



Retigabin

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

Retigabin

Vom 3. Juli 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	9
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	22
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger.....	22
B. Bewertungsverfahren.....	27
1. Bewertungsgrundlagen.....	27
2. Bewertungsentscheidung.....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung.....	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.2.4 Therapiekosten.....	27
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	34

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.....	42
5.3	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	49
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	56
5.5	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	67
D.	Anlage	72
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	72
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	83

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

Der G-BA hat mit Beschluss vom 3. Mai 2012 als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Retigabin ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, da der pharmazeutische Unternehmer mit dem von ihm am 14. November 2011 eingereichten Dossier nicht die nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V erforderlichen Nachweise zum Zusatznutzen von Retigabin im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem zugelassenen Anwendungsgebiet vorgelegt hat.

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 21. Dezember 2012 eingegangen. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2013 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5b SGB V stattzugeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. April 2013 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Retigabin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15. August 2013 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Retigabin im Verfahren nach § 35a Absatz 5b SGB V eingestellt. Es wurde eine erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Retigabin gemäß § 35a Absatz 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Absatz 1 Satz 2 VerfO aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Einschränkung des Anwendungsgebietes durch die Zulassungsbehörde) veranlasst. Beginn der Nutzenbewertung war der 15. Januar 2014.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Retigabin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Retigabin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin (Trobalt®):

Retigabin (Trobalt®) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

¹ European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) von Trobalt® (Retigabin); Stand: Mai 2014;
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf; Zugriff am 17. Juni 2014.

² Außer Handel; Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2014.

**Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).*

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO 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.

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

zu 1. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Clobazam, Tiagabin², Valproinsäure, Vigabatrin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende G-BA-Beschlüsse zur Zusatztherapie bei Patienten mit Epilepsie vor:

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 3. Mai 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin vor. Ein Zusatznutzen gegenüber Lamotrigin oder Topiramat gilt als nicht belegt.

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 7. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vor. Ein Zusatznutzen gegenüber Lamotrigin oder Topiramat ist nicht belegt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung

bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Perampanel², Pregabalin, Tiagabin², Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Retigabin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin², Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Der G-BA geht von 26 800 bis 53 600 Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter aus, die für eine Zusatztherapie für pharmakoresistenten fokalen Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung in Frage kommen und bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis epidemiologischer Daten³ als Näherungswert angegeben. Die Prävalenz für die Epilepsie von 4,7 pro 1 000 Personen wurde der Schätzung zugrunde gelegt und auf die deutsche Bevölkerung mit 18 Jahren und älter berechnet (68 624 472 in 2011). In Deutschland sind 322 535 Personen von Epilepsie betroffen. Unter der Annahme, dass 60 % der Epilepsiepatienten an der fokalen Anfallsform erkrankt sind, ergibt sich eine Anzahl von 193 521 Patienten mit fokaler Epilepsie. Der Anteil pharmakoresistenter Epilepsiepatienten liegt zwischen 30 963 und 61 927 Personen (16 % - 32 %). Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten (13,4 %) abgezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben des European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte des EPAR zu Trobalt® (Wirkstoff: Retigabin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf

Die EMA hat im Mai 2013 das Anwendungsgebiet für Trobalt® auf Patienten, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, eingeschränkt. Auch die US-Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat im April 2013 einen entsprechenden Hinweis⁴ verfügt und das Anwendungsgebiet im Oktober 2013 eingeschränkt.⁵

Grundlage hierfür war das erhöhte Risiko für das Auftreten von Pigmentveränderungen des Augengewebes, einschließlich der Retina, nach mehrjähriger Anwendung von Trobalt®. Damit assoziiert wurden bei einem Teil der Patienten Sehverschlechterungen beobachtet. In Folge dessen soll vor Behandlungsbeginn und danach mindestens alle sechs Monate eine umfassende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden, inklusive einer Überprüfung der Sehschärfe, einer Spaltlampenuntersuchung und einer Funduskopie in Mydriasis. Des Weiteren gibt es Berichte über Pigmentveränderungen der Haut, Lippen und Nägel, die zum Teil in Verbindung zu den Pigmentveränderungen des Augengewebes beobachtet wurden. Die Patienten sollen während der Therapie mit Trobalt® gut überwacht werden. Bei Veränderungen der Pigmentierung oder der Sehkraft sollte eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung für die Weiterbehandlung mit Trobalt® erfolgen.^{1,6}

Derzeit steht keine aktualisierte Fachinformation zu Trobalt® zur Verfügung.

Die Einleitung und leitende Therapieentscheidung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde durchzuführen. Die Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung der Epilepsie zu überwachen.

³ Retigabin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 15. April 2014.

⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 26. April 2013; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM349554.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 31. Oktober 2013; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm372774.htm>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁶ GlaxoSmithKline (GSK): Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel: Trobalt® (Retigabin); 24. Juni 2013; <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

Die EMA hält weitere, regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte für erforderlich. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen enthält.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2014).

Die Therapie nach Wahl des Arztes ist patientenindividuell unterschiedlich. Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen Arzneimittel, die für die Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) zur Verfügung stehen. Da in Abhängigkeit von der Vor- und Basistherapie eine Vielzahl an Kombinations- und Dosierungsmöglichkeiten im Rahmen der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes bestehen, wurde die Darstellung der Therapiekosten auf die Angabe des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Arzneimittels begrenzt.

Die Therapiekosten für die ambulante Leistungserbringung basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM; Stand: 1. Quartal 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der grundlegend zu der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels durchzuführenden Basistherapie unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Basistherapie, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für die Basistherapie entsprechend entfällt.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Zu Retigabin und Perampanel wurde jeweils ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. Eine Angabe der konkreten Kosten unterbleibt entsprechend.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10 %iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Die im Beschluss aufgeführten Kosten für ophthalmologische Untersuchungen enthalten die Kosten für Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchungen und Funduskopie in Mydriasis, die gemäß EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I)¹ während der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin anfallen, sowie für Perimetrie. Perimetrische Untersuchungen sind laut Fachinformation⁷ unter Verwendung standardisierter statischer Perimetrie (Humphrey oder Octopus) oder kinetischer Perimetrie (Goldman) während der Therapie mit Vigabatrin, als mögliche Option der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes, durchzuführen. Die ophthalmologischen Untersuchungen sind jeweils zu Therapiebeginn und im Anschluss alle sechs Monate durchzuführen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Juli 2013 eingegangen am 5. Juli 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung

⁷ Fachinformation zu Vigabatrin (Sabril®); Stand: September 2012.

am 26. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. September 2013 statt.

Ein Dossier mit den erforderlichen Nachweisen nach § 35a Absatz 1 i. V. m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2014 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 24. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. März 2014 1. April 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	20. Mai 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juni 2014 17. Juni 2014	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 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. Juni 2014 (BAnz AT 14.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Retigabin wie folgt ersetzt:

Retigabin

Beschluss vom: 3. Juli 2014
In Kraft getreten am: 3. Juli 2014
BAnz AT 24.07.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Retigabin (Trobalt[®]) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

**Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 26 800 bis 53 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben des European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulas-

¹ European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) von Trobalt[®] (Retigabin); Stand: Mai 2014;
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf; Zugriff am 17. Juni 2014.

² Außer Handel; Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2014.

sungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte des EPAR zu Trobalt® (Wirkstoff: Retigabin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf

Die EMA hat im Mai 2013 das Anwendungsgebiet für Trobalt® auf Patienten, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, eingeschränkt. Auch die US-Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat im April 2013 einen entsprechenden Hinweis³ verfügt und das Anwendungsgebiet im Oktober 2013 eingeschränkt.⁴

Grundlage hierfür war das erhöhte Risiko für das Auftreten von Pigmentveränderungen des Augengewebes, einschließlich der Retina, nach mehrjähriger Anwendung von Trobalt®. Damit assoziiert wurden bei einem Teil der Patienten Sehverschlechterungen beobachtet. In Folge dessen soll vor Behandlungsbeginn und danach mindestens alle sechs Monate eine umfassende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden, inklusive einer Überprüfung der Sehschärfe, einer Spaltlampenuntersuchung und einer Funduskopie in Mydriasis. Des Weiteren gibt es Berichte über Pigmentveränderungen der Haut, Lippen und Nägel, die zum Teil in Verbindung zu den Pigmentveränderungen des Augengewebes beobachtet wurden. Die Patienten sollen während der Therapie mit Trobalt® gut überwacht werden. Bei Veränderungen der Pigmentierung oder der Sehkraft sollte eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung für die Weiterbehandlung mit Trobalt® erfolgen.^{1,5}

Derzeit steht keine aktualisierte Fachinformation zu Trobalt® zur Verfügung.

Die Einleitung und leitende Therapieentscheidung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde durchzuführen. Die Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung der Epilepsie zu überwachen.

Die EMA hält weitere, regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte für erforderlich. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen enthält.

³ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 26. April 2013; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm349554.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 31. Oktober 2013; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm372774.htm>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁵ GlaxoSmithKline (GSK): Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel: Trobalt® (Retigabin); 24. Juni 2013; <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁶	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷				
Retigabin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7,8} (individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes)				
Clobazam	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁶ In der Erhaltungsphase.

⁷ Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

⁸ Tiagabin ist nicht abgebildet, da es außer Handel ist. Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.

Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vigabatrin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁹	Dosierung in der Erhaltungs-phase (mg) für erwachsene Patienten	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷				
Retigabin ¹⁰	-	-	600 – 1 200	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7,8}				
Clobazam	10 - 20	50	20 – 80	365 (20 mg) – 1 460 (20 mg)
Eslicarbazepin	800	90	800 – 1 200	365 – 547,5
Gabapentin	100 - 800	200	900 – 3 600	1 095 (300 mg) – 2 190 (600 mg)
Lacosamid	50 - 200	168	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Lamotrigin	100 - 200	200	100 - 700	365 (100 mg) – 2 555 (100 mg)
Levetiracetam	250 - 1 000	200	1 000 – 3 000	730 (500 mg) – 1 460 (750 mg)
Oxcarbazepin	150 - 600	200	600 – 2 400	730 (300 mg) – 1 460 (600 mg)
Perampanel ¹¹	-	-	4 - 12	365
Pregabalin	50 - 300	100	150 - 600	730 (75 mg) - 730 (300 mg)
Topiramamat	100 - 200	200	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)

⁹ Jeweils größte Packung.

¹⁰ Zu Retigabin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.

¹¹ Zu Perampanel wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.

Valproinsäure	150 - 1000	200	1 200 – 2 100	730 (600 mg) – 1 095 (600 mg) und 365 (300 mg)
Vigabatrin	500	200	2 000 – 3 000	1 460 – 2 190
Zonisamid	100	196	300 - 500	1 095 (100 mg) – 1 825 (100 mg)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷		
Retigabin ¹⁰	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7,8}		
Clobazam ¹²	23,59 €	20,79 € [1,80 € ¹³ ; 1,00 € ¹⁴]
Eslicarbazepin	612,92 €	577,80 € [1,80 € ¹³ ; 33,33 € ¹⁴]
Gabapentin ¹⁵	74,08 € - 146,13 €	67,29 € - 133,64 € [1,80 € ¹³ ; 4,99 € - 10,69 € ¹⁴]
Lacosamid	448,08 € - 735,61 €	422,08 € - 693,69 € [1,80 € ¹³ ; 24,20 € - 40,12 € ¹⁴]
Lamotrigin ¹⁵	65,41 €	59,31 € [1,80 € ¹³ ; 4,30 € ¹⁴]
Levetiracetam	60,21 € - 106,95 €	56,07 € - 100,60 € [1,80 € ¹³ ; 2,34 € - 4,55 € ¹⁴]

¹² Festbetrag Stufe II.

