

Nutzenbewertung

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Wirkstoff: Vigabatrin (zur Behandlung der
therapieresistenten partiellen Epilepsie bei
Kindern ab 1 Monat bis unter 7 Jahre)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2019

Vigabatrin

Zugelassenes Anwendungsgebiet – (Stand Juli 2019)¹

Kigabeq wird angewendet bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre:

- zur Behandlung in Kombination mit anderen Antiepileptika für Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, wenn alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen sich als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapieresistente partielle Epilepsie ist eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie.

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

Beschreibung der Erkrankung, deren Diagnostik und Charakterisierung der Zielpopulation

Beschreibung der Erkrankung:

Die Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. In der Regel wird von Epilepsie gesprochen, wenn bei Betroffenen vermehrt spontane, unprovokierte epileptische Anfälle auftreten. Ursächlich können hierfür unterschiedlichste Auslöser sein. Unter anderem sind genetische Dispositionen, Stoffwechseldefekte, angeborene und erworbene Hirnschäden sowie Entzündungs- und Traumafolgen als Stimulus bekannt.

Ein epileptischer Anfall ist definiert als ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen

1 Europäische Arzneimittel-Agentur Zusammenfassung der Eigenschaften des Arzneimittels https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kigabeq-epar-product-information_de.pdf 31.07.2019

Aktivität im Gehirn (Egler, Berkenfeld, 2017)^a. Bei der partiellen Epilepsie handelt es sich um herdförmige (=fokale) Anfälle, die einen bestimmten Bereich des Gehirns betreffen.

Umfang der Zielpopulation

Zur Berechnung der Epilepsie-Patientenzahlen werden zwei Quellen herangezogen. In einem Review von Forsgren et al. (2005)^b wurden europäische Studien von 1970 bis 2003 betrachtet und die Prävalenz der aktiven Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen auf 4,5 bis 5 pro 1000 geschätzt. Eine weitere Publikation (Hamer et al., 2012)^c, in welcher Diagnose- und Verschreibungsdaten aus einer Datenbank mit einer Stichprobe von 7,2 Millionen deutschen Patientinnen und Patienten um Jahr 2009 ausgewertet wurden, errechnete eine Prävalenz von 5,2 pro 1000 Kindern und Jugendlichen, die antikonvulsive Medikamente einnehmen. Aus den Quellen abgeleitet wird mit einer Prävalenz der aktiven Epilepsie von 4,5 bis 5,2 pro 1000 Kindern und Jugendlichen gerechnet.

Ausgehend von der Epilepsie-Prävalenz wird der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen anhand von zwei Quellen bestimmt. Bei Forsgren et al. (2005)^b wurde angegeben, dass fokale Anfälle bei 42 bis 60 % der Kinder auftreten. Eine weitere Quelle (Pfäfflin, 2011)^d gibt generalisierte Epilepsien bei 50 bis 65 % der Kinder an, wodurch sich im Umkehrschluss eine fokale Epilepsie bei 35 bis 50 % der Patienten ergibt. Aus beiden Quellen zusammengefasst ergibt sich somit eine Spanne von 35 bis 60 % mit fokaler Epilepsie.

Eine Erhebung der Bevölkerungszahl in Deutschland im Indikationsgebiet (Alter: 1 Monat bis unter 7 Jahre) wurde mithilfe der Datenbank der Gesundheitsberichterstattung des Bundes² durchgeführt. Anhand einer Extraktion der Anzahl der 1-monat bis 6-jährigen aus den Bevölkerungszahlen der Neugeborenen bis 10-jährigen in Deutschland am Stichtag des 31.12.2018 ergibt sich hieraus eine Bevölkerungszahl von ca. 5,3 Millionen.

Berechnet mit oben hergeleiteter Prävalenz für fokale Anfälle im Kindesalter ergibt sich in Deutschland ein Patientenkollektiv von ca. 8.400 bis 16.600 Kindern.

