

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Wirkstoff: Retigabin**

**nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA**

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2014

## Retigabin

### Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.<sup>1</sup>

### 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 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:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin<sup>2</sup>, 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).*

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

#### Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu untersuchende Zielpopulation ergibt sich aus dem formulierten Anwendungsgebiet des European Public Assessment Report (EPAR) – Product Information von Trobalt®:

<sup>1</sup> European Public Assessment Report (EPAR) – Product Information von Trobalt® (Retigabin); Stand: Oktober 2013; [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001245/WC500104835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf); Zugriff am 1. April 2014.

<sup>2</sup> Außer Handel; Stand Lauer-Tabax: 1. April 2014.

Trobalt® [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.<sup>1</sup>

Das Krankheitsbild der Epilepsie ist charakterisiert durch Krampfanfälle und/oder Bewusstseinsstörungen. Es werden fokale (auf bestimmte Hirnareale begrenzte Anfälle) und generalisierte Ausbreitungsformen unterschieden, die ineinander übergehen können (sogenannte sekundäre Generalisierung).<sup>a,b</sup> Die Abgrenzung der pharmakoresistenten Epilepsie wird in der Literatur diskutiert; eine einheitliche Definition liegt derzeit nicht vor. Die *Internationale Liga Gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE)* definiert Patienten als „pharmakoresistent“, wenn nach zwei Therapieversuchen eine Anfallsfreiheit nicht erreicht werden konnte, vorausgesetzt, die Arzneimittel wurden vertragen und adäquat in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt.<sup>c</sup> Das *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* beschreibt „refractory focal seizures“: Eine refraktäre fokale Epilepsie besteht, wenn Anfälle nicht kontrollierbar sind und/oder eine diagnostische Unsicherheit oder eine unzureichende Therapie vorliegen. Dies ist der Fall, wenn u. a. der Einsatz von zwei Wirkstoffen unzureichend für die Behandlung war.<sup>d</sup>

In einer Studie in Schottland konnte gezeigt werden, dass eine Anfallsfreiheit nicht durch ein Kombinieren von mehr als zwei Wirkstoffen erreicht werden kann. In der Gruppe von Patienten, die mit einem Antikonvulsivum behandelt wurden, waren 68 % anfallsfrei. Durch die Kombination von zwei Wirkstoffen wurde die Erkrankung bei 23 % der Patienten dieser Gruppe kontrollierbar. Durch die parallele Einnahme von drei Antikonvulsiva konnte kein weiterer Patient Anfallsfreiheit erreichen. Zudem konnte bei therapienaiven Patienten gezeigt werden, dass bei bis zu 47 % der Patienten das Ziel der Anfallsfreiheit mit dem ersten Antikonvulsivum erreicht wurde. Weitere 14 % der Patienten erreichten das Therapieziel nach Therapieumstellung auf ein anderes Antikonvulsivum mit dem zweiten oder dritten Wirkstoff.<sup>e</sup>

Zum Anteil an Epilepsiepatienten, die mit ihrer antikonvulsiven Therapie Anfallsfreiheit erreichen, liegen unterschiedliche Daten vor. Insgesamt kann bei mindestens 30 % der Epilepsiepatienten von einem Versagen der Therapie ausgegangen werden. Untersuchungen in Deutschland und Schottland zeigen, dass bei einem Drittel<sup>f</sup> bzw. mehr als 30 %<sup>e</sup> der Patienten die Anfälle nicht ausreichend therapeutisch kontrollierbar waren. Dennoch ist der Anteil von mindestens 30 % als eher unterschätzt anzusehen. Weitere Studien in Europa belegen nur für einen Anteil von 31 % bis 53 %<sup>g</sup> der Epilepsiepatienten eine Anfallsfreiheit. Für Patienten mit Anfällen unter Therapie ergibt sich demnach eine Rate von 47 % bis 69 %. Dieser Anteil liegt deutlich höher. Eine obere Grenze für Epilepsiepatienten, die keine Anfallsfreiheit erreichen, ist nicht abschätzbar.

