD001417</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Topiramate vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,85, 95% KI: 2,27-3,59, $p<0,00001$, $I^2=22\%$) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 2,26, 95% KI: 1,55-3,31, $p=0,000024$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Topiramate: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Übelkeit, Schläfrigkeit, abnormale Gedanken.
<p><u>Vigabatrin</u> Hemming Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD007302 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Vigabatrin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,58, 95% KI: 1,87-3,57, $p<0,00001$, $I^2=34\%$) und bei Therapieabbrüchen (RR 2,49, 95% KI: 1,05-5,88, $p=0,0038$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikant häufigere Fatigue-Ereignisse bei Zonisamid. Keine sign. Unterschiede bei Ataxie (grenzwertig $p=0,036$), Schwindel (grenzwertig $p=0,013$), Übelkeit, abnormes Sehen, Depression (grenzwertig $p=0,032$), Kopfschmerzen, Diplopie, Nystagmus (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Zonisamid</u> Chadwick Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Zonisamid vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (nach Titration RR 1,98, 95% KI: 1,51-2,59, $p<0,00001$, $I^2=0\%$; nach komplettem Behandlungszyklus RR 2,35, 95% KI: 1,74-3,17, $p<0,00001$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,47, 95% KI: 1,07-2,02, $p=0,018$, $I^2=0\%$) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Zonisamid: Ataxie, Schwindelanfälle, Schläfrigkeit, Anorexie. Keine sign. Unterschiede bei Übelkeit, Fatigue (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).

(assessed as up-to-date 2008)	
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Lacosamid</p> <p>Chung Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010 Dec 1;24(12):1041-54.</p> <p>Harris Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009; 43 (11): 1809-17.</p>	<p>Beide aufgeführten Reviews zu Lacosamid sind keine methodisch adäquaten systematischen Reviews.</p> <p>Chung 2010: Zusammenfassung der Ergebnisse von 3 RCTs zu Lacosamid (Ben-Menachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010). Keine Angaben zur Literaturrecherche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo bei der medianen Reduktion (in Prozent) der Anfallhäufigkeit und beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit. Zusammenfassende Ergebnisse zu Therapieabbrüchen unzureichend berichtet mit größeren Differenzen zugunsten von Placebo. • Genannte häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lacosamid: Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diplopie, Ataxie, verschwommenes Sehen, Tremor, Nystagmus (keine p-Wert Angaben). <p>Harris 2009: Narrative Zusammenfassung von Studienergebnissen zu Lacosamid (darunter 3 RCTs aus Chung 2010). Systematik der Literaturrecherche/-selektion nicht komplett nachvollziehbar.</p>
Wirkstoffübergreifende Quellen	
<p>Wilby Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(15).</p>	<p>HTA zu neueren Antiepileptika. Eingeschlossen: 21 RCT zu Monotherapie, 67 RCTs zu Add-on Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Evidenz zur Überlegenheit der neueren Wirkstoffe untereinander. • Neuere Wirkstoffe in der Add-on Anwendung zeigen Wirksamkeit vs. Placebo.

Leitlinien	
<p>French Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.</p>	<p><u>Zusatztherapie</u> bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Wirkstoffe sind geeignet: Gabapentin, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramate, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Zonisamid (GoR: A) • Zugrundeliegende Zusammenfassung der Autoren: Alle aufgeführten Wirkstoffe zeigten ihre Wirksamkeit (Anfallhäufigkeit). Eine vergleichende Beurteilung ist nicht möglich. <p><u>Monotherapie</u> bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie</p>

<p>Epilepsia 2004; 45 (5): 410-23</p> <p>Zweitpublikation: Neurology 2004;62:1261–1273</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oxcarbazepin und Topiramat können eingesetzt werden. (GoR: A) • Lamotrigin kann eingesetzt werden. (GoR: B abgestuft wegen Dropouts) • Keine hinreichende Evidenz für eine Empfehlung für Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin oder Zonisamid.
<p>NICE The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care 2004</p> <p><i>Syst. Review zur Leitlinie:</i> Stokes The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • It is recommended that combination therapy (adjunctive or ‘add-on’ therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with AEDs have not resulted in seizure freedom. If trials of combination therapy do not bring about worthwhile benefits, treatment should revert to the regimen (monotherapy or combination therapy) that has proved most acceptable to the individual, in terms of providing the best balance between effectiveness in reducing seizure frequency and tolerability of side effects. A (NICE) • GoR A: The newer AEDs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable (...).
<p>NICE Newer drugs for epilepsy in Adults 2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The newer antiepileptic drugs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable because (...) • It is recommended that people should be treated with a single antiepileptic drug (monotherapy) wherever possible. If the initial treatment is unsuccessful, then monotherapy using another drug can be tried. • It is recommended that combination therapy (adjunctive or ‘add-on’ therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with antiepileptic drugs have not resulted in seizure freedom.
<p>SIGN Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat, Tiagabin, Oxcarbazepin, Levetiracetam. Systematic reviews have confirmed the efficacy and tolerability of all these new agents as adjunctive therapy for patients with drug-resistant, focal epilepsy. (LoE: 1++, 1+, 1-, 2++) • Combination therapy should be considered when treatment with two first line AEDs has failed or when the first well-tolerated drug substantially improves seizure control but fails to produce seizure-freedom at maximal dosage. (Grade A) • The choice of drugs in combination should be matched to the patients seizure type(s) and should be limited to two or at most three AEDs. (Grade B) • Vigabatrin can be regarded as the drug of last choice because of its association with irreversible visual field defects.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NHSC Retigabine for partial onset epilepsy – refractory. 2009</p>	<p>Verweis auf aktuelle NICE Leitlinien. Diese empfehlen eine Monotherapie mit einem Antiepileptikum, wenn möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn ältere Wirkstoffe (wie Valproat und Carbamazepin) die Anfälle nicht stoppen, oder es liegen Nebenwirkungen vor, einer der neueren Wirkstoffen kann ausprobiert werden, soweit entsprechend dem jeweiligen Anfalltyp. • Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramaten können als Monotherapie verwendet werden, oder wenn sie die Anfälle nicht kontrollieren in Kombination mit anderen Wirkstoffen. • Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin und Vigabatrin werden generell als Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen eingesetzt.
<p>NICE Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in Epilepsy. Final scope. 2010</p>	<p>Genannte Komparatoren:</p> <p>Andere antiepileptische Arzneimittel zur Zusatztherapie fokal beginnender Anfälle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eslicarbazepin • Gabapentin • Lacosamid • Lamotrigin • Levetiracetam • Oxcarbazepin • Pregabalin • Valproat sodium • Tiagabin • Topiramaten • Zonisamid

