

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Retigabin (Trobalt[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen	4
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	4
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-8: Direkte Meta-Analysen.....	10
Tabelle 1-9: Indirekter Vergleich	11
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Anti-epileptic drug (Antiepileptikum)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.5 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Theresienhöhe 11 80339 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


Name:	Dr. Thomas Hammerschmidt
Position:	Manager Erstattung (Pricing & Reimbursement)
Adresse:	Theresienhöhe 11 80339 München
Telefon:	089/36044-8305
Fax:	089/36044-98305
E-Mail:	thomas.t.hammerschmidt@gsk.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Theresienhöhe 11 80339 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Retigabin
Markenname:	Trobalt®
ATC-Code:	N03AX21

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Retigabin ist ein Kalium-Kanal-Öffner.

Kaliumkanäle gehören zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen in Nervenzellen und sind wichtige Determinanten der neuronalen Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Retigabin vorwiegend dadurch wirkt, dass es bestimmte Kaliumkanäle in Neuronen öffnet (Kv7.2 und Kv7.3). Dadurch wird das Ruhemembranpotential stabilisiert bzw. weiter negativ und es kommt zu einer Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen im Sub-Schwellenbereich, wodurch die Auslösung von epileptiformen Aktionspotentialentladungen verhindert wird. Mutationen der genannten Kanäle liegen mehreren Erbkrankheiten des Menschen zugrunde, einschließlich bestimmter Formen der Epilepsie.

Retigabin ist das einzige Antiepileptikum, dessen Wirkmechanismus primär in der Öffnung von Kalium-Kanälen (v.a. Kv7.2 und 3) besteht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.	28.03.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	Lacosamid (Vimpat®) 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten, zugelassen „zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.“

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

- Lacosamid erfüllt die Kriterien zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkl. der Wirtschaftlichkeitsanforderung.
- Retigabin wird wie Lacosamid in der Zusatztherapie refraktärer Patienten eingesetzt, bei denen andere Antiepileptika (AEDs) weitgehend ausgeschöpft sind.
- Die Studien für Retigabin sind am besten mit denjenigen von Lacosamid vergleichbar.
- Es existieren keine relevanten, evidenz-basierten Leitlinien, die konkrete Empfehlungen zur AED-Auswahl für refraktäre Patienten gäben.
- Ältere AEDs werden zumeist für die Mono- oder frühe Kombinationstherapie verordnet, die meisten Patienten erhielten diese als Komedikation in den Zulassungsstudien von Trobalt® und von Lacosamid. Zudem liegen für viele dieser AEDs entweder keine formalen placebokontrollierten Zulassungsstudien für die Zusatztherapie vor oder diese wurden in den 1980er/frühen 1990er Jahren durchgeführt (damals weniger AEDs

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verfügbar). Für Studien neuerer AEDs standen mehr AEDs zur Vorbehandlung zur Verfügung, so dass die Patientenpopulation stärker negativ selektiert ist.

- Andere neuere AEDs sind keine sinnvolle Vergleichstherapie, da
 - bei Zonisamid und Pregabalin die Patientenpopulation in den Zulassungsstudien (frühe 2000er Jahre) aus den o.g. Gründen (weniger verfügbare AEDs) weniger schwer erkrankt war;
 - Pregabalin primär wegen neuropathischer Schmerzen eingesetzt wird;
 - Tiagabin in Deutschland kaum verordnet wird und eine eingeschränkte Zulassung besitzt;
 - Eslicarbazepin selten eingesetzt wird und mögliche Vorteile gegenüber der Ursprungssubstanz Carbamazepin noch nicht beurteilt werden können.
- Der Wirkmechanismus von Retigabin ist singulär, so dass keine vergleichbare Wirkstoffklasse existiert

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nutzen:

Der Nutzen von Retigabin und Lacosamid wurde jeweils mittels einer direkten Meta-Analyse dreier randomisierter doppelblinder placebokontrollierter Studien bewertet:

Ergebnisse der direkten Meta-Analyse für Retigabin und Lacosamid (Nutzen):

Angegeben sind die Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervall, Ausnahmen sind vermerkt (Analyse der gepoolten Dosierungen gegenüber Placebo).