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁵ Festbetrag Stufe I.

Oxcarbazepin	91,78 € - 171,53 €	86,15 € - 162,11 € [1,80 € ¹³ ; 3,83 € - 7,62 € ¹⁴]
Perampanel ¹¹	-	-
Pregabalin	169,47 € - 249,76 €	158,90 € - 234,74 € [1,80 € ¹³ ; 8,77 € - 13,22 € ¹⁴]
Topiram ¹⁵	147,23 € - 267,50 €	134,65 € - 245,41 € [1,80 € ¹³ ; 10,78 € - 20,29 € ¹⁴]
Valproinsäure ¹⁵	33,86 € - 49,75 €	30,25 € - 44,88 € [1,80 € ¹³ ; 1,81 € - 3,07 € ¹⁴]
Vigabatrin	220,14 €	206,76 € [1,80 € ¹³ ; 11,58 € ¹⁴]
Zonisamid	403,34 €	379,82 € [1,80 € ¹³ ; 21,72 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl an (Kontroll-) Untersuchungen	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Retigabin	Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung	12,87 € ¹⁶ - 15,20 € ¹⁷	zu Beginn der Therapie, im Anschluss mind. alle 6 Monate	2	25,74 € - 30,40 €
	Funduskopie in Mydriasis	5,17 € ¹⁸	zu Beginn der Therapie, im Anschluss mind. alle 6 Monate	2	10,34 €
Vigabatrin	Perimetrie (unter Verwendung standardisierter statischer Perimetrie (Humphrey	14,18 € ¹⁹	zu Beginn der Therapie, im Anschluss alle 6 Monate	2	28,36 €

¹⁶ GOP 06211 (127 Punkte), Alter 6 bis 59 Jahre.

¹⁷ GOP 06121 (150 Punkte), Alter ab 60 Jahre.

¹⁸ GOP 06333 (51 Punkte).

¹⁹ GOP 06330 (140 Punkte).

	oder Octopus) oder kineti- sche Perimet- rie (Gold- man))				
--	---	--	--	--	--

Der Orientierungspunktwert für das Jahr 2014 beträgt 10,13 Cent/Punkt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷	
Retigabin ¹⁰	-
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung	25,74 € - 30,40 €
Funduskopie in Mydriasis	10,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7,8}	
Clobazam	151,77 € - 607,07 €
Eslicarbazepin	2 343,30 € - 3 514,95 €
Gabapentin	368,41 € - 1 463,36 €
Lacosamid	1 834,04 € - 3 014,25 €
Lamotrigin	108,24 € - 757,69 €
Levetiracetam	204,66 € - 734,38 €
Oxcarbazepin	314,45 € - 1 183,40 €
Perampanel ¹¹	-
Pregabalin	1 159,97 € - 1 713,60 €
Topiramät	491,47 € - 895,75 €
Valproinsäure	163,81 € - 300,92 €
Vigabatrin	1 509,35 € - 2 264,02 €
Zonisamid	2 121,95 € - 3 536,59 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	

Perimetrie ²⁰	28,36 €
--------------------------	---------

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Juli 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

²⁰ Während der Therapie mit Vigabatrin.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger

**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. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 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. Juni 2014 (BAnz AT 14.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Retigabin wie folgt ersetzt:

Retigabin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Retigabin (Trobalt[®]) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

* Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 26 800 bis 53 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben des European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte des EPAR zu Trobalt[®] (Wirkstoff: Retigabin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf

Die EMA hat im Mai 2013 das Anwendungsgebiet für Trobalt[®] auf Patienten, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, eingeschränkt. Auch die US-Zulassungs-

¹ European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) von Trobalt[®] (Retigabin); Stand: Mai 2014; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf; Zugriff am 17. Juni 2014.

² Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.



behörde Food and Drug Administration (FDA) hat im April 2013 einen entsprechenden Hinweis³ verfügt und das Anwendungsgebiet im Oktober 2013 eingeschränkt.⁴

Grundlage hierfür war das erhöhte Risiko für das Auftreten von Pigmentveränderungen des Augengewebes, einschließlich der Retina, nach mehrjähriger Anwendung von Trobalt[®]. Damit assoziiert wurden bei einem Teil der Patienten Sehverschlechterungen beobachtet. In Folge dessen soll vor Behandlungsbeginn und danach mindestens alle sechs Monate eine umfassende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden, inklusive einer Überprüfung der Sehschärfe, einer Spaltlampenuntersuchung und einer Funduskopie in Mydriasis. Des Weiteren gibt es Berichte über Pigmentveränderungen der Haut, Lippen und Nägel, die zum Teil in Verbindung zu den Pigmentveränderungen des Augengewebes beobachtet wurden. Die Patienten sollen während der Therapie mit Trobalt[®] gut überwacht werden. Bei Veränderungen der Pigmentierung oder der Sehkraft sollte eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung für die Weiterbehandlung mit Trobalt[®] erfolgen.^{1, 5}

Derzeit steht keine aktualisierte Fachinformation zu Trobalt[®] zur Verfügung.

Die Einleitung und leitende Therapieentscheidung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde durchzuführen. Die Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung der Epilepsie zu überwachen.

Die EMA hält weitere, regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte für erforderlich. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen enthält.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁶	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷				
Retigabin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7, 8} (individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes)				
Clobazam	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1–2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin	kontinuierlich, 2–3 x täglich	kontinuierlich	365	365

³ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 26. April 2013; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM349554.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 31. Oktober 2013; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm372774.htm>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁵ GlaxoSmithKline (GSK): Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel: Trobalt[®] (Retigabin); 24. Juni 2013; <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf>; Zugriff am 17. Juni 2014.

⁶ In der Erhaltungsphase.

⁷ Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

⁸ Tiagabin ist nicht abgebildet, da es außer Handel ist. Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2014.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁶	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vigabatrin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Meng pro Packung (Tabletten) ⁹	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für erwachsene Patienten	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
--------------------------	-----------------	---	--	--

Zu bewertendes Arzneimittel⁷

Retigabin ¹⁰	–	–	600 – 1 200	365
-------------------------	---	---	-------------	-----

Zweckmäßige Vergleichstherapie^{7, 8}

Clobazam	10 – 20	50	20 – 80	365 (20 mg) – 1 460 (20 mg)
Eslicarbazepin	800	90	800 – 1 200	365 – 547,5
Gabapentin	100 – 800	200	900 – 3 600	1 095 (300 mg) – 2 190 (600 mg)
Lacosamid	50 – 200	168	200 – 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Lamotrigin	100 – 200	200	100 – 700	365 (100 mg) – 2 555 (100 mg)
Levetiracetam	250 – 1 000	200	1 000 – 3 000	730 (500 mg) – 1 460 (750 mg)
Oxcarbazepin	150 – 600	200	600 – 2 400	730 (300 mg) – 1 460 (600 mg)
Perampanel ¹¹	–	–	4 – 12	365
Pregabalin	50 – 300	100	150 – 600	730 (75 mg) – 730 (300 mg)
Topiramate	100 – 200	200	200 – 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Valproinsäure	150 – 1 000	200	1 200 – 2 100	730 (600 mg) – 1 095 (600 mg) und 365 (300 mg)
Vigabatrin	500	200	2 000 – 3 000	1 460 – 2 190
Zonisamid	100	196	300 – 500	1 095 (100 mg) – 1 825 (100 mg)

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	-------------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel⁷

Retigabin ¹⁰	–	–
-------------------------	---	---

⁹ Jeweils größte Packung.¹⁰ Zu Retigabin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.¹¹ Zu Perampanel wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7, 8}		
Clobazam ¹²	23,59 €	20,79 € [1,80 € ¹³ ; 1,00 € ¹⁴]
Eslicarbazepin	612,92 €	577,80 € [1,80 € ¹³ ; 33,33 € ¹⁴]
Gabapentin ¹⁵	74,08 € – 146,13 €	67,29 € – 133,64 € [1,80 € ¹³ ; 4,99 € – 10,69 € ¹⁴]
Lacosamid	448,08 € – 735,61 €	422,08 € – 693,69 € [1,80 € ¹³ ; 24,20 € – 40,12 € ¹⁴]
Lamotrigin ¹⁵	65,41 €	59,31 € [1,80 € ¹³ ; 4,30 € ¹⁴]
Levetiracetam	60,21 € – 106,95 €	56,07 € – 100,60 € [1,80 € ¹³ ; 2,34 € – 4,55 € ¹⁴]
Oxcarbazepin	91,78 € – 171,53 €	86,15 € – 162,11 € [1,80 € ¹³ ; 3,83 € – 7,62 € ¹⁴]
Perampanel ¹¹	–	–
Pregabalin	169,47 € – 249,76 €	158,90 € – 234,74 € [1,80 € ¹³ ; 8,77 € – 13,22 € ¹⁴]
Topiram ¹⁵	147,23 € – 267,50 €	134,65 € – 245,41 € [1,80 € ¹³ ; 10,78 € – 20,29 € ¹⁴]
Valproinsäure ¹⁵	33,86 € – 49,75 €	30,25 € – 44,88 € [1,80 € ¹³ ; 1,81 € – 3,07 € ¹⁴]
Vigabatrin	220,14 €	206,76 € [1,80 € ¹³ ; 11,58 € ¹⁴]
Zonisamid	403,34 €	379,82 € [1,80 € ¹³ ; 21,72 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl an (Kontroll-) Untersuchungen	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Retigabin	Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung	12,87 € ¹⁶ – 15,20 € ¹⁷	zu Beginn der Therapie, im Anschluss mind. alle 6 Monate	2	25,74 € – 30,40 €
	Funduskopie in Mydriasis	5,17 € ¹⁸	zu Beginn der Therapie, im Anschluss mind. alle 6 Monate	2	10,34 €
Vigabatrin	Perimetrie (unter Verwendung standardisierter statischer Perimetrie [Humphrey oder Octopus] oder kinetische Perimetrie [Goldman])	14,18 € ¹⁹	zu Beginn der Therapie, im Anschluss alle 6 Monate	2	28,36 €

Der Orientierungspunktwert für das Jahr 2014 beträgt 10,13 Cent/Punkt.

¹² Festbetrag Stufe II.

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁵ Festbetrag Stufe I.

¹⁶ GOP 06211 (127 Punkte), Alter 6 bis 59 Jahre.

¹⁷ GOP 06121 (150 Punkte), Alter ab 60 Jahre.

¹⁸ GOP 06333 (51 Punkte).

¹⁹ GOP 06330 (140 Punkte).