Die Angaben zur Häufigkeit von Pharmakoresistenz bei Epilepsiepatienten sind ebenfalls heterogen. Ein Grund hierfür ist das Fehlen einer einheitlichen Definition für die pharmakoresistente Epilepsie. In einer epidemiologischen Untersuchung wurde gezeigt, dass 20 % bis 30 % der Epilepsiepatienten eine „chronische“ bzw. „refraktäre“ Epilepsie entwickeln. Als Kriterium wurde ein erfolgloses Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie festgelegt, das nicht weiter spezifiziert wurde.<sup>h</sup> Eine Studie in Frankreich gibt den Anteil an pharmakoresistenter Epilepsie mit 22,5 % an. Das Therapieversagen war durch das Auftreten von mindestens einem Anfall pro Jahr definiert.<sup>i</sup> Weiterhin sind Angaben von 40 % pharmakoresistenter Epilepsiepatienten in der Literatur zu finden. Die Definition der Pharmakoresistenz wurde hier entsprechend den Anforderungen der ILAE gefasst.<sup>j</sup> Auf Basis dieser Daten entspricht der Anteil an pharmakoresistenten Patienten 20 % bis 40 % der Gesamtzahl an Epilepsiepatienten. Nach den Kriterien der ILAE für pharmakoresistente

Epilepsie kann angenommen werden, dass der obere Bereich die repräsentativere Schätzung angibt.

Es ist jedoch zu beachten, dass in einigen Publikationen von einer Überschätzung des Anteils an pharmakoresistenten Patienten aufgrund von falschen Diagnosen und/oder inadäquater Therapie berichtet wird. Der Anteil reicht von 10 % bis 20 %<sup>h</sup> über 25 %<sup>k</sup> bis zu 30 %<sup>j</sup>. Im Mittel kann von einem 20 %igen Fehler ausgegangen werden.

Auf Basis dieser Angaben beträgt der maximale Anteil an pharmakoresistenten Patienten 32 % der Epilepsiepatienten, errechnet aus dem Anteil an der Gesamtzahl der Epilepsiepatienten (40 %) abzüglich 20 % aufgrund von Falschdiagnosen und unzureichender Therapie. Der minimale Anteil pharmakoresistenter Epilepsiepatienten liegt dementsprechend bei 16 %.

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Datenlage zur Prävalenz ist heterogen. Eine Untersuchung in Deutschland im Jahr 1995 schätzt die Prävalenz von Epilepsiepatienten auf 4,7 pro 1 000 Personen.<sup>f</sup> Eine Übersicht von epidemiologischen Studien in Europa schätzt die Prävalenz auf 4,5 bis 5,0 pro 1 000 Personen.<sup>g</sup> Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine Auswertung von Studien, die in entwickelten Ländern eine Prävalenz von 4,9 pro 1 000 Personen beschreibt. In Entwicklungsländern liegt die Zahl mit 12,7 pro 1 000 Personen deutlich höher.<sup>l</sup> Dieser Unterschied wird auch in internationalen Studien beobachtet, in denen eine Prävalenzrate von vier bis zehn pro 1 000 Personen angegeben wird.<sup>h</sup> Die Inzidenz in einkommensstarken Ländern liegt bei 45 bis 50 pro 100 000 Personen pro Jahr.<sup>h,m</sup>

Die Epilepsie ist charakterisiert durch zwei altersspezifische Maxima im Kindesalter und im Alter von über 60 Jahren. Es ist anzunehmen, dass die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in den nächsten Jahren vergleichbar bleiben. Der erwartete Anstieg diagnostizierter Epilepsien aufgrund der verbesserten Gesundheitsversorgung, der höheren Lebenserwartung und einer sensibleren Diagnosestellung wird aufgewogen durch den zu beobachtenden Rückgang an Epilepsieerkrankungen im Kindes- und Jugendalter.<sup>g,h,n</sup>