Tabelle 1-8: Direkte Meta-Analysen

Endpunkt	Retigabin	Lacosamid
50%-Responder-Rate* in der Erhaltungsphase	2,53 (1,62;3,95)	2,06 (1,54;2,76)
50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase	2,81 (2,10;3,78)	na
Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase	2,42 (1,06;5,53)	2,03 (0,66;6,24)
Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase	2,43 (0,88;6,74)	na
Clinical Global Impression Improvement Score**	-0,18 (-0,37;-0,002)	na
Patient Global Impression Score**	-0,24 (-0,52;0,04)	na
Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse	2,98 (2,06;4,32)	3,00 (1,81;4,98)
Studienabbruchrate aus jedwedem Grund	2,32 (1,73;3,11)	1,80 (1,26;2,57)
Rate der Patienten mit Ataxie	3,00 (1,34;6,69)	na
Rate der Patienten mit Übelkeit	1,53 (0,90;2,60)	2,34 (1,11;4,93)
Rate der Patienten mit Schwindel	4,10 (2,77;6,06)	3,82 (2,31;6,33)
Rate der Patienten mit Erschöpfung	3,67 (1,22;11,06)	1,87 (0,94;3,71)
Rate der Patienten mit Müdigkeit	2,40 (1,69;3,42)	1,61 (0,85;3,08)

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

** : Hedges' g; negative Werte entsprechen einer Verbesserung

na: nicht anwendbar, Daten liegen nicht vor.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierDamit liegen für Retigabin folgende Nutzenbelege vor:

- 50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase
- 50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase
- Clinical Global Impression Improvement Score

Zusätzlich liegen für Retigabin folgende Schadensbelege vor:

- Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse
- Rate der Patienten mit Ataxie
- Rate der Patienten mit Schwindel
- Rate der Patienten mit Erschöpfung
- Rate der Patienten mit Müdigkeit

Demgegenüber liegt für Lacosamid folgender Nutzenbeleg vor:

- 50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase

Zusätzlich liegen für Lacosamid folgende Schadensbelege vor:

- Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse
- Rate der Patienten mit Schwindel
- Rate der Patienten mit Übelkeit

Zusatznutzen:

Die folgende Zusammenfassung bezieht sich auf den indirekten Vergleich von Retigabin und Lacosamid. Angegeben sind die Odds Ratios mit 95%-Vertrauensintervall, sofern Daten für die Analyse vorlagen (Analyse der jeweils gepoolten Dosierungen von Retigabin versus Lacosamid).

Tabelle 1-9: Indirekter Vergleich

Endpunkt	Retigabin versus Lacosamid
50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase	1,21 (0,72;2,04)
Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase	0,83 (0,16;4,16)
Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse	0,97 (0,52;1,82)
Studienabbruchrate aus jedwedem Grund	1,30 (0,82;2,07)
Rate der Patienten mit Übelkeit	0,65 (0,30;1,41)
Rate der Patienten mit Schwindel	1,03 (0,58;1,83)
Rate der Patienten mit Erschöpfung	1,94 (0,56;6,71)
Rate der Patienten mit Müdigkeit	1,51 (0,72;3,14)

Aus keinem der analysierbaren Endpunkte ergibt sich aus dem indirekten Vergleich ein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen Zusatzschaden für Retigabin gegenüber Lacosamid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Studienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering. Das studienbezogene Verzerrungspotenzial konnte für alle Studien als niedrig eingeschätzt werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant (keine Surrogatparameter). Die herangezogenen Endpunkte in der gewählten Operationalisierung weisen ebenfalls nur geringes Verzerrungspotenzial auf. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist damit als hoch einzuschätzen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierEvidenzstufe:

Die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden jeweils drei Studien (3065A1-205, VRX-RET-E22-301, VRX-RET-E22-302; SP-667, SP-754, SP-755) stellen als doppelblinde randomisierte Studien die Evidenzstufe 1b dar.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (oder einem anderen Antiepileptikum) vor.

Deshalb wurde für die Bewertung des Zusatznutzens eine indirekte Meta-Analyse durchgeführt. Der gemeinsame Komparator ist jeweils Placebo. Eine indirekte Meta-Analyse besitzt im Allgemeinen einen niedrigeren Evidenzgrad als eine Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien beider Therapien (letzte Evidenzgrad 1a). Gegenwärtig besteht keine Übereinkunft über die Einstufung des Evidenzgrades einer indirekten Meta-Analyse von Studien des Evidenzgrades 1b.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Aus dem indirekten Vergleich, d.h. der Bewertung des Zusatznutzens, ergibt sich für keinen untersuchten patientenrelevanten Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Retigabin und Lacosamid.

Allerdings konnte für Retigabin in der direkten Meta-Analyse versus Placebo ein Beleg auf einen Nutzen gefunden werden, da anders als für Lacosamid hinsichtlich der „Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase“ eine signifikant überlegene Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt bildet aus klinischer Sicht das entscheidende Therapieziel ab.

Die Nachweiskraft dieser Evidenz gewichtend kann dies als Anhaltspunkt gewertet werden, dass sich die beiden Arzneimittel in Bezug auf das wichtige Therapieziel der Anfallsfreiheit bei Patienten mit Epilepsie zugunsten von Retigabin unterscheiden. Die gegenwärtige Datenlage - insbesondere beruhend auf einem indirekten Vergleich – gestattet jedoch noch keinen Beleg dieses Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen derzeit noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kategorie 4).