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷	
Retigabin ¹⁰	-
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung	25,74 € – 30,40 €
Funduskopie in Mydriasis	10,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{7, 8}	
Clobazam	151,77 € – 607,07 €
Eslicarbazepin	2 343,30 € – 3 514,95 €
Gabapentin	368,41 € – 1 463,36 €
Lacosamid	1 834,04 € – 3 014,25 €
Lamotrigin	108,24 € – 757,69 €
Levetiracetam	204,66 € – 734,38 €
Oxcarbazepin	314,45 € – 1 183,40 €
Perampanel ¹¹	-
Pregabalin	1 159,97 € – 1 713,60 €
Topiramat	491,47 € – 895,75 €
Valproinsäure	163,81 € – 300,92 €
Vigabatrin	1 509,35 € – 2 264,02 €
Zonisamid	2 121,95 € – 3 536,59 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Perimetrie ²⁰	28,36 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Juli 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

²⁰ Während der Therapie mit Vigabatrin.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt am 15. Januar 2014 kein Dossier zum Wirkstoff Retigabin eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Retigabin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Retigabin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Retigabin (erneute Nutzenbewertung) - ... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Retigabin \(erneute Nutzenbewertung\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Retigabin (erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Retigabin
- **Handelsname:** Trobalt®
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2014

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 Verfo aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Einschränkung des Anwendungsgebiets durch die Zulassungsbehörde).
Verweis auf Beschluss vom 15.08.2013.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(133,2 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-100/Retigabin_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_2014-01-15-D-098.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I, EPAR) für Retigabin (Trobalt®):

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(93.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2014
- Mündliche Anhörung: 27.05.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto: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 - 2014-01-15-D-098*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Retigabin - 2014-01-15-D-098* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 27.05.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto: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 Juli 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

- Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 15.08.2013, Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

- [Beschlusstext \(28.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1799/2013-08-15_AM-RL-35a_Einstellung-Retigabin.pdf)
- [Tragende Gründe zum Beschluss \(58.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2463/2013-08-15_AM-RL-35a_Einstellung-Retigabin_TrG.pdf)

[Details zu diesem Beschluss](#) (<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1799/>)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.05.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/>)
- [Verfahren vom 01.05.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/67/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2014 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 20.05.2014

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.05.2014
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.	05.05.2014
Eisai GmbH	05.05.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.05.2014
UCB Pharma GmbH	06.05.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Herr Prof. Dr. Schön Herr Dr. Welte
Eisai GmbH	Herr Dr. Kockelmann Herr Mehlig
UCB Pharma GmbH	Frau Peters Herr Hummel
DGfE & DGN Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. & Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Herr Prof Dr. Hamer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.05.2014
Stellungnahme zu	Retigabin / Trobalt®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GlaxoSmithKline hat auf die Einreichung eines Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung verzichtet und dies dem G-BA auch am 14.01.2014, d.h. vor der Abgabefrist für ein neues Dossier, schriftlich mitgeteilt. GlaxoSmithKline hatte sich zu diesem Schritt entschlossen, da es aufgrund der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie methodisch nicht möglich ist, einen Zusatznutzen für Retigabin darzustellen:</p> <p>Weder existiert eine direkte Vergleichsstudie von Retigabin im Vergleich zu Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, noch wäre eine direkte Vergleichsstudie sinnvoll durchführbar, z.B. wäre es nicht möglich, genügend Patienten für eine derartige Studie in einem angemessenen Zeitraum zu rekrutieren. Aufgrund z.B. der Inhomogenität des Patientengutes lassen die vorliegenden Studien auch einen indirekten Vergleich nicht zu.</p> <p>GlaxoSmithKline teilt ferner die Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), einen Zusatznutzen für neue Antiepileptika als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde. In solchen Studien wird ein neues Antiepileptikum als Zusatztherapie zu einer individuellen, nicht zur ausreichenden Anfallskontrolle führenden Basistherapie mit der Basistherapie alleine (ggfs. plus Placebo) verglichen. Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche Antiepileptika zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den</p>	<p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 3. Mai 2012 als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Retigabin ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, da der pharmazeutische Unternehmer mit dem von ihm am 14. November 2011 eingereichten Dossier nicht die nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V erforderlichen Nachweise zum Zusatznutzen von Retigabin im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem zugelassenen Anwendungsgebiet vorgelegt hat.</p> <p>Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 21. Dezember 2012 eingegangen. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2013 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5b SGB V stattzugeben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. April 2013 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Retigabin beim G-BA eingereicht.</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 15. August 2013 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Retigabin im Verfahren nach § 35a Absatz 5b SGB V eingestellt. Es wurde eine erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Retigabin gemäß § 35a Absatz 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Absatz 1 Satz 2 VerfO aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Einschränkung des Anwendungsgebietes durch die Zulassungsbehörde) veranlasst. Beginn der Nutzenbewertung war der</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zuvor gegebenen Antiepileptika besteht (DGfE 2013). Entsprechende Studienergebnisse hat GSK in den Nutzendossiers vom 07.11.2011 und 16.04.2013 vorgelegt.	15. Januar 2014. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Retigabin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Retigabin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß VerfO des G-BA, § 5 Absatz 3, erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.
Zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes anzumerken: Tiagabin (Gabitril®) ist zugelassen „zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind“ (Tiagabin 2012). Tiagabin ist bereits ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen und wird in Deutschland nur sehr	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirk-

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vereinzelt eingesetzt (laut der Studie von Hamer et al. im Journal of Neurology 2012 nahmen im Jahr 2009, also 14 Jahre nach der Einführung des Präparates in Deutschland, nur 312 Patienten Tiagabin ein). Die geringe Anzahl von Patienten verdeutlicht, dass sich Tiagabin nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ hat und keine Standardtherapie darstellt. Dementsprechend ist das einzige in der Lauer-Taxe aufgeführte Tiagabin-Produkt der Generika-Firma Teva auch seit Januar 2014 außer Vertrieb.</p> <p>Auch da die Zulassung von Retigabin deutlich stärker eingeschränkt ist als jene von Tiagabin (erstere spricht explizit von „pharmakoresistenten Patienten“), kommt Tiagabin aus unserer Sicht nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Retigabin in Betracht.</p> <p>Zudem muss angemerkt werden, dass die Zulassungsstudien für Tiagabin in den frühen 90er Jahren durchgeführt worden sind. Somit sind sie, analog zu den Lamotrigin-Zulassungsstudien - wie in den früheren Retigabin-Dossiers ausführlich erläutert - methodisch nicht sinnvoll mit denen zu Retigabin zu vergleichen.</p> <p>Valproinsäure / Valproat (Ergenyl® u.a.) ist u.a. zur (monotherapeutischen) Behandlung von „<i>fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen</i>“ und auch zur „<i>Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche anti-epileptische Behandlung nicht ansprechen</i>“ zugelassen (Valproat 2012). Hiermit wird ausgedrückt, dass Valproat als initiale oder</p>	<p>ten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin^a, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>frühe Monotherapie eingesetzt werden soll. Es ist nicht der generelle Einsatz als Reservetherapeutikum gemeint, da die Zulassung weit über die von Retigabin hinausgeht und auch die Monotherapie einschließt.</p> <p>Vigabatrin (Sabril®) ist zugelassen zur „<i>Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen [Fettdruck durch Autor] anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden</i>“ (Vigabatrin 2012). Zudem sollte die Behandlung mit Vigabatrin nur durch einen Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie eingeleitet werden. Die Folgebehandlungen sollten unter Überwachung eines Spezialisten auf dem Gebiet der Epilepsie, der Neurologie oder der Neuropädiatrie erfolgen.</p> <p>Somit müssen hier alle anderen Arzneimittelkombinationen versagt haben, die Indikation von Vigabatrin ist dadurch enger gefasst als die von Retigabin; durch die zusätzliche Einschränkung der Behandlung durch Ärzte mit besonderer Expertise ist somit für Vigabatrin – anders als für Retigabin - nur ein absoluter last-line-Einsatz zugelassen. Es ist davon auszugehen, dass Vigabatrin auf Grund des sehr hohen Risikos irreversibler Gesichtsfeldeinschränkungen (bei ca. 1/3 der Patienten) in der Versorgung nur bei „verzweifelte“ Epilepsiefällen eingesetzt wird. Bei den Nebenwirkungen, die zur Zulassungseinschränkung von Retigabin geführt haben, handelt es sich um eine Pigmentierung der Retina</p>	<p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Perampanel^a, Pregabalin, Tiagabin^a, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Retigabin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin^a, Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>^a Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit derzeit noch unklarer klinischer Relevanz. Somit ist bislang davon auszugehen, dass Retigabin in der Praxis als früheres Reserve-Antiepileptikum als Vigabatrin eingesetzt wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

DGfE (2013). Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED). http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-no-auth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Anti-epileptika%20DGfE%2025052013.pdf, (Aufruf: 5.06.2014)

Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, et al., Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. J Neurol 2012;259:2376-2384.

Tiagabin 2012. Fachinformation vom April 2012.

Valproat 2012. Fachinformation vom Juli 2012.

Vigabatrin 2012. Fachinformation vom September 2012.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Datum	05.05.2014
Stellungnahme zu	Retigabin / Trobalt®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust haben sie häufig auch soziale Ausgrenzung zur Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatienten macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander.</p> <p>Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist die Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich. Als pharmakoresistent werden Epilepsien bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Davon sind ca. 30% aller Epilepsiepatienten, also ca. 200.000 Patienten in Deutschland betroffen.</p> <p>Der bislang geforderte ‚head-to-head‘ Vergleich mit bestimmten anderen Antikonvulsiva zur Feststellung eines Zusatznutzen wird in jeder Phase der Epilepsitherapie von der DGfE nicht als sinnvoll erachtet, weil diese Vorgehensweise das individuelle Ansprechen der Epilepsiepatienten auf unterschiedliche Antikonvulsiva unberücksichtigt lässt.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie für Retigabin als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder äl-</p>	<p>Gemäß VerfO des G-BA, § 5 Absatz 3, erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch</p>

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, berücksichtigt nur zu einem geringen Teil diesen Gesichtspunkt, indem „eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie“ herangezogen wird. Höchst problematisch ist dann die Auswahl der Wirkstoffe Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin als Vergleichskandidaten. Der G-BA stellt selbst fest, dass Tiagabin in Deutschland außer Handel ist und Valproinsäure „üblicher Bestandteil der Vortherapie“ ist. Der Einsatz von Vigabatrin geht zudem mit einem erheblichen Risiko an irreversiblen Einschränkungen des Gesichtsfeldes einher. Somit sind mit allen 3 Substanzen direkte Vergleichsstudien weder sinnvoll noch praktisch durchführbar. Deshalb sind sie als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener AED durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von >50% Anfallsreduktion). Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche AED zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen AED besteht (Kwan et al. 2010).</p> <p>Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patienten wird dauerhaft auf</p>	<p>indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin^a, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.</p> <p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein neues AED eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 ausgegangen (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30%, steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5% - 10% zunächst lediglich für unter 20.000 Personen eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen eine sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen AED in Deutschland (Hamer et al. 2012).</p> <p>Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antikonvulsiva vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, sich dies jedoch langfristig nicht auszahlt. Für Patienten mit refraktärer Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit bei unzureichender, komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen (wie durch weitere Krankenhausaufenthalte, Führerschein- und Arbeitsplatzverluste). Darüber hinaus schlägt die DGfE vor, dass die Ersttherapie mit neu zugelassenen AED zunächst nur durch Experten in Epilepsiezentren oder Inhaber des DGfE-Zertifikats Epileptologie erfolgen sollte und dass einige Jahre nach Verfügbarkeit eines neuen AED der G-BA und die DGfE gemeinsam neu bewerten, ob die bisherigen Bewertungen der Substanz geändert werden müssen. Der G-BA ist bedauerlicherweise bisher nicht auf die Angebote der DGfE zu einer konstruktiven Zusammenarbeit zum Wohl der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingegangen.</p> <p>Bzgl. weiterer spezifischer Anmerkungen verweisen wir auf die beiden</p>	<p>partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Perampanel^a, Pregabalin, Tiagabin^a, Topiramaten, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Rigtigin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin^a, Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>^a Außer Handel; Stand Lauer-Liste: 15. Juni 2014.</p> <p>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.</p> <p>Während der Nutzenbewertung wird u. a. den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach § 19 VerfO Gelegenheit gegeben, zur Nutzenbewertung des Arzneimittels Stellung zu nehmen. Den Stellungnehmern obliegt die Aufgabe, den G-BA mit den notwendi-</p>