GKV-Zielpopulation

Bezugnehmend auf die Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind im Jahr 2018 87,7 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultiert eine Anzahl von ca. 7.300 bis 14.500 Patientinnen und Patienten.

² <http://www.gbe-bund.de/>; Stichtag der Datenerhebung: 31.12.2018; Zugriff am 30.07.2019

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kigabeq® (Wirkstoff: Vigabatrin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kigabeq-epar-product-information_de.pdf (31.07.2019)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vigabatrin darf nur durch einen Facharzt im Bereich der Epileptologie, Neurologie oder Neuropädiatrie erfolgen.

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Vigabatrin (Kigabeq®)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg/kg/Tag. Empfehlungen für die Erhaltungsdosis basierend auf dem Körpergewicht lauten wie folgt:

Körpergewicht:

10 kg bis 15 kg: 0,5 g/Tag bis 1 g/Tag

15 kg bis 30 kg: 1 g/Tag bis 1,5 g/Tag

Es wird zweimal täglich angewendet und kann vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Wirkstoffe Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid sind gemäß Fachinformation erst für Kinder ab 6 Jahren zugelassen, die Wirkstoffe Brivaracetam und Lacosamid ab 4 Jahren, Lamotrigin und Topiramamat ab 2 Jahren.

Brivaracetam (ab 4 Jahre):

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg/Tag. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im effektiven Dosisbereich von 1 mg/kg/Tag bis 4 mg/kg/Tag angepasst werden. Die Dosis sollte aufgeteilt in zwei gleichen Dosen verabreicht werden, einmal morgens und einmal abends.

Carbamazepin:

Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis für Kinder durchschnittlich 10 – 20 mg/kg Körpergewicht/Tag. Dosierungen betragen bei der Patientenpopulation der unter 1-jährigen 1x täglich 100 – 200 mg, bei 1 bis 5-jährigen 1 - 2x täglich 100-200mg, und bei 6-jährigen 3x täglich 100 mg bis 200 mg.

Clobazam:

Bei Kleinkindern (1 Monat bis 2 Jahre) sollte mit einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag begonnen werden, die sehr langsam schrittweise (nicht häufiger als alle 5 Tage) erhöht werden kann, bis zum Erreichen der erforderlichen klinischen Wirkung, aufgeteilt in 2 Dosen täglich. Die Erhaltungsdosis bei Kindern von 2 bis 6 Jahren beträgt üblicherweise 0,3 bis 1 mg/kg/Tag. Die tägliche Dosis kann in geteilten Dosen oder als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

Gabapentin (ab 6 Jahre):

Die wirksame Gabapentin-Dosis liegt bei Kindern ab 6 Jahren und älter bei 25 bis 35 mg/kg/Tag. Dosierungen bis zu 50 mg/kg/Tag haben sich in einer klinischen Langzeitstudie als gut verträglich erwiesen. Die jeweilige Tagesgesamtdosis sollte auf 3 Einzelgaben verteilt werden.

Lacosamid (ab 4 Jahre):

Lacosamid muss zweimal täglich eingenommen werden. Die therapeutische Initialdosis liegt bei 4 mg/kg/Tag. Für Kinder unter 40 kg Körpergewicht wird eine Maximaldosis von bis zu 12 mg/kg/Tag empfohlen.

Lamotrigin (ab 2 Jahre):

Die Erhaltungsdosis für Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren beträgt 1–15 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen).

Levetiracetam:

Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden.

Oxcarbazepin (ab 6 Jahre):

In Kombinationstherapiestudien hat sich eine Erhaltungsdosis von 30 – 46 mg/kg KG/Tag [...] bei Kindern als wirksam und gut verträglich erwiesen. Die Einnahme dieser Dosis sollte 2-mal täglich erfolgen.

Phenytoin:

Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml Phenytoin, verteilt auf 1-2 Einzelgaben. Ab dem 6. Lebensjahr erhalten Kinder 200 mg. Bei Kindern unter 6 Jahren ist die ab dem 2. Behandlungstag verabreichte Dosis nach der Phenytoin-Plasmakonzentration festzulegen.