Die diesem bisher nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf direkten Meta-Analysen patientenrelevanter Endpunkte aus Einzel-Studien des höchsten Evidenzgrades mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Retigabin ist zugelassen für die „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie“. Damit kann formal jeder Patient mit einer fokalen Epilepsie Retigabin als Zusatztherapie zu einer bestehenden Mono- oder Kombinationstherapie einnehmen. In der klinischen Praxis wird jedoch der Einsatz dieses neuen Antiepileptikums vermutlich erst spät im Behandlungszyklus erfolgen: Analog zu den Patienten in den Zulassungsstudien, die durchschnittlich mehr als 20 Jahre erkrankt waren und in dieser Zeit wahrscheinlich alle wesentlichen, verfügbaren und sinnvoll anwendbaren Antiepileptika erhalten hatten (alleine in den letzten 3 Jahren vor Studieneinschluss durchschnittlich 2,4-2,6 Antiepileptika, zudem während den Studien Komedikation von Retigabin zu 1-3 begleitenden Antiepileptika), dürfte Retigabin auch in der klinischen Praxis erst als eine späte medikamentösen Optionen bei solch langjährig erkrankten, bislang pharmakoresistenten Patienten eingesetzt werden (zur weiteren Begründung für diese Einschätzung siehe Abschnitt 3.1.2).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In einer großen prospektiven Studie wurden von 470 unbehandelten Patienten mit fokalen und generalisierten Epilepsien zwei Drittel der Patienten durch eine Monotherapie oder die erste Kombinationstherapie anfallsfrei, wohingegen das verbleibende Drittel der Patienten durch nachfolgende Therapien mit den damals (Jahr 2000) verfügbaren Antiepileptika nicht mehr anfallsfrei wurden. Andere Studien bestätigen diese Zahlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für dieses Drittel der Epilepsiepatienten, das durch die bisher verfügbaren Antiepileptika nicht anfallsfrei wird, besteht ein therapeutischer Bedarf, da bei diesen Patienten die Lebensqualität niedrig und das Risiko für anfallsbedingte Verletzungen und Komorbiditäten hoch ist. Nur ein sehr kleiner Teil dieser Population kann aus medizinischen/logistischen Gründen einer risikoreichen operativen Intervention zugeführt werden.

Kleinere Studien haben für dieses Drittel nicht anfallsfreier Patienten gezeigt, dass eine fortgesetzte Optimierung der antiepileptischen Therapie doch noch bei einem nicht unerheblichen Anteil zu Anfallsfreiheit (14% bzw. 28% der bislang als therapieresistent geltenden Patienten) oder zumindest zu einer verbesserten Anfallssituation (mindestens 50%ige Anfallsreduktion: 21%) führen kann.

Retigabin als neue medikamentöse Option kann somit die Anfallssituation bislang pharmakoresistenter Patienten verbessern. In dieser Patientengruppe erzielte es in den Phase-III-Studien dosisabhängig eine mediane Reduktion der Anfallsfrequenz von bis zu 44%, eine Ansprechrate (% Patienten mit mindestens Halbierung der Anfallsfrequenz) von bis zu 56% und eine Rate von anfallsfreien Patienten von bis zu 7,6%.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	156.300
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenngleich Trobalt® für alle Patienten mit Bedarf einer Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie zugelassen ist, wird sich der Einsatz auf Patienten, bei denen medikamentöse Alternativen weitgehend ausgeschöpft sind, entsprechend dem von Vimpat®, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beschränken. Diese refraktären Patienten stellen eine Teilgruppe der Patienten mit fokaler Epilepsie (der Zielpopulation) dar.

In der Gruppe der Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind, gibt es einen Hinweis auf einen „derzeit noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ für Trobalt® (Retigabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vimpat® (Lacosamid) (Kategorie 4).

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	“nicht quantifizierbar“	97 356
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	2.646,25 €	413.767.650,00€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
413.767.650€

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind	2.646,25 €	257.628.315,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
257.628.315,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie	Lacosamid (Vimpat®)	2.292,20 €	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	358.408.392,00 €
				Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind	223.159.423,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Es bleibt anzumerken, dass es sich bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten in der GKV in den Tabellen 1-13 bis 1-17 um eine unrealistische, praxisferne und theoretische Angabe handelt, die davon ausgeht, dass alle Patienten in der Zielpopulation bzw. in der Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen mit 100%iger Compliance, ohne Therapieabbrüche und mit der Dosierung der DDD behandelt werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vimpat® wurden laut aktueller Marktforschungsdaten im Jahre 2010, also 2 Jahre nach der Zulassung, 51.700 Packungen verordnet, die der Diagnose Epilepsie zuzurechnen sind, was einer Versorgung von 2,8% der Patienten in der zugelassenen Patientenpopulation mit der Vergleichstherapie entspricht. Darauf basierend ergeben sich Jahrestherapiekosten von 12,3 Mio € im Jahr 2010. Dies entspricht 3,4% der theoretischen Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die in Tabelle 1-17 angegeben sind.