Recherchestrategie

MEDLINE (PubMed) am 17.06.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	16872
#2	Search focal epilep* OR partial epilep*	9300
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	504
#4	Search partial seizure disorder* OR focal seizure disorder*	99
#5	Search partial seizure epilep* OR focal seizure epilep*	2
#6	Search benign occipital epilep*	28
#7	Search (((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6	19161
#8	Search (("systematic review"[Title/Abstract]) OR "metaanalysis"[Title/Abstract]) OR "meta analysis"[Title/Abstract]	50117
#9	Search "meta analysis"[Publication Type]	27971
#10	Search Limits: Systematic Reviews	156965
#11	Search ((#8) OR #9) OR #10	165046
#12	Search (#7) AND #11	205
#13	Search ("animals"[MeSH Terms]) NOT Humans[MeSH Terms]	3570705
#14	Search (#12) NOT #13	205
#15	Search (#12) NOT #13 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	105

Cochrane Library am 16.06.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Epilepsies, Partial explode all trees	522
#2	(partial epilepsy):ti,ab,kw or (partial epilepsies):ti,ab,kw or (focal epilepsies):ti,ab,kw or (focal epilepsy):ab	743
#3	(partial seizure disorder):ti,ab,kw or (partial seizure disorders):ti,ab,kw or (partial seizure epilepsy):ti,ab,kw or (partial seizure epilepsies):ti,ab,kw	356
#4	(focal seizure disorder):ti,ab,kw or (focal seizure disorders):ti,ab,kw or (focal seizure epilepsy):ti,ab,kw or (focal seizure epilepsies):ti,ab,kw	55

#5	(localisation related epilepsies):ti,ab,kw or (localisation related epilepsy):ti,ab,kw or (localization related epilepsies):ti,ab,kw or (localization related epilepsy):ti,ab,kw	39
#6	(benign occipital epilepsies):ti,ab,kw or (benign occipital epilepsy):ti,ab,kw	1
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	891

Cochrane Reviews [26] | Other Reviews [14] | Clinical Trials [815] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [8] | Economic Evaluations [24] | Cochrane Groups [0]

→ 26 Cochrane Reviews, 2 other reviews, 3 HTA importiert

LL/HTA-Recherche

MEDLINE (PubMed) am 16.06.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms] Limits: Practice Guideline, Guideline	10

#1: 5 Dokumente ausgewählt und importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip durch Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Begriffen Epilepsie und epilepsy in verschiedenen Variationen gesucht.

Literatur:

Castillo SM, Schmidt DB, White S, Shukralla A. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; (3): CD002028.

Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD001416.

Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (1): CD001901.

Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, Hebert D, Isojarvi J, Doty P. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs 2010; 24 (12): 1041-54.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Jr., Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Jr., Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45 (5): 410-23.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Jr., Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Jr., Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62 (8): 1261-73.

Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, Marson AG. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006; 66 (9): 1310-7.

Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (1): CD001031.

Harris JA, Murphy JA. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (11): 1809-17.

Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Stand: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (3): CD007302.

Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (3): CD001417.

Koch MW, Polman Susanne KL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (4): CD006453.

Lozsadi D, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1): CD005612.

Marson AG, Kadir ZZ, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; (1): CD001415.

Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (3): CD001030.

Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Stand: 2011. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (2): CD004154.

Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD003615.

National Horizon Scanning Centre (NHSZ). Retigabine for partial onset epilepsy - refractory. Birmingham: NHSZ, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE, 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Newer drugs for epilepsy in adults. London: NICE, 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. London: NICE, 2010.

Pereira J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (3): CD001908.

Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (3): CD001909.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Stand: April 2003. Edinburgh: SIGN, 2003.

Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, Camoss-Stefinovic J, Baker R. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Stand: Oktober 2004. London: Royal College of General Practitioners, 2004.

Taylor S, Tudur SC, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (2): CD002217.

Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; (2): CD001911.

Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (1): CD001904.

Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (4): CD001769.

Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9 (15): 1-iv.