

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retigabin (Trobalt®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Epilepsie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 07.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	25
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	58
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	64
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.3.1 Harnentleerungsstörung und Harnverhalt (siehe auch Arztleitfaden) :	65
3.4.3.2 Halluzinationen und psychotische Störungen	66
3.4.3.3 Gewichtszunahme	67
3.4.3.4 QT –Effekte (siehe auch Arztleitfaden)	67
3.4.3.5 Herzrhythmusstörungen	68
3.4.3.6 Verletzungsrisiko in Folge von neuropsychiatrischen Effekten	69

3.4.3.7	Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Fachinformation, Abschnitt 4.7)	69
3.4.3.8	Erhöhte Leberwerte	72
3.4.3.9	Veränderungen im Bereich der Gallenblase	72
3.4.3.10	Neutropenie	72
3.4.3.11	Suizidalität	72
3.4.3.12	Einnahme während Schwangerschaft und Stillzeit	73
3.4.3.13	Anwendung bei älteren Patienten	73
3.4.3.14	Anwendung bei Jugendlichen und Kindern	75
3.4.3.15	Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	75
3.4.3.16	Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	75
3.4.3.17	Mögliche Interaktion mit Levetiracetam	76
3.4.4	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	77
3.4.6	Referenzliste für Abschnitt 3.4	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vergleich der Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid.....	16
Tabelle 3-2: Häufigkeit der Antiepileptika-Komedikation während VRX-RET-E-22-301 (n=305) und VRX-RET-E-22-302 (n=538) -Studien.....	18
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland.....	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	50
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	52

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche zur Epidemiologie der Epilepsie	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAN	American Academy for Neurology
AED	Antiepileptikum (antiepileptic drug)
AES	American Epilepsy Society
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTD	Common Technical Document
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalografie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
ILEA	International League against Epilepsy
IMS	Intercontinental Marketing Services
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Mg	Milligramm
Mg/d	Milligramm pro Tag

MRT	Magnetresonanztomographie
SGB	Sozialgesetzbuch
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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.“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch hinsichtlich der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusammenfassung

GSK sieht Lacosamid (Vimpat®) aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie an:

- 1. Der klinische Einsatz von Retigabin als Zusatztherapie wird in der Therapiesequenz der Behandlung noch nicht anfallsfreier Patienten durch den Arzt (vornehmlich auf Epilepsie spezialisierte Neurologen) nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen ähnlich spät erfolgen wie der von Lacosamid.**
- 2. Die in vergleichenden Analysen verfügbare Evidenz für Retigabin ist in Design, Population und Zeitraum der Studiendurchführung am besten mit derjenigen von Lacosamid vergleichbar.**
- 3. Eine sinnvollere Alternative als zweckmäßige Vergleichstherapie steht aus evidenzbasierten und methodischen Gründen sowie aus dem Praxisalltag nicht zur Verfügung. Relevante evidenzbasierte Leitlinien geben keine explizite Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie. Ältere Generika stellen eine Basistherapie oder Vorbehandlung dar. Neuere Antiepileptika mit Ausnahme von Lacosamid scheidet aus, da diese selten zur Epilepsiebehandlung und in einem Fall primär in anderen Indikationsgebieten eingesetzt werden. Auch sind die zugrunde liegenden Studien hinsichtlich der Patientenpopulation und Vorbehandlung methodisch nicht vergleichbar**
- 4. Lacosamid erfüllt die Kriterien zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkl. der Wirtschaftlichkeitsanforderung: Der G-BA hat bislang zu keinem Antiepileptikum den Nutzen untersucht. Lacosamid hat eine Zulassung im Anwendungsgebiet, gehört zu den zweckmäßigen Therapiealternativen und ist nicht wegen Unwirtschaftlichkeit durch die Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt.**

Dies wird im Folgenden näher ausgeführt.