Primidon:

Die Gabe der durchschnittlichen Erhaltungsdosis erfolgt üblicherweise in 2 – 3 Einzeldosen und beträgt bei Kindern 20 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Topiramate (ab 2 Jahre):

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate als Zusatztherapie liegt ungefähr bei 5 bis 9 mg/kg/Tag verteilt auf zwei Dosen.

Valproinsäure:

Die mittlere Tagesdosis beträgt (während der Langzeitbehandlung) für Kinder 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis kann auf 2 bis 4 Einzelgaben verteilt werden.

Zonisamid (ab 6 Jahre):

Die Erhaltungsdosis von Zonisamid beträgt 6 bis 8 mg/kg/Tag bei einer einmal täglichen Gabe.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie ³	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vigabatrin TSE	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam LSE + FTA	2 x täglich	365	1	365
Carbamazepin SUS (< 1 Jahr)	1 x täglich	365	1	365
Carbamazepin SUS (6 Jahre)	3 x täglich	365	1	365
Carbamazepin TAB (ab 1 Jahr)	1 - 2 x täglich	365	1	365
Carbamazepin TAB (6 Jahre)	3x täglich	365	1	365
Clobazam SUE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Gabapentin LSE + HKP	3 x täglich	365	1	365
Lacosamid SIR + FTA	2 x täglich	365	1	365

³ Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf). FMR: Filmtabletten Magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUS: Suspension

Bezeichnung der Therapie ³	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Lamotrigin TSE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Levetiracetam LSE	2 x täglich	365	1	365
Oxcarbazepin SUE + FTA	2 x täglich	365	1	365
Phenytoin TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Primidon SUS (< 1 Jahr)	2 x täglich	365	1	365
Primidon SUS + TAB (6 Jahre)	2 - 3 x täglich	365	1	365
Primidon TAB (2 Jahre)	2 x täglich	365	1	365
Topiramate FTA	2 x täglich	365	1	365
Valproinsäure LSE + FTA	2 - 4 x täglich	365	1	365
Zonisamid HKP	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde.

Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von unter 1-jährigen Kindern beträgt 7,6 kg, von 1-Jährigen 11,6 kg, von 2-Jährigen 14,1 kg, von 3-Jährigen 16,2 kg, von 4-Jährigen 18,5 kg und von 6-Jährigen 23,6 kg.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 1 Monat bis < 7 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis in Abhängigkeit des Alters als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zweimal täglich“ berechnet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ein ggf. anfallender Verwurf nach Ablauf der Haltbarkeit mit eingerechnet.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vigabatrin TSE	< 1 Jahr	152 mg	40 mg/ kg = 304 mg	3 x 100 mg	1095 x 100 mg
	6 Jahre	500 mg - 750 mg	1 g - 1,5 g	2 x 500 mg - 3 x 500 mg	730 x 500 mg - 1095 x 500 mg

4 Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.08.2019]. URL: www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brivaracetam LSE	4 Jahre	9,25 mg - 37 mg	1 - 4 mg//kg = 18,5 mg - 74 mg	2 x 10 mg- 2 x 37 mg	7.300 mg - 27.010 mg
	6 Jahre	11,8 mg - 47,2 mg	1 - 4 mg//kg = 23,6 mg - 94,4 mg	2 x 12 mg - 2 x 47 mg	8.760 mg - 34.310 mg
Brivaracetam FTA	4 Jahre	9,25 mg - 37 mg	1 - 4 mg//kg = 18,5 mg - 74 mg	2 x 10 mg- (2 x 25 mg + 2x 10mg)	730 x 10 mg - (730 x 25 mg + 730x10mg)
	6 Jahre	11,8 mg - 47,2 mg	1 - 4 mg//kg = 23,6 mg - 94,4 mg	2 x 10 mg- 2 x 50 mg	730 x 10 mg - 730 x 50 mg
Carba- mazepin SUS	< 1 Jahr	76 mg – 152 mg	10 – 20 mg/kg = 76 - 152 mg	1 x 100 mg ⁵ - 1 x 200 mg	36.500 mg - 73.000 mg
Carba- mazepin SUS	6 Jahre	78,7 – 157,3 mg	10 – 20 mg/kg = 236 – 472 mg	3 x 100 mg - (2 x 200 mg + 1 x 100 mg)	109.500 mg - 182.500 mg