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
früheren Stellungnahmen der DGfE im ,Rahmen der Nutzenbewertungen von Retigabin (www.dgfe.org im Ordner Mitteilungen) .	gen ergänzenden Informationen zum anerkannten Erkenntnisstand der medizinischen Wissenschaft zu unterstützen. Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen werden entsprechend in den Entscheidungen zur Beschlussfassung der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
- 2) Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
- 3) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	05.05.2014
Stellungnahme zu	Retigabin / Trobalt®
Stellungnahme von	Eisai GmbH Dr. Edgar Kockelmann Hilmar Mehlig

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.</p> <p>Die Anwendungsgebiete von Zonegran[®] lauten:</p> <p>„Zonegran ist indiziert als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;• Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ (1) <p>Das Anwendungsgebiet von Zebinix[®] lautet:</p> <p>„Zebinix wird zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.“ (2)</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Anwendungsgebiet von Trobalt® lautet:</p> <p>„Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.“ (3)</p> <p>Die Anwendungsgebiete unserer beiden Präparate umfassen selbstverständlich nicht nur, aber offensichtlich auch das stark beschränkte Anwendungsgebiet von Trobalt.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Retigabin betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	
<p>In seiner Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA, veröffentlicht am 15. April 2014, ist folgende Zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Retigabin als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin^a, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und un-</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</p> <p>² Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014“</p> <p>Die zugrunde liegende Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (2014-01-15-D-098 Retigabin) hat den Stand August 2013 und folgt dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für Retigabin nach § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr.6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 2 VerfO vom 15. August 2013. (4) (5)</p> <p>Der Beginn der Nutzenbewertung wurde zum 15. Januar 2014 terminiert.</p> <p>Eisai ist der Auffassung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Beginn der Nutzenbewertung Tiagabin nicht mehr hätte enthalten sollen. Die Einstellung von Tiagabin (Gabitril®; Teva GmbH) in Deutschland war bereits im Oktober 2013 bekannt und wurde von der Deut-</p>	<p>ter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.</p> <p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel^a, Pregabalin, Tiagabin^a, Topiramaten, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) auf deren Homepage unter dem Newseintrag zum 25. Oktober 2013 kommentiert. (6)</p> <p>Insbesondere wurde auch in dem am 23.10.2013 zu Perampanel durchgeführten Beratungsgespräch seitens Eisai im Zusammenhang mit der Durchsprache der Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Perampanel darauf hingewiesen.</p>	<p>Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Retigabin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin^a, Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>^a Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Eisai Limited. Fachinformation Zonegran. Stand Oktober 2013.
- (2) BIAL - Portela & Ca S. Fachinformation Zebinix. Stand Januar 2014.
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA. Veröffentlicht am 15.04.2014.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für Retigabin nach § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO. Veröffentlicht am 15.08.2013.
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für Retigabin nach § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr.6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO. Veröffentlicht am 15.08.2013.
- (6) Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. Marktrücknahme von Tiagabin. [abgerufen 05.05.2014] Verfügbar unter: <http://www.dgfe.info/home/index,aid,5207.htm>

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2014
Stellungnahme zu	Retigabin/ Trobalt®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.04.2014 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Retigabin (Trobalt®) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Darin stuft der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt ein, da vom Hersteller kein Dossier eingereicht wurde. Retigabin ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. Als Vergleichstherapie legte der G-BA eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe fest: Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen.</p> <p>Wie schon im ersten Verfahren von 2012, das vom vfa aufgrund von nicht erfüllbaren Vorgaben kritisch kommentiert wurde, sieht der G-BA den Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung erfolgte aufgrund des zwischenzeitlich durch die Zulassungsbehörde eingeschränkten Anwendungsgebietes, was eine Änderung der Vergleichstherapie durch den G-BA nötig machte. Nach Auffassung des vfa</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellt auch die neue Vergleichstherapie den Hersteller vor ein unlösbares methodisches Dilemma, da eine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapie sich in der Praxis als nicht realisierbar erweist. Auch sind hier keine indirekten Vergleiche möglich.</p> <p>Es zeigt sich abermals, dass die Versorgungsrelevanz und der Patientennutzen neuer Alternativen zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsien nicht hinreichend berücksichtigt werden.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Unabhängig von der grundsätzlich Kritik an Verfahrensvorgaben für die Bewertung neuer Antiepileptika, erachtet der vfa die Valproinsäure als Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht adäquat gemäß den Kriterien zur Wahl der Vergleichstherapie im 5. Kapitel § 6 VerfO. Die Gründe hierfür werden im Folgenden dargelegt.</p> <p>Zunächst beschränkt der G-BA die Bandbreite der zur Verfügung stehenden Add-on Antiepileptika entsprechend dem folgenden Punkt: „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“ Hierbei interpretiert der G-BA nur solche Anwendungsgebiete als grundsätzlich zugelassen, worin ein Hinweis auf Pharmakoresistenz oder nicht erfolgreiche Vorbehandlung enthalten ist. Für die vom G-BA in der Festlegung der Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe (i) Tiagabin, (ii) Valproinsäure und (iii) Vigabatrin lautet dabei die Formulierungen wie folgt:</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin^a, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hin-</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(i) „Zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die <u>mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind.</u>“</p> <p>(ii) „und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, (...) , wenn diese Anfallsformen <u>auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.</u>“</p> <p>(iii) „In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit <u>pharmakoresistenten</u> fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen <u>alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.</u>“</p> <p>Für Retigabin lautet der Verweis auf die Pharmakoresistenz im Anwendungsgebiet wie folgt: „Zusatztherapie für <u>pharmakoresistente</u> fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, <u>bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.</u>“ Hieraus ist zu erkennen, dass das Anwendungsgebiet der Valproinsäure auf eine Kombinationsbehandlung direkt nach Nichtansprechen einer üblichen antiepileptischen Behandlung abzielt und damit im Gegensatz zu den anderen aufgeführten Arzneimitteln weniger auf die Behandlung von Patienten, der therapeutischen Kaskade nach, mit später vorliegender Pharmakoresistenz von weiteren Arzneimittelkombinationen.</p>	<p><i>blick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.</p> <p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel^a, Pregabalin, Tiagabin^a, Topiramaten, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Retigabin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies bestärkt auch die vom G-BA als maßgeblich zitierte Leitlinie “The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care“ des britischen NICE sowie die darin enthaltenen Empfehlungen je Therapielinie. Zunächst erscheint hier die fehlende Zitation des Abschnittes mit Empfehlungen zur First-line Therapie als problematisch und verzerrend. Darin ist insb. eine klare Empfehlung zum Wirkstoff Valproinsäure als First-line Alternative enthalten und zwar: „Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate (provided the acquisition cost of levetiracetam falls to at least 50% of June 2011 value documented in the National Health Service Drug Tariff for England and Wales) if carbamazepine and lamotrigine are unsuitable or not tolerated. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these five AEDs. Be aware of the teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 1.9.1.10).“</p> <p>Ferner heißt es in der NICE-Leitlinie hinsichtlich der in der Therapiekaskade als nächstes einzuleitenden Add-on Therapie im Abschnitt 1.9.3.4 wie folgt: „Offer carbamazepine, clobazam[14], gabapentin[14], lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2) are ineffective or not tolerated.“ Erst hinsichtlich der festgestellten Pharmakoresistenz für weitere Add-on Therapien folgt im nächsten Abschnitt 1.9.3.5 eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen und zwar mit der Empfehlung für folgende Wirkstoffe: „If adjunctive treatment (see</p>	<p>gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin^a, Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>^a Außer Handel; Stand Lauer-Liste: 15. Juni 2014.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>recommendation 1.9.3.4) is ineffective or not tolerated, discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist. Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate[14], lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin[14], tiagabine, vigabatrin and zonisamide[14]. Carefully consider the risk-benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields.“</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, aus welchen Erwägungen im Dokument zu „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ die Reihenfolge der Abschnitte 1.9.3.4 und 1.9.3.5 aus der zitierten NICE-Leitlinie zur Therapiekaskade nicht im Original eingehalten wird, sondern in umgekehrter Reihenfolge angegeben wird. Die Veränderung der Abfolge der Empfehlungen zur Therapiekaskade (1.9.3.4 und 1.9.3.5) sowie die Auslassung des Abschnittes 1.19.1.10 lässt die darin enthaltenen Empfehlungen des NICE inhaltlich in einem anderen Licht erscheinen und ist für Dritte definitiv irreführend, da die Valproinsäure vom NICE ausdrücklich als First-line Arzneimittel (Abschnitt 1.9.3.2) oder in der Therapiekaskade spätestens als Add-on Mittel der ersten Wahl nach Versagen einer First-line Behandlung, nicht jedoch als Option in einer späteren Therapiekaskade der festgestellten Pharmakoresistenz gesehen wird.</p> <p>Es ist ferner nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen der zusätzliche explizite Verweis auf Abschnitt 1.9.1.10 des NICE zum Einsatz der Valproinsäure und die damit verbundenen teratoge-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen Risiken aus der Zitation der NICE-Empfehlung entfernt wurde. Hierin heißt es: „When prescribing sodium valproate to women and girls of present and future childbearing potential, discuss the possible risk of malformation and neurodevelopmental impairments in an unborn child, particularly with high doses of this AED or when using as part of polytherapy“.</p> <p>Der Stellenwert der Valproinsäure als Therapieoption zu einem früheren Zeitpunkt innerhalb der Therapiekaskade verdeutlicht auch die Empfehlung der WHO mit dem Titel „Standard antiepileptic drugs (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, valproic acid) for management of convulsive epilepsy in adults and children“. Die darin enthaltene (und nach dem GRADE-Ansatz abgeleitete) Empfehlung sieht Valproinsäure als Bestandteil der einzuleitenden Monotherapie.</p> <p>Die Benennung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält zusätzlich eine Anmerkung hinsichtlich der Valproinsäure als Bestandteil der Vergleichstherapie. Darin heißt es: „Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).“ Durch diese Anmerkungen verdeutlicht der G-BA letztlich selbst, dass die Valproinsäure im Regelfall der praktischen Anwendung bereits als Vortherapie eingesetzt wird. Umso weniger nachvollziehbar ist schließlich die Benennung dieser Alternative als Bestandteil der benannten zweckmäßigen Therapie im relevanten Anwendungsgebiet. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie soll nämlich nach der eigenen Auslegung des G-BA den Regelfall der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgung abdecken und nicht die darin enthaltenen seltenen Ausnahmefälle. Aus diesen Erwägungen ist auch der beispielhafte Verweis auf die Nebenwirkungen der Valproinsäure als Kriterium zur Überprüfung der Angemessenheit des Einsatzes kaum nachzuvollziehen, da der G-BA selbst im ersten Teilsatz auf den Bestandteil der Vortherapie als das eigentliche Kriterium zur Überprüfung der Angemessenheit verweist.</p> <p>Der in den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ der G-BA enthaltene Verweis auf die Ergebnisse der Analyse von Bodalia et al. 2013 mit dem Titel „Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy“ verwundert, da insb. der Abschnitt mit Schlussfolgerungen der Autoren zu Levetiracetam, Vigabatrin, Valproinsäure und Gabapentin sich aus einer bayesianischen Netzwerk-Metaanalyse ergibt, obgleich die indirekten Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bislang bestenfalls als limitiert in der Aussagekraft eingestuft wurden. Es ist auch anzumerken, dass während für die vom G-BA in der Festlegung der Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe Tiagabin und Vigabatrin in den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ jeweils Ergebnisse aus Cochrane Reviews vorliegen, für Valproinsäure keine solche Evidenz aufgeführt wird.</p> <p>Ergänzend ist auf die AWMF-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (Stand: 30.09.2012, gültig bis 30.09.2014) hinzuweisen, worin eine deutliche Aufteilung der verfügbaren medikamentösen Therapien nach Häufigkeit des Einsatzes und der Indikation (Gruppe I, II, und III) enthalten ist.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch aus dieser Leitlinie ist der explizit abweichende Stellenwert von Valproinsäure im Vergleich zu Tiagabin und Vigabatrin hinsichtlich des Einsatzes je nach Therapiekaskade zu entnehmen. Es bleibt nicht nachvollziehbar, weswegen diese deutsche Leitlinie nicht in der synoptischen Evidenzübersicht des G-BA mit „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ aufgeführt wird, zumal der G-BA im Rahmen der Prüfung der eingegangenen Stellungnahmen zum ersten Retigabin-Verfahren auf ebendiese Leitlinie verweist und die darin enthaltene Aufteilung nach Gruppen zitiert.</p> <p>Zusammenfassend ist nach Auffassung des vfa keine aus den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ überzeugende und nachvollziehbare Rationale für die Einbeziehung von Valproinsäure als Komparator in dem vorliegenden Anwendungsgebiet erkennbar. Aus der Recherche des G-BA lässt sich keine Quelle erkennen, die einen Einsatz von Valproinsäure in der Therapiestufe einer pharmakoresistenten Add-on Therapie empfiehlt, mit evidenzbasierten Daten untermauert und damit gemäß dem § 6 Abs. 2 AM-NutzenV nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet erkenntlich macht. Vielmehr bestätigen die vom G-BA selbst aufgeführten Quellen zum Stand der medizinischen Erkenntnisse, dass die Valproinsäure eindeutig keine zweckmäßige Therapie im hier bewerteten Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p>Schließlich zeigt das vorliegende Verfahren wiederholt, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz bieten, jedoch kaum das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinreichend erklären bzw. begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	06. Mai 2014
Stellungnahme zu	<i>Retigabin/Trobalt®</i>
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Vimpat® (Wirkstoff Lacosamid) auf Grundlage der für die UCB Pharma SA erteilten zentralen Zulassung.</p> <p>Vimpat® ist zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten zugelassen.</p> <p>In der Beurteilung zum Dossier der Nutzenbewertung von Retigabin (Trobalt®) vom 15.04.2014 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Zusatznutzen anerkannt.</p> <p>Als Begründung wurde aufgeführt, dass die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vorgelegt wurden.</p>	
Anmerkungen:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Retigabin als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin benannt.</p> <p>Die Auswahl der Wirkstoffe ist als individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, zu verstehen; eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und einhergehender Nebenwirkungen ist unter der Beachtung der Zulassung zulässig.</p> <p>Die aufgrund der Zulassungseinschränkung erneute Nutzenbewertung von Retigabin stellt hinsichtlich der neuen Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine methodisch kaum lösbare Aufgabe dar. Es bleibt unklar, wie angesichts der publizierten Datenlage ein adjustierter, indirekter Vergleich durchführbar ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Tiagabin in Deutschland nicht mehr verfügbar ist.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, ist:</p> <p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin^a, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden, stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von mehreren Vortherapien und des Grundes des Therapieversagens (Nebenwirkungsprofil, keine Anfallsfreiheit) eine patientenindividuelle Pharmakotherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist.</p> <p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Perampanel^a, Pregabalin, Tiagabin^a, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Retigabin, benannt, die nicht als Arzneimittel der 1. Wahl regelhaft empfohlen werden und die somit ebenfalls explizit für Therapiesituationen, in denen andere Antikonvulsiva versagt haben, zugelassen sind. Hierzu gehören die Wirkstoffe Clobazam, Tiagabin^a, Valproinsäure und Vigabatrin. Diese vier Wirkstoffe sind jedoch teilweise auch in der Monotherapie zugelassen und stehen somit gegebenenfalls für die Zusatztherapie nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>^a Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß VerfO des G-BA, § 5 Absatz 3, erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlage

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5 Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Retigabin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Am 27. Mai 2014

Von 10.12 Uhr bis 10.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Schön

Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Kockelmann

Herr Mehlig

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

Frau Peters

Herr Hummel

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

Herr Prof. Dr. Hamer

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind in der 102. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Es geht um eine mündliche Anhörung. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen.

Zu Anfang möchte ich ganz als Erstes auf etwas Formelles hinweisen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin in diesem Unterausschuss Stellvertreter von Herrn Hecken. Herr Hecken ist verhindert, an dieser Sitzung teilzunehmen, und hat mich gebeten, ihn ganz formell zu vertreten. Ich bin sogenannter benannter Vertreter von Herrn Hecken, also auch ganz förmlich berufen.

Zweiter Hinweis: Wir führen ein Wortprotokoll. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich im weiteren Verlauf äußern möchten, dann jeweils Ihren Namen und die Institution, die Sie vertreten, zu nennen. Ich sage das bewusst zu Anfang, weil ich jetzt nämlich dazu komme, die angemeldeten Teilnehmer aufzurufen, um deren Anwesenheit auch im Protokoll festzuhalten. Ich begrüße für die Firma GlaxoSmithKline Herrn Professor Dr. Schön und Herrn Dr. Welte, für die Firma Eisai GmbH Herrn Dr. Kockelmann und Herrn Mehlig, für UCB Pharma Frau Peters und Herrn Hummel, für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herrn Professor Dr. Hamer – er ist ja in diesem Raum bekannt – sowie vom vfa Herrn Dr. Dintsios – jetzt könnte ich sagen: er ist in diesem Raum erst recht bekannt – wie auch Herrn Dr. Rasch. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung!

Es geht um die mündliche Stellungnahme zum Thema Retigabin, Handelsname Trobalt[®], als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit/ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Schriftlich Stellung genommen haben die von mir eben schon angesprochenen Institutionen GlaxoSmithKline, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, Eisai GmbH, UCB Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., der vfa.

Ich will kurz auf die vorliegenden schriftlichen Stellungnahmen eingehen. Sie können davon ausgehen, dass die hier Anwesenden sich mit der Thematik, auch mit einzelnen Aspekten, befasst haben. Herausgreifen will ich zwei Schwerpunkte, um die es hier in der mündlichen Anhörung gehen könnte.

Es ist kein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung eingereicht worden mit der Begründung, dass es aufgrund der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie methodisch nicht möglich sei, einen Zusatznutzen für Retigabin darzustellen, weil weder eine direkte Vergleichsstudie vorhanden noch sinnvoll durchführbar ist – ich gehe davon aus, dass Sie darauf eingehen werden – bzw. aufgrund der Inhomogenität des Patientenkollektivs die vorhandenen Studien keinen indirekten Vergleich zulassen.

Man hat sich dann insbesondere mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin etc. pp. auseinandergesetzt; ich will jetzt im Einzelnen nicht darauf eingehen. Manchmal wurde gesagt, das Zulassungsgebiet sei breiter gefasst, manchmal, es sei enger gefasst, jedenfalls könne daraus kein Vergleich abgeleitet werden.

Ich gehe davon aus, dass das so im Grunde die Schwerpunkte Ihres Vortrages sind. Meine Bitte wäre, dass Sie sich, wenn es geht, auf die Hauptpunkte beschränken, und ich bitte ganz herzlich darum, nicht die schriftliche Stellungnahme jetzt in extenso im Einzelnen von A bis Z vorzulesen, sondern dass wir versuchen, das mündlich abzuhandeln.

Es ist in diesem Kreis so üblich, dass ein Repräsentant des pharmazeutischen Unternehmers beginnt. Wer beginnt von Ihnen? – Herr Professor Schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline): Danke sehr. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erlauben Sie eingangs eine kurze Stellungnahme von GlaxoSmithKline, die einige der von Herrn Vöcking erwähnten Punkte aufgreifen wird.

Retigabin, Handelsname Trobalt[®], wurde am 28.04.2011 die europäische Zulassung erteilt, angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber. Wie in diesem Kreis bekannt ist, wurde am 1. Juli 2013 aufgrund bestimmter nicht vorhersehbarer Nebenwirkungen die Zulassung vonseiten der EMA und auch der deutschen Behörde eingeschränkt. Die Neuindikation lautet nun: angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. Aufgrund dieser Zulassungseinschränkung ist die erneute Nutzenbewertung von Retigabin notwendig geworden.

Leider ist der G-BA bei der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unserem Vorschlag, der dem Vorschlag zur Vorgehensweise der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie entspricht, gefolgt, sondern der G-BA hat, wie schon erwähnt, Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Wir sind der Meinung, dass es aus methodischen Gründen nicht möglich ist, direkte oder indirekte Evidenz von Retigabin gegenüber diesen Substanzen zu generieren. Für eine direkte Vergleichsstudie wäre es nicht möglich, in einem angemessenen Zeitraum genügend Patienten zu rekrutieren. Tiagabin ist vom bisher einzigen Anbieter in Deutschland außer Vertrieb gesetzt worden, ist also nicht verfügbar. Vigabatrin ist eine Substanz, die aufgrund ihres Wirkungs-, aber auch Nebenwirkungsprofils für verzweifelte Last-Line-Epilepsiepatienten, darunter viele Kinder, infrage kommt. Valproat ist unserer Meinung nach nicht eine späte Therapie, wie sie ja für unser Trobalt[®] vorgesehen ist, sondern eine sehr weit verbreitete frühe Therapie.

Ein indirekter Vergleich wiederum verbietet sich unseres Erachtens aufgrund der viel zu großen Studienheterogenität. Für die drei Vergleichssubstanzen gibt es Studien, die meines Wissens in den 90er-Jahren durchgeführt wurden. Es dürfte schwierig sein, hier die Patientenkollektive und die Studiendesigns tatsächlich korrekt miteinander zu vergleichen.

GlaxoSmithKline hat deshalb auf die Einreichung eines Dossiers verzichtet. Wir haben dies dem G-BA vor der Abgabefrist für ein neues Dossier auch schriftlich so mitgeteilt. Wir bitten abschließend den G-BA darum, dem Vorschlag für die Nutzenbewertung neu zugelassener Antiepileptika, der von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie gemacht wurde, zu folgen, diesen kritisch zu würdigen und gemeinsam mit der Fachgesellschaft eine Lösung für Epilepsiepatienten zu erarbeiten. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schön. – Bevor ich die Fragerunde eröffnete, würde ich ganz gerne Ihnen, Herr Professor Hamer, das Wort geben – Sie sind gerade zweimal angesprochen worden – und Sie bitten, sich freundlicherweise zu der Thematik zu äußern. Ich würde damit gerne eine ganz persönliche Frage verbinden. Ich habe den Eindruck, dass insbesondere im Bereich der Epilepsie als einem Teilbereich der Neurologie die Studienlage insgesamt noch relativ bescheiden ist. Oder wie muss ich die Situation insgesamt sehen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Die Studienlage ist aus meiner Sicht nicht bescheiden. Die Studienlage zeigt aber immer deutlicher, dass Gruppenvergleiche in einer Situation, wo eine höchst individuelle Therapie gefordert ist, nicht grundsätzlich zielführend sind, son-

dem in der Mehrheit sogar daran vorbeigehen. Wenn etwas in der Epileptologie dünn ist, dann ist es die Vorhersagbarkeit des Erfolgs einer Therapie. Wir haben, wie wir alle hier ja wissen, 20 und mehr Antikonvulsiva. Wir können nicht vorhersagen, auf welches der einzelne Patient anspricht. Alle Antikonvulsiva, die in den letzten fünf, sechs Jahren neu in Deutschland verfügbar geworden sind, zeigten unisono eine Nichtvorhersehbarkeit, wer darauf reagiert.