Derzeit verfügbare Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht

Die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten, die wegen noch nicht zufriedenstellender Anfallssituation für eine Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung in Frage kommt, wird medikamentös behandelt. Die meisten der in Deutschland verfügbaren und gängigen Antiepileptika sind mindestens für das Indikationsgebiet der „Zusatztherapie fokaler bzw. partieller Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie“ zugelassen (z.T. allerdings nicht in diesem Wortlaut bzw. mit einer breiteren Zulassung, so z.B. auch für die Monotherapie, kindliche Epilepsien oder Primär Generalisierte Epilepsien). Dies sind (in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Einführung in Deutschland):

- Phenobarbital (1912, generisch)
- Phenytoin (1938, generisch)
- Primidon (1952, generisch)
- Clobazam (1960, keine Generika verfügbar)
- Carbamazepin (1962, generisch)
- Valproat (1963, generisch)
- Lamotrigin (1993, generisch)
- Gabapentin (1995, generisch)
- Tiagabin (1997)
- Topiramat (1998, generisch)
- Oxcarbazepin (2000, generisch)
- Levetiracetam (2000, generisch)
- Pregabalin (2004)
- Zonisamid (2005)
- Lacosamid (2008)
- Eslicarbazepin (2009)

Andere Substanzen sind entweder nicht für die Zusatztherapie fokaler Anfälle zugelassen, sind Orphan Drugs (z.B. Rufinamid nur für das Lennox-Gastaut-Syndrom) oder werden wegen häufiger schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen nur sehr vereinzelt eingesetzt:

- Kaliumbromid (1857, keine Generika verfügbar)
- Ethosuximid (1951, keine Generika verfügbar)
- Vigabatrin (1991, keine Generika verfügbar)
- Felbamat (1995, keine Generika verfügbar)
- Rufinamid (2007, orphan drug)
- Stiripentol (2008, orphan drug)

Für eine kleine Minderheit der Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien besteht die Option einer kurativen epilepsiechirurgischen Maßnahme (siehe folgenden Abschnitt).

Verfügbare internationale Standards der evidenzbasierten Medizin für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Retigabin (Trobalt®) ist zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen. Obwohl formal die Gabe bereits als erstes oder frühes Zusatztherapeutikum mit der Zulassung vereinbar wäre, wird dies in der Praxis vermutlich nicht erfolgen: Stattdessen wird davon ausgegangen, dass zumindest in den ersten Jahren nach Einführung nur Patienten mit Retigabin als späte Zusatztherapie behandelt werden, die – analog zur Patientenpopulation in den Zulassungsstudien (¹Brodie et al. 2010; ²French et al. 2011; ³Porter et al. 2007) – bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte aufweisen und zahlreiche andere Antiepileptika (zunächst in Monotherapie, später in Kombinationstherapie) ohne nennenswerten Therapieerfolg eingenommen haben. Diese Einschätzung ist in der großen Anzahl verfügbarer und damit bereits bekannter Antiepileptika begründet. Zudem deutet die insgesamt langsame Marktentwicklung der zuletzt in Deutschland eingeführten Antiepileptika auf eine konservative Grundeinstellung der behandelnden Epileptologen hin – so werden momentan weniger als 2,8% der erwachsenen Patienten mit Zusatztherapie der fokalen Epilepsie mit Lacosamid versorgt (eigene Berechnungen auf Basis IMS-Daten (⁴GlaxoSmithKline 2011)). Alle Verschreibungen noch nicht generisch verfügbarer Antiepileptika decken nur 4,2% der Verschreibungen im gesamten Epilepsiemarkt ab (eigene Berechnungen auf Basis IMS-Daten) (⁵GlaxoSmithKline 2011)

Weder für die Patientengruppe mit einer Zusatztherapie bei fokalen Anfällen noch für Patienten mit langjähriger Krankengeschichte und anamnestisch zahlreichen verschiedenen Zusatztherapien existieren jedoch Standards der evidenzbasierten Medizin.