5 5 ml Suspension (= 1 Messlöffel) enthält 100 mg Carbamazepin. Die geringste Dosierung laut Fachinformation ist 1 mal täglich 100 mg Carbamazepin.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carbamazepin TAB	1 Jahr	58-116 mg	10 – 20 mg/kg = 116 – 232 mg	1 x 0,5 x 200 mg ⁶ – 2 x 0,5 x 200 mg	(182,5 x 200mg) – (365 x 200mg)
	6 Jahre	78,7 – 157,3 mg	10 – 20 mg/kg = 236 – 472 mg	3 x 0,5 x 200 mg - (2 x 200 mg + 1 x 0,5 x 200 mg)	547,5 x 200 mg – (912,5 x 200 mg)
Clobazam SUE	< 1 Jahr	0,38 mg	0,1 mg/kg = 0,76 mg	2 x 0,4 mg	292 mg
	6 Jahre	7,08 mg - 23,6 mg	0,3-1,0 mg/kg = 7,08 – 23,6 mg	1 x 7 mg - 1 x 23,6 mg	2.555 mg - 8.614 mg
Clobazam TAB	6 Jahre	7,08 mg – 23,6 mg	0,3 -1,0 mg/kg = 7,08 – 23,6 mg	0,5 x 10 mg – 1,25 x 20 mg	182,5 x 10 mg – 456,25 x 20 mg
Gabapentin LSE	6 Jahre	196,67 mg - 275,33 mg	25 – 35 mg/kg = 590 - 826 mg	3 x 200 mg - 3 x 275 mg	219.000 mg – 301.125 mg

⁶ Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gabapentin HKP	6 Jahre	196,67 mg - 275,33 mg	25 – 35 mg/kg = 590 - 826 mg	6x 100 mg– (2 x 300 mg +2 x 100 mg)	2190 x 100 mg – 730 x 300 mg +730 x 100 mg
Lacosamid SIR	4 Jahre	37 mg - 111 mg	4 -12 mg/kg = 74 – 222 mg	2 x 37,5 mg - 2 x 110 mg	27.375 mg - 80.300 mg
	6 Jahre	47,2 mg - 141,6 mg	4 -12 mg/kg = 94,4 - 283,2 mg	2 x 47,5 mg - 2 x 142,5 mg	34.675 mg - 104.025 mg
Lacosamid FTA	4 Jahre	37 mg - 111 mg	4 - 12 mg/kg = 74 – 222 mg	2 x 50 mg – 2 x 100 mg	730 x 50 mg – 730 x 100 mg
	6 Jahre	47,2 mg - 118 mg	4 – 10 mg/kg = 94,4 – 236 mg	2 x 50 mg – (2 x 100 mg)	730 x 50 mg – 730 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lamotrigin TSE	2 Jahre	7,05 mg – 105,75 mg	1 – 15 mg/kg = 14,1 – 211,5 mg ⁷	(2 x 5 mg + 2 x 2 mg) ⁸ – (2 x 100 mg + 2 x 5 mg)	(730 x 5 mg + 730 x 2 mg) – (730 x 100 mg + 730 x 5 mg)
	6 Jahre	11,8 mg - 177 mg	1 – 15 mg/kg = 23,6 mg – 354 mg ⁷	(4 x 5 mg) ⁸ - (2 x 100 mg + 2 x 50 mg + 2 x 25 mg + 2 x 2 mg)	(1.460 x 5 mg) - (730 x 100 mg + 730 x 50 mg + 730 x 25 mg + 730 x 2 mg)
Lamotrigin TAB	2 Jahre	14,1 mg– 105,75 mg	1 – 15 mg/kg = 14,1 - 211,5 mg ⁷	0,5 x 25 mg ^{8,9} – 2 x 100mg	182,5 x 25 mg – 730 x 100 mg