Wir können aber vorhersagen, dass die Menschen ansprechen, und zwar dass ein kleiner Teil – ohne eine Zahl zu nennen; sagen wir einmal 5 Prozent – anfallsfrei in dem begutachteten Zeitraum wird. Das mag in der Gruppe der refraktären Epilepsiepatienten, also der Patienten, die bislang nicht auf die verfügbaren Therapien reagiert haben, ein verschwindend kleiner Teil sein, aber für den Einzelnen ist es ein maximaler Erfolg. Bei dem Einzelnen, der anfallsfrei wird, wird Mortalität abgewendet – Epilepsie bringt eine um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Mortalität mit sich –, es wird sozialer Abstieg abgewendet, soziale Vereinsamung. Ein individueller Maximalerfolg lässt sich leider im Gruppenvergleich nicht vorhersehen. Und das ist, glaube ich, auch die Schwierigkeit, die wir haben, wenn wir über den Zusatznutzen neuer Therapieformen in der Epileptologie sprechen, nämlich dass diese Gruppenvergleiche häufig am Ziel vorbeigehen. Dafür muss eine Lösung gefunden werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, heißt das doch, dass Sie im Grunde auf den individuellen Patienten abstellen, auf den individuellen Erfolg. Für mich nun die Frage: Wie soll dann für eine größere Allgemeinheit objektiv testiert werden, dass da wirklich von den Präparaten und nicht abhängig vom einzelnen Patientenschicksal ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Das ist etwas, was wir sehr, sehr gerne mit Ihnen zusammen diskutieren würden. Eine Überlegung wäre zum Beispiel, dass wir die Zusatzstudien, die wir haben, durchaus als Hinweis für einen individuellen Zusatznutzen werten, eine begrenzte Erstattungsfähigkeit für wenige Jahre erlauben, um eine Reevaluation sozusagen mit den Erfahrungen in der Praxis machen zu können, und dann endgültig einen möglichen Zusatznutzen bewerten. Eine längere Beobachtungszeit würde zum Beispiel auch den Vorteil bringen, dass seltenere Nebenwirkungen durchaus mit an die Oberfläche kommen würden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Hamer. – Gibt es Nachfragen, Zusatzfragen, ergänzende Fragen, etwas zu hinterfragen? – GKV? – DKG? – KBV? – Nicht, dass ich jetzt ratlos in die Runde schaue; die Positionen sind natürlich durch die schriftlichen Stellungnahmeverfahren bekannt.

Mit dem, was Sie gerade gesagt haben, Professor Hamer, wird man sich sicherlich dann, wenn es um die Entscheidung geht, beschäftigen müssen. Nur sollte die Erwartung nicht sein, dass wir heute hier eine Antwort geben. Wir werden uns in einer Sitzung damit noch einmal intensiv beschäftigen. – Herr Lack und dann Frau Malack.

Herr Lack: Ich habe jetzt keine Frage, sondern möchte eher noch einmal kundtun: Wir haben ja bereits Gespräche geführt, auch in mehreren Runden und in unterschiedlichen Konstellationen. Von daher können wir heute nicht über das diskutieren, was Sie vorschlagen, also welche Möglichkeiten offenstehen, wie man letztendlich einen Zusatznutzen nachweisen könnte. Ich glaube, das wäre jetzt der falsche Ort, da es hier konkret um die mündliche

Anhörung zu Retigabin geht. Die Gespräche kann man sicherlich fortführen, aber das hier ist natürlich nicht die richtige Runde. Das müssen wir intern im Nachgang zum Wirkstoff selbst besprechen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dem diene mein Hinweis eben gerade, Herr Lack. Okay. – Frau Malack.

Frau Malack: Ich sehe das ähnlich. Letztendlich ist die Rechtsfolge ja klar. Daran werden wir sicherlich gar nichts ändern können.

Ich habe noch eine inhaltliche Frage. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sehen Sie auch Placebo nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern eine individuelle Therapie. Oder habe ich Sie da jetzt falsch verstanden?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Selbstverständlich sehe ich nicht Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern eine individuelle Begutachtung einer Verumtherapie hinsichtlich des individuellen Nutzens für den einzelnen Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So hatte ich das eben auch schon verstanden. – Ich bleibe bei meinem Hinweis: Wir nehmen im Grunde ganz dankbar auf, was Sie hier noch einmal unterstreichend und unterstützend gesagt haben. Nur thematisch werden wir uns dann in einer Folgesitzung damit beschäftigen, wie das zu werten und zu würdigen ist.

Ich schaue noch einmal in die Runde. – Es gibt immer noch keine Frage. Gibt es von Ihnen noch Fragen? – Ich bitte um Nachsicht, wenn wir dann möglicherweise zu einer relativ kurzen Sitzung kommen. Gibt es von anderer Seite noch Fragen? – Also nicht, dass wir die Zeit jetzt strecken müssten. So ist das nicht. Wir haben noch genug andere Dinge zu tun. – Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich möchte noch einmal aus unserer Sicht, aus Firmensicht, eine Lanze für die Patienten brechen. Einen wirtschaftlichen Erfolg werden wir mit dem Produkt so oder so nie mehr darlegen können. Aber es ist wichtig, dass die Patienten das verfügbar haben. Im Augenblick ist es so, dass ein Großteil der Versicherten es über den Import bekommen könnte, weil sich zum Glück einige Kassen hier sehr kulant zeigen, aber eben leider nicht alle Kassen. Das bedeutet, für bestimmte Patienten ist diese Therapiealternative nicht verfügbar. Das finden wir sehr schade. Wir entwickeln nämlich die Medikamente für die Patienten; dafür leben wir. Wir wollen wirklich, dass die Dinge, die wir entwickeln, auch allen Patienten zur Verfügung gestellt werden können.

Deshalb noch einmal der Appell, dass wir wirklich mit der Fachgesellschaft zusammen eine Lösung für Antiepileptika finden, denn ansonsten sehe ich grundsätzlich für die Pipeline bei den Antiepileptika schwarz, ob das bei uns ist oder bei anderen Firmen. Man kann es dann wirtschaftlich nicht darstellen, dass man ein Produkt weiterentwickelt. Sie kennen die ganze Historie. Für 67 Cent Tagestherapiekosten können Sie kein neues Antiepileptikum entwickeln – das ist nicht darstellbar; das geht einfach nicht. Deshalb ist es wirklich ein Anliegen von uns – das wollen wir –, dass es hier weitere Möglichkeiten, weitere Therapieoptionen gibt. Wir wollen sie auch weiterentwickeln, aber es muss einfach gegeben sein, dass es möglich und auch methodisch darstellbar ist. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Welte. – Ich will das nicht weiter kommentieren. Ich habe schon darauf hingewiesen: Man wird sich mit der Thematik als solcher beschäftigen müssen und sicher auch beschäftigen, überhaupt keine Frage.

Was das Thema Versorgung angeht, teile ich Ihre Skepsis nicht; das sage ich ganz ehrlich aufgrund meiner jahrzehntelangen Erfahrungen im deutschen Gesundheitswesen. Ich will jetzt nicht zynisch klingen, wenn ich sage: Wir haben eine relativ breite Kassenlandschaft, und wenn die eine oder andere Kasse da keine Erstattung macht, kann man – theoretisch jedenfalls – in eine andere Kasse wechseln und sich so die Versorgung sichern. Aber das sollte jetzt kein zynischer Hinweis sein. Ich glaube einfach nicht, dass die Versorgungssicherheit und die Entwicklung bzw. Forschung in Deutschland gefährdet sind. Das ist meine persönliche Einschätzung.

Ich kann nur jeden animieren, am Thema Epilepsie weiter dranzubleiben, weil ich das schon für ein sehr wichtiges Thema halte. Meine Hoffnung ist, dass wir hier weitere Fortschritte haben werden. Aber das ist meine persönliche Auffassung dazu. – Herr Professor Schön, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline): Danke. – Ich möchte doch gerne ganz kurz auf Trobalt[®], auf Retigabin, zurückkommen und zur Information für diese Runde, sofern noch nicht vorhanden, kurz aus dem Periodic Safety Update Report, der von der EMA am 10. April 2014 beurteilt wurde, für den Zeitraum bis 28.09.2013 zitieren. Nach diesem PSUR-Assessment-Report der EMA bleibt in der jetzt erwähnten und eingeschränkten Indikation das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zur Kenntnis. Das mag ja sein, aber wir stellen uns natürlich die Frage nach dem Zusatznutzen. Es wird nicht die Frage gestellt, was da hinter der Zulassung liegt, sondern hier geht es um eine etwas andere Thematik. Das ist unser – in Anführungszeichen – gemeinsames Thema und möglicherweise unser gemeinsames Problem. – Herr Göcke, Sie hatten sich gemeldet. Bitte sehr.

Herr Göcke: Ich komme als Patientenvertreter von der Deutschen Epilepsievereinigung. Ich möchte nur sagen, dass wir den individuellen Nutzen für Retigabin sehen und auch spüren, jetzt aber mitbekommen haben, dass es für einige Patienten ganz schwierig wird, noch weiterhin an dieses Medikament zu kommen. Das ist wirklich schwierig geworden. Wir sehen, dass es einen Nutzen für eine – zugegebenermaßen – kleine Gruppe von Menschen mit Epilepsie hat, aber für diese Gruppe ist es wichtig. Herr Hamer hat ja eben schon die Folgen ausgeführt, nämlich dass die Menschen vielleicht doch besser leben können, dass für diese Menschen das Risiko der Mortalität nicht so hoch ist und eben auch die soziale Einbindung gewährleistet ist. Ich denke, das ist ein wichtiger Nutzen für die Menschen. Ich spreche nicht von Zusatznutzen, sondern vom Nutzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Meine Anregung wäre, das in die weitergehende Beratung einzubringen.

Ich will an dieser Stelle darauf hinweisen – das war eben auch mein indirekter Hinweis –: Wir haben eine ganz bestimmte gesetzliche Regelung. Wir haben eine entsprechende Verfahrensordnung. Ich will nicht einen Nutzen infrage stellen, sondern wir stellen uns hier die Frage: Ist nach den Verfahrensregeln ein Zusatznutzen nachgewiesen? Das ist das Thema, um das es hier geht. Aber ich will jetzt den Beratungen nicht vorgreifen. Das ist ein Kommentar

von mir am Rande, um die Sitzung etwas zu begleiten. – Herr Professor Hamer, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Ich möchte noch ein Organisationselement der Versorgungsforschung in diese Runde werfen, weil vom G-BA sozusagen Subgruppen durchaus ein Zusatznutzen zuerkannt wurde, aber nicht einer Gesamtpopulation. Es gibt in der DGfE-Versorgung durchaus spezialisierte Praxen niedergelassener Epileptologen als auch Epilepsie-Ambulanzen, sodass man sich auch in dieser Situation einer ganz individualisierten Last-Line-Therapie – wir sind ja hier bei Retigabin – vorstellen kann, dass es zunächst in einer Gruppe erstattungsfähig ist, wo eine Erstverordnung von einem zertifizierten Epileptologen erfolgt ist, und sozusagen in dieser Gruppe, wo sich eher die höchstrefraktären Patienten wiederfinden, eine Subgruppe gebildet wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zur Kenntnis. – Gibt es noch Fragen dazu? – Das ist nicht der Fall. Herr Professor Schön, wollen Sie abschließend noch etwas zusammenfassend sagen? – Entschuldigung, vfa bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich möchte jetzt nicht unsere Stellungnahme wiederholen, aber da wir anscheinend am Ende der Anhörung sind, möchte ich dennoch ein paar Worte zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zVT, verlieren und unsere Stellungnahme in aller Kürze wiedergeben.