Untersuchungen zum Auftreten der unterschiedlichen Anfallsformen in Europa zeigen, dass der Großteil der Patienten von fokaler Epilepsie betroffen ist. Studien über alle Altersklassen hinweg belegen einen Anteil an fokalen Epilepsien von 51 % bis 64 %. Es ist anzunehmen, dass der obere Bereich eher repräsentativ für diese Epilepsieform ist, da aufgrund von schnellen Generalisierungen der Anfälle der Anteil mit fokalem Ursprung unterschätzt wird.<sup>g</sup> Dies wird auch von Studien in Westeuropa und in Minnesota, USA, bestätigt, in denen der Anteil an Patienten mit fokaler Epilepsie bei 63,6 %<sup>i</sup> bzw. 60 %<sup>n</sup> lag. In europäischen Studien lag der Anteil von Kindern und Älteren mit fokaler Epilepsie im oberen Bereich bei 42 % bis 60 % bzw. 55 % bis 83 %.<sup>g</sup> Untersuchungen von pharmakoresistenten Epilepsiepatienten ergaben einen Anteil von 60 %<sup>j</sup> und 79 %<sup>i</sup> mit fokaler Epilepsie.

### **Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wird anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten als Näherungswert angegeben. Die Prävalenz für die Epilepsie von 4,7 pro 1 000 Personen wird der Schätzung zugrunde gelegt und auf die deutsche Bevölkerung mit 18 Jahren und älter berechnet (68 624 472 in 2011<sup>o</sup>). 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 %<sup>p</sup>) abgezogen. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht 26 814 bis 53 629 Versicherten.

## Referenzliste

- <sup>a</sup> Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008.
- <sup>b</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-041I\\_S1\\_Erster\\_epileptischer\\_Anfall\\_und\\_Epilepsien\\_im\\_Erwachsenenalter\\_2013-08\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041I_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf); Zugriff am 1. April 2014.
- <sup>c</sup> Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, 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(6): 1069-77.
- <sup>d</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>; Zugriff am 1. April 2014.
- <sup>e</sup> Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-9.
- <sup>f</sup> Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81.
- <sup>g</sup> Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-53.
- <sup>h</sup> Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-70.
- <sup>i</sup> Picot M-C, Baldy-Moulinier M, Daurès J-P, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7):1230-8.
- <sup>j</sup> Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology* 2013; 1: 38–42.
- <sup>k</sup> Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-26.
- <sup>l</sup> Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51(5): 883-90.
- <sup>m</sup> Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77: 1005-12.
- <sup>n</sup> Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 576-86.
- <sup>o</sup> Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2013; [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile); Zugriff am 1. April 2014.
- <sup>p</sup> GKV-Spitzenverband. Versicherte je System in Mio.; [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2013\\_q4/300dpi/GKV-Kennzahlen\\_VersicherteSystem\\_Mio\\_300dpi.jpg](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2013_q4/300dpi/GKV-Kennzahlen_VersicherteSystem_Mio_300dpi.jpg); Zugriff am 1. April 2014.

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben des EPAR – Product Information werden als Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benannt und sind unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung gestellt (letzter Zugriff: 1. April 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001245/WC500104835.pdf](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<sup>®</sup> 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 Hinweis verfügt und das Anwendungsgebiet im Oktober 2013 eingeschränkt.<sup>3</sup>

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 Fundoskopie 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.<sup>1,4</sup>

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<sup>5</sup>

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe. Therapiekosten für Tiagabin als mögliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nicht dargestellt, da das Arzneimittel derzeit in Deutschland nicht vertrieben wird (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014).

Die Therapie nach Wahl des Arztes ist patientenindividuell unterschiedlich. Es erfolgt keine detaillierte Darstellung der einzelnen Therapieoptionen, da in Abhängigkeit von der Vor- und Basistherapie und Verträglichkeit sowie der Anzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe eine Vielzahl an Kombinations- und Dosierungsmöglichkeiten bestehen. In Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen ist die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten.

<sup>3</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA) Drug Safety Communication: Potiga (Ezogabine); 6. Oktober 2013; [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/022345s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022345s006lbl.pdf); Zugriff am 1. April 2014.

<sup>4</sup> GlaxoSmithKline (GSK): Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel: Trobalt® (Retigabin); 24. Juni 2013; <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf>; Zugriff am 1. April 2014.

<sup>5</sup> Es werden die Therapiekosten in der Zusatztherapie abgebildet.