7 Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

8 Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

9 Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	6 Jahre	11,8 mg - 177 mg	1 - 15 mg/kg = 23,6 - 354 mg ⁷	0,5 x 25 mg ^{8,9} - (2 x 100 mg + 2 x 50 mg + 2 x 25 mg)	182,5 x 25 mg - (730 x 100 mg + 730 x 50 mg + 730 x 25 mg)
Levetiracetam LSE	< 1 Jahr	76 mg - 228 mg	20 – 60 mg/kg = 152 – 456 mg	2 x 75 mg- 2 x 225 mg ¹⁰	54.750 mg - 164.250 mg
	6 Jahre	236 mg - 708 mg	20 – 60 mg/kg = 472 - 1416 mg	2 x 225 mg– 2 x 700 mg ¹¹	164.250 mg - 511.000 mg
Oxcarbazepin SUE	6 Jahre	354 mg - 542,8 mg	30 - 46 mg/kg = 708 - 1085,6 mg	2x 360mg – 2x 540mg ¹²	262.800 – 394.200 mg

10 Eine Flasche zu 150 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 3 ml (für bis zu 300 mg Levetiracetam) skaliert von 1 ml bis 3 ml. Um eine möglichst genaue Dosierung sicherzustellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren verordnet werden.

11 Eine Flasche zu 300 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 10 ml (skaliert von 0,5 ml bis 10 ml mit Skalierungsschritten von jeweils 0,25 ml (entspricht 25 mg)).

12 Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 60 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,5 ml möglich.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Oxcarba- zepin TAB	6 Jahre	354 mg – 542,8 mg	30 - 46 mg/kg = 708 – 1.085,6 mg	2 x 300 mg – 2 x 600 mg	730 x 300 mg – 730 x 600 mg
Phenytoin TAB	< 1 Jahr	38 – 60,8 mg	5 - 8 mg/kg = 38 – 60,8 mg ¹³	0,5 x 100 mg	182,5 x 100 mg
	6 Jahre	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	730 x 100 mg
Primidon SUS	< 1 Jahr	76 mg	20 mg/kg= 152 mg	2 x 75 mg	54.750 mg
	6 Jahre	236 mg	20 mg/kg = 472 mg	2 x 237,5 mg	164.250 mg
Primidon TAB	2 Jahre	141 mg	20 mg/kg= 282 mg	2 x 0,5 x 250 mg	365 x 250 mg
	6 Jahre	236 mg	20 mg/kg = 472 mg	2 x 250 mg	730 x 250 mg

13 Laut Fachinformation ist bei Kindern unter 6 Jahren die ab dem 2. Behandlungstag verabreichte Dosis nach der Phenytoin-Plasmakonzentration festzulegen. Daher kann an dieser Stelle lediglich die Initialdosis zugrunde gelegt werden.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Topiramate FTA	2 Jahre	35,25 mg - 63,45 mg	5 – 9 mg/kg = 70,5 - 126,9 mg	(2 x 0,5 x 50 mg + 2 x 0,5 x 25 mg) - (2 x 0,5 x 100 mg + 2x0,5 x 25 mg)	(365 x 50 mg + 365 x 25 mg) - (365 x 100 mg + 365 x 25 mg)
	6 Jahre	59 mg – 106,2 mg	5 – 9 mg/kg = 118 - 212,4 mg	(2 x 50 mg + 2 x 0,5 x 25 mg) - 2 x 100 mg	(730 x 50 mg + 365 x 25 mg) - 730 x 100 mg
Valproinsäure LSE	< 1 Jahr	114 mg	30 mg/kg= 228 mg ¹⁴	2 x 111,6 mg ¹⁵	81.468 mg ¹⁶
	6 Jahre	354 mg	30 mg/kg= 708 mg ¹⁴	2 x 353,3 mg ¹⁷	257.909 mg ¹⁸
Valproin-	< 1 Jahr ¹⁹	114 mg	30 mg/kg =	2 x 150 mg ²⁰	730 x 150