Wir erachten die Valproinsäure als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Rahmen als nicht zweckmäßig. Entsprechende Punkte haben wir in vielerlei Hinsicht aufgeführt. Es geht auch um die maßgebliche Leitlinie des NICE, die hier verwendet wird. Die Aussagen dieser Leitlinie wurden in der Aussagekraft und in der Reihenfolge unglücklicherweise anders dargestellt und der Inhalt nicht so wiedergeben, wie er eigentlich ist. Insgesamt kann man, glaube ich, in Anbetracht der Zulassung und der verfügbaren Evidenz, so wie es auch im Dokument des G-BA dargestellt ist, in dem die zVT-Recherche dargelegt wird, ziemlich deutlich ableiten, dass die Valproinsäure in der Versorgung gleich zu Beginn als Monotherapie eingesetzt wird oder als Add-on-Therapie nach Versagen dieser Präparate, aber eben nicht als ein Last-Line-Medikament nach Versagen jeglicher anderer Alternativen. Deswegen erachten wir diesen Bestandteil der Vergleichstherapie als nicht erfüllt, wenn es um die Punkte geht, die hier erfüllt sein müssen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Das ist ein Thema, worauf auch GlaxoSmithKline schon hingewiesen hatte. Ich habe das anfangs ganz kurz streifen wollen; ich wollte nicht im Einzelnen auf die schriftliche Stellungnahme eingehen. Diese setzt man hier als allgemein bekannt und gelesen voraus. – Herr Welte, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich wollte noch eine Sache sagen, bevor Herr Schön das Schlusswort erhält. Ich wollte nur darauf hinweisen – Herr Müller hat das auch schon mehrfach auf Veranstaltungen gesagt –: Die Problematik, die wir hier speziell für Retigabin haben und die bei Last-Line-Indikationen allgemein besteht, ist, dass es sehr schwierig wird, dafür Studien durchzuführen. Das ist methodisch schwierig; man kann fast keine Patienten dafür finden. Das wird es immer wieder geben.

Wie geht man mit diesen Last-Line-Indikationen um? Sie können da im Endeffekt nicht die Evidenz generieren, mit der Sie einen Zusatznutzen zeigen können. Da gehe ich völlig mit Ihnen mit. Das ist wahnsinnig schwierig. Also muss man sich überlegen: Kann man hier eine andere Art der Preisfestsetzung finden? Das kann der G-BA allein nicht schaffen; das ist auch mir bewusst. Aber man müsste vielleicht überlegen – Sie alle führen auch Gespräche mit anderen –, ob man hier nicht den Vorschlag von Herrn Müller aufgreift und ein anderes Preisfestsetzungsverfahren anwendet. Dafür würden wir uns absolut aussprechen.

Wir haben hier den Einzelfall Retigabin. Ich denke, solche Fälle wird es immer wieder geben. Man muss sich überlegen, wie man damit umgeht. Sonst werden wir immer wieder diese Situation haben, und die ist nicht glücklich. Die Patientenvertreter und die Patienten werden damit auch nicht glücklich werden, und wir als Firma als Letzte; denn, wie gesagt, wir leben dafür, gute Produkte zu entwickeln, und hoffen, dass diese den Patienten verfügbar gemacht werden.

Damit möchte ich enden und gebe das Wort an Herrn Professor Dr. Schön.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline): Dem ist nichts hinzuzufügen. Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war es schon? Okay, schönen Dank, Herr Welte. – Ich kann nur sagen: Die Themen sind angekommen; ich habe es ja anfangs schon adressiert. Damit wird man sich beschäftigen können. Preisfestsetzung, Preisgestaltung sind keine Themen, die hier eine Rolle spielen. Aber hier im Raum sind Vertreter von Institutionen, bei denen die Botschaften sicherlich entsprechend angekommen sind. – Frau Nahnauer hat sich noch gemeldet. Dann Frau Malack. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Ich weiß nicht, was Herr Müller auf Veranstaltungen erzählt; auf diesen bin ich selten. Das Thema Last-Line-Therapien haben wir in der Onkologie zuhauf. Insofern ist das keine Besonderheit bei der Epilepsie. Auch da kann man Daten finden, auch da kann man Preisfestsetzungen finden. Preisfestsetzungen spielen hier im G-BA – das ist mit gutem Grund getrennt – keine Rolle.

Ich komme zurück auf ihren Appell, die Therapie solle für die Patienten verfügbar sein. Sie als Unternehmer haben es in der Hand, das zu machen. Es ist Ihre Entscheidung, nicht am Markt zu sein. Insofern wäre vielleicht auch da noch einmal ein Überlegen auf Ihrer Seite angebracht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnauer, schönen Dank. Ich glaube, hier muss sich jetzt niemand rechtfertigen, und es sollten auch nicht irgendwelche moralischen Hinweise, Anregungen oder Vorwürfe gemacht werden. Wir haben eine andere Thematik. Ich würde jetzt den Ball flachhalten. Darüber, ob, wann, wie und wo sich Herr Müller geäußert hat, werden wir hier auch nicht diskutieren. Wir leben in einem Land mit Meinungsfreiheit. Wenn, dann kann man das an anderer Stelle thematisieren. – Herr Dr. Welte, Sie unmittelbar dazu?

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ja, nur eine kurze Anmerkung. Wir haben ja auch Onkologika durch die Nutzenbewertung gebracht, erst vor kurzem noch eines. Typischerweise ist es in der Onkologie oftmals so, dass man in der Last-Line beginnt und dann das Produkt nach vorne entwickelt. Das ist ein ganz normales Entwicklungsprogramm; das macht man so. Was wir hier jetzt bei Retigabin hatten, ist etwas ganz anderes. Man hatte ganz große Hoffnungen in eine Substanz, die dann leider Nebenwirkungen gezeigt hat, mit denen nie-

mand gerechnet hat, wir als Allerletzte. Deshalb gibt es eine Zulassungseinschränkung, und man ist dadurch auf eine ganz kleine Patientenpopulation beschränkt. Wir gehen davon aus, dass im Augenblick vielleicht noch 100 Patienten in Deutschland Retigabin erhalten; das können wir nicht nachprüfen. Das könnten Sie über die GAmSi-Daten, auf die wir keinen Zugriff haben. Das, was übrig ist, ist miniklein. Dafür können wir, wie gesagt, keine Studien aufsetzen. Das ist nun etwas ganz anderes als sonst in der Onkologie. Deshalb finde ich es sehr schwierig, das zu vergleichen. Damit möchte ich enden. Ich wollte nur sagen: Das sind für mich zwei völlig unterschiedliche Indikationsfelder, wo wir völlig unterschiedlich an die Studien herangehen. Aber danke für den Kommentar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Welte, danke für den Hinweis. Ich mache, auch persönlich, noch einen Hinweis zur Last-Line: Aufgrund der Tätigkeit hier im Ausschuss kommt man auf so einen Aspekt, weil das Themen sind, die man in der Tat – da teile ich die Einschätzung von Frau Nahnauer – auch insbesondere beim Thema Onkologie hat. Auf der anderen Seite: Dieses Gremium zeichnet sich durch Expertenwissen aus. Man weiß hier schon, dass man die Sachverhalte unterschiedlich betrachten muss. Ich halte das Gremium für sehr, sehr sachverständig. – Frau Malack, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Malack: Ich habe noch eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es werden ja jetzt immer die drei Wirkstoffe genannt, die auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorkommen. Jetzt ist der Wortlaut ja doch etwas länger. Also ich lese da: „Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie“, wenn geeignet – sage ich jetzt einmal – die drei Wirkstoffe, „ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes“. Ich sehe das als sachgerecht an. Herr Hamer, würden Sie das anders interpretieren?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Nein. Man muss es differenziert betrachten. Ich habe jetzt nicht vor, meine oder unsere Stellungnahme noch einmal zu wiederholen. Dort steht explizit drin: Die individuelle Therapie ist genau der Weg, den auch wir gehen wollen. Aus einer individuellen Therapie, die meinerwegen 20 Antikonvulsiva umfasst, allerdings drei herauszunehmen, halten wir und halte auch ich persönlich für nicht zielführend, vor allem, wenn man dann drei herausnimmt, von denen – wie hier auch schon aufgeführt worden ist – das eine in Deutschland nicht mehr im Handel ist, das andere eine Ersttherapie ist und das Dritte in einer zweistelligen Prozentzahl irreversible Gesichtsfeldausfälle verursacht. Dort ist eine Studie in praxi nicht möglich. Da wird das wieder ein bisschen in Zweifel gezogen, oder da beißt sich die Katze in den Schwanz. Wir brauchen eine individuelle Therapie, aber diese drei herauszunehmen, halte ich für nicht zielführend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, wir fangen jetzt an, uns im Kreis zu drehen. Das ist schon zu Anfang angesprochen worden; wir haben es schon thematisiert. Ich kann Ihnen insofern nur sagen – und das ist meine Erwartung –, dass man sich mit der Thematik zVT in den Beratungen noch einmal intensiv beschäftigen wird, insbesondere, wie ich glaube, mit der Frage: Ist dieser Weg, den man vor Augen hat, auch nach der schriftlichen Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung tragfähig oder nicht, und wenn ja, inwieweit ist er tragfähig etc.? – Herr Professor Schön, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schön (GlaxoSmithKline): Herr Vorsitzender, ich wollte im Grunde das sagen, was Sie jetzt gerade angedeutet haben. Ich sage es noch einmal mit meinen eigenen

Worten – ich hoffe, Sie nicht missinterpretiert zu haben –: Die formellen Voraussetzungen der Zusatznutzenerhebung, wie sie momentan im Gesetz stehen, passen bei der Epileptologie nicht zur praktischen Realität. Hier wäre tatsächlich unser Appell: Finden Sie sich mit der Gesellschaft und gerne auch mit uns als Hersteller und mit den Patientenvertretern zusammen, um hier eine Lösung zu finden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Von mir noch einmal die Botschaft: Das ist in den schriftlichen Stellungnahmen ausführlich thematisiert worden, jetzt noch einmal thematisiert worden, und auch unsere letzten Äußerungen gerade wurden protokolliert. Ich glaube, es hat wenig Sinn, das noch weiter zu vertiefen. Wir drehen uns dann nur ein drittes oder viertes Mal im Kreis.

Ich würde gerne, wenn Sie keine weiteren Einwendungen haben, die Anhörung schließen. Ich bitte um Nachsicht, wenn wir nicht sehr viel Zeit gebraucht haben. Trotzdem, glaube ich, ist der Kern der Thematik hier intensiv benannt worden.

Ich bedanke mich für Ihre Beiträge, für Ihr Kommen und wünsche Ihnen einen guten und insbesondere unfallfreien Heimweg. Ich schließe diese Anhörung. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 10.44 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

2014-01-15-D-098 Retigabin

Stand: August 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Retigabin

[als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Clobazam CLB, Tiagabin TGB, Valproinsäure VPA, Vigabatrin VGB

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Zusatztherapie bei Patienten mit Epilepsie

Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu:

Retigabin (vom 03.05.2012)

Perampanel (vom 07.03.2013)

Retigabin,(Veranlassung Neubewertung nach Änderung des Anwendungsgebiets (vorauss 15.08.2013)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Retigabin Trobalt®	Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden (SPC deutsch, Stand 7.2013)
Clobazam N05BA09 Frisium®	<ul style="list-style-type: none"> - Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. - Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.
Tiagabin N03AG06 Gabitril®	Zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind..
Valproinsäure N03AG01	<p>Zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen - und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
Vigabatrin N03AG04 Sabitril®	<ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden. - Als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).