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über relevante Leitlinien im In- und Ausland gegeben:

Deutschland:

Eine Suche von Leitlinien bei der AWMF und der DGN mit den Suchbegriffen „Epilepsie“, „epileptisch“, „Anfälle“ und „epilepticus“ identifizierte 5 Leitlinien primär zur Epilepsie; Leitlinien zu anderen Erkrankungsbildern wurden nicht berücksichtigt:

- **Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter**

Registrierungsnummer: 030-041, Entwicklungsstufe: S1

Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

- **Status epilepticus im Erwachsenenalter**
Registrierungsnummer: 030-079, Entwicklungsstufe: S1
Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- **Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)**
Registrierungsnummer: 022-022, Entwicklungsstufe: S3
Federführende Fachgesellschaft(en): Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- **Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter**
Registrierungsnummer: 022-007, Entwicklungsstufe: S2
Federführende Fachgesellschaft(en): Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- **Epilepsiechirurgische Behandlung bei Kindern und Jugendlichen**
Registrierungsnummer: 022-023, Entwicklungsstufe: S1
Federführende Fachgesellschaft(en): Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Für das Anwendungsgebiet von Trobalt® (erwachsene Patienten) ist lediglich die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem September 2008 relevant: „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (⁶Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Für den Therapiebeginn „*bei fokalen Epilepsien werden Lamotrigin und ggf. auch Levetiracetam als bevorzugte Mittel der ersten Wahl empfohlen (↑↑) (A). Bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien wird weiterhin Valproat als bevorzugtes Mittel der ersten Wahl empfohlen (↑↑) (A).*“

Für die Zusatztherapie werden mangels Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien aktuell keine konkreten und insbesondere keine hierarchischen Empfehlungen gegeben, insbesondere ist für diese Patientenpopulation keine Standard-Antiepileptika-Therapie definiert.

Die Leitlinie verweist dagegen explizit auf die Bedeutung neuer Antiepileptika: „*Neuere, allerdings kleinere Studien deuten die Möglichkeit an, dass auch bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10–20%ige Chance besteht, Anfallsfreiheit zu erreichen* (⁷Callaghan et al. 2007; ⁸Luciano, Shorvon 2007) (↔)(B).“

Wichtige ausländische Leitlinien:

Es wurden hier die international relevanten Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften (EFNS), der weltweiten, internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE), der American Academy for Neurology (AAN) und American Epilepsy Society (AES) gesichtet. Auch diese Leitlinien definieren für die Patientenpopulation mit initialer Zusatztherapie oder später Zusatztherapie, d.h. wenn andere Zusatztherapien ausgeschöpft sind (wie es in den Retigabin-

Zulassungsstudien der Fall war und dessen voraussichtlichem Einsatz in der Praxis entsprechen wird), keine Standard-Antiepileptika-Therapie:

- **ILAE** (International League Against Epilepsy, weltweite Fachgesellschaft): Eine Leitlinie liegt derzeit nur für die initiale Monotherapie vor (⁹Glauser et al. 2006)
- **AAN / AES** (American Academy for Neurology / American Epilepsy Society) (¹⁰French et al. 2004): Zur Antiepileptika-Therapie für die Zusatztherapie fokaler Epilepsien heißt es hier lediglich: *“Results: All of the new AEDs were found to be appropriate for adjunctive treatment of refractory partial seizures in adults ... The choice of AED depends upon seizure and/or syndrome type, patient age, concomitant medications, AED tolerability, safety, and efficacy.”* Ein Standard wird somit nicht definiert.
- **EFNS** (European Federation of Neurological Societies): Es liegen keine Leitlinien zur medikamentösen Epilepsitherapie (Mono- oder Zusatztherapie) vor (¹¹European Federation of Neurological Societies 2011).

Lacosamid (Vimpat®) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach Ansicht von GSK ist - in Abwesenheit von Empfehlungen wesentlicher evidenzbasierter Leitlinien für die Zusatztherapie - Lacosamid (Vimpat®) eine sinnvolle Vergleichstherapie für Retigabin (Trobalt®). Dies ist wie folgt begründet:

- Epileptologen setzen in der initialen Monotherapie grundsätzlich zunächst etablierte Antiepileptika wie z.B. Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin ein, dies gilt auch noch für eine eventuelle zweite Monotherapie und erste Kombinationstherapie wie in der Epilepsie spezialisierte Neurologen bestätigen dürften. Für diese drei ersten Therapieschritte wurde in einer großen prospektiven Studie (¹²Kwan, Brodie 2000) für die Gesamtheit der fokalen und primär generalisierten Epilepsien gezeigt, dass mit der ersten Monotherapie 47% der Patienten, mit der zweiten Monotherapie weitere 14% der Patienten und mit der ersten Zusatztherapie noch weitere 3% der Patienten Anfallsfreiheit erzielten.
Erst bei weiteren Versuchen der Therapieoptimierung noch nicht anfallsfreier Patienten wird in der späteren Zusatztherapie der Einsatz der neuesten Antiepileptika erwogen (in der Studie von (¹²Kwan, Brodie 2000) entsprechend bei 36% der Patienten), so dass die Patientenpopulation im praktischen klinischen Einsatz für Lacosamid und Retigabin in den nächsten Jahren sehr ähnlich sein dürfte, Es ist medizinisch wichtig und unbestritten, diesen bislang therapierefraktären Patienten weitere Behandlungsoptionen und damit die Chance auf Anfallsfreiheit zu eröffnen.
- Die Zulassungsstudien von Lacosamid und Retigabin sind sehr ähnlich bzgl. des Zeitpunktes der Studiendurchführung, der Geographie der Studienzentren und der Patientenpopulation (Alter, Erkrankungsdauer, mediane Anfallsfrequenz, Antiepileptika-Komedikation und frustrane Vorbehandlung mit bereits mehreren medikamentösen

Alternativen). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten in diesen Studien eine vergleichbare Anamnese hinsichtlich Vormedikation und Erkrankungsschwere aufweisen. Da die Studien in Ländern mit hoher medizinischer Versorgungsqualität durchgeführt wurden, ist insbesondere davon auszugehen, dass die Patienten weitgehend mit allen verfügbaren, für sie sinnvollen Antiepileptika vorbehandelt waren (vgl. folgende Tabelle).

Lacosamid (Vimpat®) wurde im Herbst 2008 in Deutschland eingeführt. Die pivotale Phase-II-Studie (¹³Ben-Menachem et al. 2007) wurde zwischen 2002 und 2004 durchgeführt, beide Phase-III-Zulassungsstudien erfolgten zwischen 2004 und 2006 (¹⁴Halász et al. 2009; ¹⁵Chung et al. 2010) und damit fast gleichzeitig mit den pivotalen Retigabin-Studien (Phase II-Studie: 2001-2003 (³Porter et al. 2007) , Phase-III-Studien: 2006-2008 (¹Brodie et al. 2010; ²French et al. 2011).]

- Die Dynamik der Verordnungen seit Einführung in Deutschland im Herbst 2008 weist darauf hin, dass Lacosamid (zumindest unter den Antiepileptika der neuesten Generation) eine wichtige Komponente in der späten Zusatztherapie werden könnte und somit anerkanntermaßen einen geeigneten Komparator für Retigabin darstellt. Laut Arzneiverordnungsreport 2010 (¹⁶Schwabe U. 2010) ist „das 2008 neu eingeführte Lacosamid (Vimpat®) unter den 3000 verordnungshäufigsten Arzneimitteln vertreten“. Gleichwohl ist die Marktentwicklung der zuletzt eingeführten Antiepileptika insgesamt langsam, so dass zunächst für Lacosamid und Retigabin von einem vergleichbaren, nämlich gleichermaßen späten Einsatz bei der kleinen Population der therapieschwierigen Patienten auszugehen ist (s.o.).

Tabelle 3-1: Vergleich der Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid

Phase	Lacosamid			Retigabin		
	Phase II	Phase III	Phase III	Phase II	Phase III	Phase III
Studienname	SP-667	SP-755	SP-754	3065A1-205	VRX-RET-E-22-302	VRX-RET-E-22-301
Durchführung	2002-2004	2004-2006	2004-2006	2001-2003	2006-2008	2006-2008
Studien-Zentren	EU, USA	EU, Australien	USA	EU, US, Australien	EU, US, Südafrika, Israel	USA
Publikation	(¹³ Ben-Menachem et al. 2007)	(¹⁴ Halász et al. 2009)	(¹⁵ Chung et al. 2010)	(³ Porter et al. 2007)	(¹ Brodie et al. 2010)	(² French et al. 2011)
Mittleres Alter (Jahre)*	38,9-41,2	36,9-38,5	36,8-39,1	34,5-38,3	37,5-37,7	36,7-37,7
Mittlere Zeit seit Diagnose (Jahre)*	23,6-25,1	21,1-22,9	23,4-25,4	19,7-21,2	22,5-22,8	23,1-23,7
Mediane Anfallsfrequenz/28d (Baseline)*	11-13	9,9-11,5	11,5-16,5	7,9-10,4	9,2-10,3	11,3-12,4
Antiepileptika-Komedikation (Einschluss-Kriterien)	1-2 AEDs	1-3 AEDs	1-3 AEDs	1-2 AEDs	1-3 AEDs	1-3 AEDs
Antiepileptika-Komedikation (tatsächliche, % Patienten)	2 AEDs: 84%	2 AEDs: 50%, 3 AEDs: 37%	2 AEDs: 55,0% 3 AEDs: 27,1%	2 AEDs: 64,6-72,6%	2 AEDs: 42-55,6%; 3 AEDs: 24,7-30,9%	2 AEDs: 46-52%; 3 AEDs: 28-40%