14 Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Natriumvalproat. 1 ml der Lösung zum Einnehmen entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

15 Die Dosierung von 111,6 mg Valproinsäure entspricht 12 Tropfen der Lösung.

16 Die Jahresgesamtdosis von 81.468 mg entspricht 8.760 Tropfen der Lösung.

17 Die Dosierung von 353,3 mg Valproinsäure entspricht 38 Tropfen der Lösung.

18 Die Jahresgesamtdosis von 257.909 mg entspricht 27.740 Tropfen der Lösung.

19 Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
säure FTA			228 mg		mg
	6 Jahre	354 mg	30 mg/kg = 708 mg	2 x 300 mg + 1 x 150 mg	730 x 300 mg + 365 x 150 mg
Zonisamid HKP	6 Jahre	141,6 – 188,8 mg -	6 – 8 mg/kg = 141,6 - 188,8 mg	(1 x 100 mg + 1 x 50 mg) - 2 x 100 mg	(365 x 100 mg + 365 x 50mg) - 730 x 100 mg

20 Die niedrigste mögliche Dosierung mit Filmtabletten bei einer 2-mal täglichen Gabe ist 300 mg täglich. Das entspricht einer mittleren Erhaltungsdosis von 1-jährigen Kindern.

Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vigabatrin 100 mg	100 TSE	128,16 €	1,77 €	6,49 €	119,90 €
Vigabatrin 500 mg	50 TSE	272,43 €	1,77 €	14,48 €	256,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brivaracetam 10 mg/ml	300 ml LSE	114,16 €	1,77 €	5,71 €	106,68 €
Brivaracetam 10 mg	14 FTA	35,06 €	1,77 €	1,33 €	31,96 €
Brivaracetam 25 mg	168 FTA	299,86 €	1,77 €	15,99 €	282,10 €
Brivaracetam 50 mg	168 FTA	299,86 €	1,77 €	15,99 €	282,10 €
Carbamazepin 20mg/ml	250 ml SUS	19,19 €	1,77 €	1,05 €	16,37 €
Carbamazepin 200 mg ²¹	200 TAB	23,51 €	1,77 €	0,99 €	20,75 €
Clobazam 1 mg/ml	150 ml SUE	158,94 €	1,77 €	64,20 €	92,97 €
Clobazam 2 mg/ml	250 ml SUE	272,00 €	1,77 €	33,04 €	237,19 €
Clobazam 10 mg ²¹	50 TAB	18,87 €	1,77 €	0,62 €	16,48 €

²¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Clobazam 20 mg ²¹	50 TAB	23,59 €	1,77 €	1,00 €	20,82 €
Gabapentin 50 mg/ml	450 ml LSE	170,96 €	1,77 €	8,86 €	160,33 €
Gabapentin 100 mg ²¹	200 HKP	24,78 €	1,77 €	1,09 €	21,92 €
Gabapentin 300 mg ²¹	200 HKP	56,60 €	1,77 €	3,61 €	51,22 €
Lacosamid 10 mg/ml	200 ml SIR	77,55 €	1,77 €	3,69 €	72,09 €
Lacosamid 50 mg	168 FTA	354,62 €	1,77 €	105,70 €	247,15 €
Lacosamid 100 mg	168 FTA	462,60 €	1,77 €	25,00 €	435,83 €
Lamotrigin 2 mg ²¹	30 TSE	11,03 €	1,77 €	0,00 €	9,26 €
Lamotrigin 5 mg ²¹	60 TSE	11,33 €	1,77 €	0,03 €	9,53 €
Lamotrigin 25 mg ²¹	42 TSE	12,15 €	1,77 €	0,09 €	10,29 €
Lamotrigin 50 mg ²¹	196 TSE	35,64 €	1,77 €	1,95 €	31,92 €
Lamotrigin 100 mg ²¹	196 TSE	63,82 €	1,77 €	4,18 €	57,87 €
Lamotrigin 25 mg ²¹	200 TAB	22,78 €	1,77 €	0,93 €	20,08 €
Lamotrigin 50 mg ²¹	200 TAB	36,39 €	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin 100 mg ²¹	200 TAB	65,41 €	1,77 €	4,30 €	59,34 €
Levetiracetam 100 mg/ml ²¹	150 ml LSE	67,03 €	1,77 €	4,43 €	60,83 €
Levetiracetam 100 mg/ml ²¹	300 ml LSE	94,43 €	1,77 €	6,60 €	86,06 €
Oxcarbazepin 60 mg/ml	250 ml SUE	50,71 €	1,77 €	5,03 €	43,91 €
Oxcarbazepin 300 mg	200 FTA	91,80 €	1,77 €	3,84 €	86,19 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Oxcarbazepin 600 mg	200 FTA	171,53 €	1,77 €	7,62 €	162,14 €
Phenytoin 100mg ²¹	200 TAB	18,74 €	1,77 €	0,61 €	16,36 €
Primidon 25mg/ml	250 ml SUS	20,34 €	1,77 €	0,00 €	18,57 €
Primidon 250 mg ²¹	200 TAB	33,95 €	1,77 €	1,82 €	30,36 €
Topiramamat 25 mg ²¹	200 FTA	49,42 €	1,77 €	3,04 €	44,61 €
Topiramamat 50 mg ²¹	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Topiramamat 100 mg ²¹	200 FTA	147,23 €	1,77 €	10,78 €	134,68 €
Valproinsäure 300 mg/ml ²¹	100 ml LSE	22,76 €	1,77 €	0,93 €	20,06 €
Valproinsäure 150 mg ²¹	200 FTA	24,55 €	1,77 €	1,07 €	21,71 €
Valproinsäure 300 mg ²¹	200 FTA	33,86 €	1,77 €	1,81 €	30,28 €
Zonisamid 50 mg ²¹	98 HKP	121,83 €	1,77 €	8,77 €	111,29 €
Zonisamid 100 mg ²¹	196 HKP	315,21 €	1,77 €	24,06 €	289,38 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 15. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vigabatrin	Augenärztliche Untersuchung	Nicht bezifferbar	alle 6 Wochen	Nicht bezifferbar

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie ²²	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatrin TSE	1.312,91 € - 5.610,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Brivaracetam LSE + FTA	259,59 € - 2892,28 €
Carbamazepin SUS + TAB	18,93 € - 597,51
Clobazam SUE + TAB	60,14 € - 4.086,31 €
Gabapentin LSE + HKP	240,02 € - 2.145,75 €
Lacosamid SIR + FTA	986,73 € - 3.749,58 €

²² Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf).

FMR: Filmtabletten Magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Bezeichnung der Therapie ²²	Jahrestherapiekosten/Patient
Lamotrigin TSE + TAB	18,32 € - 738,47 €
Levetiracetam LSE	222,02 € - 1.465,89 €
Oxcarbazepin SUE + FTA	314,59 € - 1.153,95 €
Phenytoin TAB	14,93 € - 59,71 €
Primidon SUS + TAB	55,41 € - 488,02 €
Topiramate FTA	219,84 € - 491,58 €
Valproinsäure LSE + FTA	62,76 € - 198,73 €
Zonisamid HKP	953,39 € - 1077,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

Referenzliste

- ^a Elger C. E., Berkenfeld R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.08.2019)
- ^b Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A. & Sillanpaa, M. 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 12(4), 245-53. Epub 2005/04/05.
- ^c Hamer, H. M., Dodel, R., Strzelczyk, A., Balzer-Geldsetzer, M., Reese, J. P., Schoffski, O., et al. 2012. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of Neurology*, 259(11), 2376-84. Epub 2012/05/01.
- ^d Pfäfflin, M. 2011. Epidemiologie der Epilepsien. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc.id,387,aid,4163.html> [Zugriff am: 29.08.2019]