Quellen: AMIS-Datenbank, EMA Website, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT

Inhalt

Indikation für die Recherche:	86
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	86
Systematische Recherche:	86

Indikation für die Recherche:

Pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Unterlage zur Beratung in AG

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen „Pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter“ zum Wirkstoff Regitabin durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.07.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt für beide Indikationen 253 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 24 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 8 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

<p>Hemming 2013. Vigabatrin for refractory partial epilepsy</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der kurzfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Vigabatrin</i></p> <p>2. <i>Methodik</i> <i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter partieller Epilepsie</i></p> <p><i>Intervention: Vigabatrin in Kombination mit anderer Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Komparator: Placebo in Kombination mit anderer Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Endpunkte:</i> <i>50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response), Studienabbruch, Nebenwirkungen</i></p> <p><i>Suchzeitraum: bis 10/2012</i></p> <p><i>Einschluss von 11 Studien mit 747 Patienten (mit 982 Beobachtungen)</i> <i>Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-32, meist 12 Wochen</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>Response: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.58, 95% KI 1.87-3.57; N=982, K=11)</i></p> <p><i>Studienabbruch: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.49, 95% KI 1.05-5.88; N=398, K=4)</i></p> <p><i>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Vigabatrin versus Placebo (signifikant für Müdigkeit)</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> This review of randomised controlled trials showed that vigabatrin can reduce seizure frequency in people with drug-resistant partial epilepsy. Short-term follow-up of patients showed that some side effects were associated with its use. Further analysis of longer-term observational studies is required to evaluate how likely patients are to develop visual field defects and whether such side effects are associated with dose and duration of drug use.</p>
<p>Pulman 2012. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiagabin</i></p> <p>2. <i>Methodik</i> <i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</i></p>

	<p><i>Intervention: Tiagabin in Kombination mit anderer Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Komparator: Placebo oder Add-On Medikation jeweils in Kombination mit anderer Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Endpunkte:</i> <i>50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response), Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität</i></p> <p><i>Suchzeitraum: bis 11/2012</i></p> <p><i>Einschluss von 6 Studien mit 948 Patienten</i> <i>Beobachtungszeitraum in den Studien: 7-12 Wochen</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>Response:</i> <i>signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 3.16, 95% KI 1.97-5.07; N=769, K=3)</i> <i>kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 0.54, 95% KI 0.19-1.58; N=41, K=1)</i></p> <p><i>Studienabbruch:</i> <i>signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 1.81, 95% KI 1.25-2.62; N=769, K=3)</i> <i>kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 1.43, 95% KI 0.74-2.74; N=41, K=1)</i></p> <p><i>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Tiagabin versus Placebo (außer Infektionen; signifikant für Dizziness)</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> <i>Tiagabine reduces seizure frequency but is associated with some adverse effects when used as an add-on for people with drug-resistant localisation-related seizures.</i></p>
<p>Michael 2011. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clobazam</i></p> <p>2. <i>Methodik</i> <i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</i></p> <p><i>Intervention: Clobazam in Kombination mit Standard-Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Komparator: Placebo in Kombination mit Standard-Epilepsie Medikation</i></p> <p><i>Endpunkte:</i> <i>50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response),</i></p>

	<p><i>Reduktion in Häufigkeit von Anfällen, Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität</i></p> <p><i>Suchzeitraum: bis 01/2011</i></p> <p><i>Einschluss von 4 Studien mit 196 Patienten Beobachtungszeitraum in den Studien: 9-16, 2x 12 Wochen</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>(keine Metaanalyse möglich aufgrund Heterogenität)</i></p> <p><i>Response: Angaben zu Response in 2 Studien. Größere Response in Interventionsgruppe in beiden Studien (ohne Angabe von P-Werten/Konfidenzintervallen)</i></p> <p><i>Reduktion von Anfällen: Angaben zur Reduktion von Anfällen in 2 Studien. Größere Reduktion in Interventionsgruppe in beiden Studien. Nach Subgruppenanalysen signifikante Reduktion in „partial onset seizures“, nicht in „generalised onset seizures“.</i></p> <p><i>Studienabbruch: unzureichende Daten</i></p> <p><i>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Clobazam versus Placebo (am häufigsten Drowsiness/Dizziness)</i></p> <p><i>Lebensqualität: Angaben zur Lebensqualität aus einer Studie. Signifikant bessere Lebensqualität in Interventionsgruppe.</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> For patients with drug refractory epilepsy, clobazam when used as an add-on treatment may reduce seizure frequency. There are more data to support this for patients with partial onset seizures than for patients with generalised onset seizures. The quality of existing data is poor and it is not possible to define the size of treatment effect. The adverse effects most commonly reported were drowsiness and dizziness, but current data do not adequately define the adverse effect profile of clobazam.</p>
--	---

Systematische Reviews

<p>Bodalia 2013. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilep-</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika (AED)</i></p> <p>2. <i>Methodik</i></p>
---	--

<p>sy</p>	<p><i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</i></p> <p><i>Intervention: AED (Clobazam nicht untersucht, da Studien nicht Einschlusskriterien entsprachen „Reasons for exclusion were lack of double-blinding or trial duration of less than 8 weeks“</i></p> <p><i>Komparator: Andere AED, Placebo</i></p> <p><i>Endpunkte: 50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response), Studienabbruch</i></p> <p><i>Suchzeitraum: bis 03/2009</i></p> <p><i>Einschluss von 42 Studien (davon 2 direkte Vergleiche: Vigabatrin vs. Valproinsäure und vs. Gabapentin) mit 6346 Patienten Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-23 Wochen</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.78, 95% KI 3.14-4.55; N=6030)</i></p> <p><i>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.27, 95% KI 2.37-4.52; N=6176)</i></p> <p><i>Netzwerk-Metaanalyse: Levetiracetam, vigabatrin, sodium valproate and gabapentin emerged as agents with the best combination of short-term efficacy and tolerability.</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> Of the wide range of AEDs licensed for the treatment of refractory epilepsy, sodium valproate, levetiracetam, and gabapentin demonstrated the best balance of efficacy and tolerability.</p>
<p>Gao 2013. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von neueren Antiepileptika (AED)</i></p> <p>2. <i>Methodik</i> <i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</i></p> <p><i>Intervention: Eslicarbazepin, Retigabine/Ezogabine, Carisbamat, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel als adjunktive Therapie (Clobazam nicht untersucht, da kein neues AED)</i></p> <p><i>Komparator: Placebo bzw. gepoolte Vergleiche von jedem AED vs. alle übrigen AEDs zusammen</i></p> <p><i>Endpunkte: 50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response), Studienabbruch, Nebenwirkungen</i></p>

	<p><i>Suchzeitraum: bis 01/2012</i></p> <p><i>Einschluss von 15 Studien</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 2.16, 95% KI 1.82-2.57; N=6313, K=15), alle AED signifikant besser als Placebo (außer Perampanel: kein signifikanter Unterschied))</i></p> <p><i>Studienabbruch: signifikanter Effekt für Placebo versus AED (OR= 0.65, 95% KI 0.48-0.89; N=6016, K=14) Lacosamid und Retigabin signifikant schlechter als Placebo Brivaracetam signifikant besser als Placebo</i></p> <p><i>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für AED versus Placebo (signifikant für Dizziness, Fatigue, Somnolence)</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> The pooled ORs suggested newer AEDs might be more effective than placebo while with higher incidence of adverse effects.</p>
<p>Costa 2011. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy</p>	<p>1. <i>Fragestellung</i> <i>Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von neueren Antiepileptika (AED)</i></p> <p>2. <i>Methodik</i> <i>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</i></p> <p><i>Intervention: Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramate, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid</i></p> <p><i>Komparator: Placebo oder andere AED</i></p> <p><i>Endpunkte: 50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen (Response), Studienabbruch</i></p> <p><i>Suchzeitraum: bis 10/2009</i></p> <p><i>Einschluss von 70 Studien (davon 8 direkte Vergleiche: 7 Studien von Lamotrigin vs. andere AEDs und 1 Studie Tiagabin vs. Topiramate) mit 14272 Patienten</i></p> <p>3. <i>Ergebnisse</i></p> <p><i>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.00, 95% KI 2.63-3.41; N=12218, K=59) alle AED signifikant besser als Placebo</i></p> <p><i>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 1.48, 95% KI 1.30-1.68; N=12748, K=60) alle AED signifikant schlechter als Placebo (außer Lamotrigin,</i></p>

	<p><i>Gabapentin, Levetiracetam, Eslicarbazepin: kein signifikanter Unterschied)</i></p> <p>4. <i>Fazit der Autoren</i> The differences found are of relatively small magnitude to allow a definitive conclusion about which new AED(s) has superior effectiveness.</p>
--	---

Leitlinien

<p>NICE 2012. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care</p>	<p>1. <i>NICE Leitlinie</i></p> <p>2. <i>Methodik:</i> <i>Systematischer Review: Einschluss von englischsprachigen systematischen Reviews/Metaanalysen und Primärstudien (RCT), genaue Einschlusskriterien beschrieben, Suchzeitraum bis: 2011 (teilweises Update einer LL aus 2004) Standardisierte Qualitätsbeurteilung Empfehlungen nach GRADE</i></p> <p>3. <i>Empfehlungen:</i> <u>If adjunctive treatment is ineffective or not tolerated</u>, discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist. Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate, lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, tiagabine, vigabatrin and zonisamide. Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields. <i>[Quality Low]</i></p> <p>Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as <u>adjunctive treatment</u> to children, young people and adults with focal seizures <u>if first-line treatments are ineffective or not tolerated</u>. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate. <i>[Quality Low or Very Low]</i></p> <p><i>Low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</i> <i>Very low quality—any estimate of effect is very uncertain</i></p>
--	--

GBA

GBA 2012. Retigabin	<p>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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramate als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>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).</p>
----------------------------	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 26.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	555
#2	partial:ti,ab	10775
#3	focal:ti,ab	1353
#4	epilep*:ti,ab	3303
#5	#2 or #3	12061
#6	#5 and #4	858
#7	partial seizure*:ti,ab or focal seizure*:ti,ab	996
#8	(localisation related epilepsies):ti,ab or (localisation related epilepsy):ti,ab or (localization related epilepsies):ti,ab or (localization related epilepsy):ti,ab	41
#9	(benign occipital epilepsies):ti,ab or (benign occipital epilepsy):ti,ab	1
#10	(partial seizure disorder):ti,ab or (partial seizure disorders):ti,ab or (partial seizure epilepsy):ti,ab or (partial seizure epilepsies):ti,ab	565
#11	(focal seizure disorder):ti,ab or (focal seizure disorders):ti,ab or (focal seizure epilepsy):ti,ab or (focal seizure epilepsies):ti,ab	65
#12	#1 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1363
#13	#12 from 2008 to 2013	310

Cochrane Reviews (70) | Other Reviews (11) | Technology Assessments (8)

43 Cochrane Reviews, 11 Other Reviews, 3 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 26.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18252
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20664
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	561
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6554
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29637
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6072
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract]	152404

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract]) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))	
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years	157
#10	Search (#7 AND #8) Filters: published in the last 5 years	128
#11	Search (#10 OR #9) Filters: published in the last 5 years	198

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 25.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18252
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20664
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	561
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6554
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29637
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6072
#8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Guideline; Practice Guideline; published in the last 5 years	8
#9	Search guideline*[Title]	46325
#10	Search (#9 AND #7)	2
#11	Search (#10 OR #8)	8

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen partial, epilepsy, epsilepsies, focal, seizure, seizures, partiell, fokal, Epilepsy in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 253 Quellen.

Literaturliste:

Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013; [Epub ahead of print]

Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52 (7): 1280-91.

Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103 (1): 31-44.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Retigabin. Stand: 3. Mai.2012. Berlin: G-BA, 2012.

Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007302.

Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004154.

National Institute of Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Stand: Januar 2012. London:NICE, 2012. (CG137).

Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD001908.