## Zur Darstellung des Verbrauchs

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 des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und der Dosierung für Retigabin wurden dem EPAR - Product Information<sup>1</sup> entnommen. Für Retigabin liegt die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg und 1 200 mg pro Tag. Es wird eine dreimal tägliche Dosierung empfohlen. Für die Kostendarstellung wurden deshalb zwei Wirkstärken zugrunde gelegt: 200 mg Retigabin pro Tablette für die minimale Erhaltungsdosis und 400 mg Retigabin pro Tablette für die maximale Erhaltungsdosis.

Gemäß Fachinformation zu Valproinsäure<sup>6</sup> beträgt die mittlere Tagesdosis während der Langzeitbehandlung für Erwachsene 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis für Valproinsäure pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“<sup>7</sup> angenommen. Demnach liegt die durchschnittliche Tagesdosis an Valproinsäure bei ca. 1 500 mg. Für die Kostendarstellung wurde deshalb eine Wirkstärke von 500 mg zugrunde gelegt. Geschlechtsspezifische Gewichtsunterschiede wurden nicht berücksichtigt.

Für Vigabatrin<sup>8</sup> wird die maximale wirksame Dosierung mit 2 000 mg bis 3 000 mg pro Tag, verteilt über ein bis zwei Tagesdosen, laut Fachinformation angegeben. Die einzig verfügbare Wirkstärke ist 500 mg.

## 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

---

<sup>6</sup> Fachinformation zu Valproinsäure (Convulex®); Stand: Mai 2012.

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile); Zugriff am 1. April 2014.

<sup>8</sup> Fachinformation zu Vigabatrin (Sabril®); Stand: September 2012.

als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 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 Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>5</sup>				
Retigabin	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>9</sup>	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>5,10</sup>				
Valproinsäure	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>9</sup>	kontinuierlich	365	365
Vigabatrin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich <sup>9</sup>	kontinuierlich	365	365
Therapie nach Wahl des Arztes	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

<sup>9</sup> In der Erhaltungsphase.

<sup>10</sup> Tiagabin ist nicht abgebildet, da es außer Handel ist. Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014.



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Retigabin <sup>12</sup>	200 - 400	168	1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>5,10</sup>			
Valproinsäure <sup>13</sup>	500	200	1 095
Vigabatrin <sup>14</sup>	500	200	1 460 – 2 190
Therapie nach Wahl des Arztes	patientenindividuell unterschiedlich		

<sup>11</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>12</sup> Die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß EPAR - Product Information zwischen 600 mg/Tag und 1 200 mg/Tag, aufgeteilt in drei Einzeldosen. Bei der Berechnung wird von drei gleichen Einzeldosen ausgegangen.

<sup>13</sup> Die durchschnittliche Tagesdosis liegt gemäß Fachinformation bei 20 mg/kg Körpergewicht, entsprechend ca. 1 500 mg. Bei der Berechnung wird von drei gleichen Einzeldosen ausgegangen.

<sup>14</sup> Die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 2 000 mg/Tag und 3 000 mg/Tag, verteilt auf ein bis zwei Einzeldosen. Bei der Berechnung wird ggf. von zwei gleichen Einzeldosen ausgegangen.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Retigabin	346,10 € - 565,58 € <sup>15</sup>	325,72 € - 533,05 € <sup>16</sup> [1,80 € <sup>17</sup> ; 18,58 € - 30,73 € <sup>18</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>5,10</sup>		
Valproinsäure <sup>19</sup>	48,60 € <sup>20</sup>	43,82 € [1,80 € <sup>17</sup> ; 2,98 € <sup>18</sup> ]
Vigabatrin	220,14 € <sup>20</sup>	206,76 € [1,80 € <sup>17</sup> ; 11,58 € <sup>18</sup> ]
Therapie nach Wahl des Arztes	patientenindividuell unterschiedlich	

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Keine.

<sup>15</sup> Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2012.

<sup>16</sup> Kosten berechnet auf Basis des Herstellerabgabepreises vom 15. Juni 2012 und der Rabatthöhe vom 1. April 2014.

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>19</sup> Festbetrag Gruppe I.

<sup>20</sup> Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014.

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Retigabin	2 123,00 € - 3 474,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>5,10</sup>	
Valproinsäure	239,91 €
Vigabatrin	1 509,35 € - 2 264,02 €
Therapie nach Wahl des Arztes	patientenindividuell unterschiedlich