Es wird angenommen, dass die Verordnungshäufigkeit von Trobalt® sich kurzfristig ähnlich wie die von Lacosamid entwickeln wird. Mittel- und langfristig, über die Zeit des Unterlagenschutzes, kann die Entwicklung des Versorgungsanteils nur geschätzt werden. Es ist dabei davon auszugehen, dass durch Trobalt® gerade bei Patienten, bei denen bisher verfügbare Alternativen keine Erfolge zeigten, aufgrund seines innovativen Charakters des Kaliumkanalöffners eine Anfallsreduktion bzw. -freiheit erzielt werden kann. Kurzfristig ist deshalb ein Versorgungsanteil zu erwarten, der mindestens dem von Vimpat® heute entspricht und aufgrund des in Modul 4 beschriebenen Zusatznutzens eventuell leicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überschritten werden könnte. Die langfristige Abschätzung des Versorgungsanteils wird dadurch erschwert, dass die heutigen neuen Antiepileptika auf ein anderes Markt- und Erstattungs Umfeld treffen als früher und ältere Generika zumeist weitergehende Zulassungen außerhalb der Zielpopulation haben. Es wird auf Basis einer linearen Extrapolation angenommen, dass langfristig eine Abdeckung der Patienten mit Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie von bis zu 15% erreicht werden kann. Somit ergeben sich ausgehend von einer Zielpopulation von 156.360 erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, auf Basis der unten dargestellten Annahmen an die Entwicklung von Versorgungsanteilen, dementsprechende Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten für die GKV für Trobalt®:

- Kurzfristiger Versorgungsanteil: 3 bis 5%
 - Patienten: 4.691 bis 7.818
 - Jahrestherapiekosten für die GKV: 12,4 bis 20,7 Mio. €
- Mittelfristiger Versorgungsanteil: ~10%
 - Patienten: ~15.636
 - Jahrestherapiekosten für die GKV: ~41,4€
- Langfristiger Versorgungsanteil: ~15%
 - Patienten: ~23.454
 - Jahrestherapiekosten für die GKV: ~61,1 Mio. €

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Eine qualitätsgesicherte Anwendung erfolgt in erster Linie gemäß der aktuell zugelassenen Fach- und Gebrauchsinformation, unter Berücksichtigung insbesondere der zugelassenen Indikation und Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Wechsel- und Nebenwirkungen (siehe aktuelle Fach- und Gebrauchsinformation von Trobalt®):

Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik und die Infrastruktur, wie sie in ärztlichen Einrichtungen vorhanden sind. Ebenso sind keine besonderen Anforderungen an Ärzte und Ärztinnen und an das weitere medizinische Personal darüber hinaus notwendig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Was die Behandlungsdauer angeht, so sind keine spezifischen Angaben zur Begrenzung der Behandlungsdauer in Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen worden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen: Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Produktinformationstexten (Fach- und Gebrauchsinformation Trobalt®) in verschiedenen Abschnitten aufgenommen worden, um die verschreibenden Ärzte und die Patienten adäquat hierüber zu informieren.

Informationen zu möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln werden in den aktuellen Produktinformationstexten aufgeführt, besondere Hinweise zu möglichen Interaktionen mit Lebensmitteln gibt es aktuell nicht.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:

Im Rahmen des verabschiedeten EU-Risk-Management-Plans sind die verschreibenden Ärzte zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von GSK auf bestimmte Risiken hinzuweisen. In Deutschland sind die in diesem Indikationsgebiet in Frage kommenden verschreibenden Ärzte entsprechend unmittelbar zur Markteinführung von Trobalt® von GSK im Mai 2011 durch eine Kommunikation in Form eines Informationspakets, bestehend aus einem Anschreiben an die Ärzte, der aktuellen Fachinformation Trobalt® und einem „Arztleitfaden“, der im Vorfeld auf nationaler Ebene mit dem BfArM am 20.04.2011 abgestimmt wurde, auf folgende 4 Punkte hingewiesen worden.

Danach sind folgende Punkte beim Behandlungsbeginn mit Trobalt® zu beachten und sollten mit dem Patienten besprochen werden:

1. Dosierung: Titration und Einhaltung der Dosierungsempfehlungen
2. Harnverhalt
3. QT-Intervall und EKG-Empfehlung bei bestimmten Patienten
4. Psychiatrische Erkrankungen.