* Die Spannweiten der Angaben beim „mittleren Alter“, der „mittleren Zeit seit Diagnose“ und der „medianen Anfallsfrequenz/28d“ repräsentieren die Spannweiten der Durchschnittswerte in den einzelnen Studienarmen.

- Bzgl. der bei der Bestimmung der Vergleichstherapie insbesondere zu berücksichtigenden Kriterien ist für Lacosamid festzuhalten:
 1. Es hat eine Zulassung für das Anwendungsgebiet („Vimpat® ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren“).
 2. Es handelt sich nicht um eine nichtmedikamentöse Behandlung.
 3. Der G-BA hat weder Lacosamid noch ein anderes Antiepileptikum hinsichtlich seines patientenrelevanten Nutzens untersucht.
 4. Lacosamid gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Insbesondere liegen mit den Zulassungsstudien von Lacosamid Endpunktstudien vor. Weder nationale noch internationale Richtlinien sprechen gegen den Einsatz von Lacosamid in der Zusatztherapie fokaler Anfälle (siehe auch oben).
 5. Der Einsatz von Lacosamid ist nicht durch die Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt, somit erfüllt Lacosamid die Voraussetzungen für eine bedarfsgerechte und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Da Lacosamid als einzige Arzneimitteltherapie nach evidenzbasierten, methodischen und Praxisaspekten in Frage kommt, ist Lacosamid auch die wirtschaftlichste.

Warum keine Alternative als Vergleichstherapie in Frage kommt, wird im Folgenden erläutert.

Warum sind ältere verfügbare Antiepileptika (Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin etc.) keine sinnvolle Vergleichstherapie?

- Diese zumeist alten Medikamente stellen eine Basistherapie dar, d.h. sie werden für die initiale Monotherapie der fokalen (Lamotrigin, Levetiracetam, Carbamazepin) oder generalisierten (Valproat) Epilepsien empfohlen (⁶Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008), sind dafür explizit zugelassen und werden, da schon lange verfügbar, primär eingesetzt (s.o.).
- Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten in den Phase-III-Zulassungsstudien von Trobalt® (VRX-RET-E-22-301 und VRX-RET-E-22-302) im Laufe ihrer im Durchschnitt über 20jährigen Krankheitsgeschichte alle sinnvoll in Frage kommenden verfügbaren Antiepileptika erhalten hatten und sich darunter kein Therapieerfolg einstellte (hierbei muss beachtet werden, dass aufgrund individueller Erwägungen immer nur ein Teil der verfügbaren Antiepileptika sinnvoll bei einem individuellen Patienten eingesetzt werden kann). Diese Annahme wird durch folgende Daten gestützt:

- In beiden Studien VRX-RET-E-22-301 und VRX-RET-E-22-302 hatten die Patienten alleine in den letzten 3 Jahren vor Studieneinschluss durchschnittlich 2,4 bis 2,6 verschiedene Antiepileptika eingenommen (¹Brodie et al. 2010; ²French et al. 2011) .
- In zwei der Lacosamid-Zulassungsstudien (¹⁴Halász et al. 2009; ¹⁵Chung et al. 2010) ist aufgeführt, dass 82,1% bzw. 69% der Patienten bislang 4 oder mehr Antiepileptika und dass 48,3% bzw. 37% der Patienten 7 oder mehr Antiepileptika eingenommen haben.
- Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nahmen in den beiden Phase-III-Studien zu Retigabin (VRX-RET-E-22-301 und VRX-RET-E-22-302) viele Studienpatienten generisch verfügbare Antiepileptika ein. In der folgenden Tabelle 3-2 sind die Häufigkeiten der zum Zeitpunkt dieser Studien eingenommenen Komedikationen mit den wichtigsten inzwischen generisch verfügbaren Antiepileptika aufgeführt. Diese Medikamente scheiden somit aus methodischen Gründen als Vergleichstherapie aus, da sie vielfach Bestandteil der zugrunde liegenden Basistherapie sind.
- Da die Patienten schon lange vor Studienbeginn antiepileptisch behandelt worden waren, legt diese Querschnittserhebung nahe, dass ein weiterer großer Anteil von ihnen diese oder andere Antiepileptika bereits zuvor eingenommen hatte (ohne ausreichende Wirksamkeit oder Verträglichkeit), d.h. im Längsschnitt noch höhere Zahlen für diese Medikamente erreicht werden.

Tabelle 3-2: Häufigkeit der Antiepileptika-Komedikation während VRX-RET-E-22-301 (n=305) und VRX-RET-E-22-302 (n=538) -Studien

AED	Anzahl der Patienten (n) (VRX-RET-E-22-301 / VRX-RET-E-22-302)	Anzahl der Patienten (%) (VRX-RET-E-22-301 / VRX-RET-E-22-302)
Phenobarbital	33 / 45	11 / 8
Carbamazepin	115 / 257	38 / 48
Valproat	57 / 148	19 / 26
Phenytoin	66 / 39	22 / 7
Lamotrigin	104 / 146	34 / 27
Levetiracetam	63 / 41	21 / 23
Topiramamat	55 / 24	18 / 14

Siehe Tabellen 10-12 in den Clinical Study Reports zu VRX-RET-E-22-301 und VRX-RET-E-22-302 (Modul 5)

- Auch hinsichtlich der Zulassungsstudien zur Zusatztherapie ist keine Vergleichbarkeit der generisch verfügbaren Antiepileptika mit Retigabin (Trobal®) gegeben, da
 - entweder keine formalen placebokontrollierten Zulassungsstudien für die Zusatztherapie der Epilepsie existieren (z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Valproat, Phenytoin; diese wurden bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts im Wesentlichen auf Basis von anekdotischen Berichten/Fallserien und Expertenmeinungen zugelassen). Direkte Vergleichsstudien existieren nur für die Monotherapie zur Erlangung einer Monotherapie-Zulassung der neueren Antiepileptika (z.B. Levetiracetam vs. Carbamazepin (¹⁷Brodie et al. 2007), Lamotrigin vs. Phenytoin (¹⁸Steiner et al. 1999));
 - oder die placebokontrollierten Zulassungsstudien zur Add-on-Therapie in den 1980er Jahren oder frühen 1990er Jahren durchgeführt wurden (Lamotrigin, Gabapentin, Topiramid, Levetiracetam), als die Zahl der als Vormedikation zur Verfügung stehenden Antiepileptika deutlich kleiner war als heute; daher kann als wahrscheinlich gelten, dass die Patienten in den relevanten Zulassungsstudien weniger schwere Epilepsien aufwiesen als diejenigen in den neuesten Lacosamid- und Retigabin-Studien. Somit stellen die Patienten in den Lacosamid- und Retigabin-Studien eine Negativselektion bezüglich des Ansprechens auf die früheren Antiepileptika und damit eine besonders therapieschwierige Population dar.
- Der Wirkmechanismus von Retigabin (ein spezifischer Kalium-Kanal-Öffner) ist singulär. Es gibt kein weiteres Antiepileptikum, welches diesen Mechanismus bedient. Somit ergibt sich auch hieraus kein Ansatz für eine vergleichbare Wirkstoffklasse.
- Der Einsatz von Retigabin ist für die gesamte Bandbreite der Zusatztherapie zwar formal zugelassen, gleichwohl erwartet GSK aus den oben genannten Gründen in der klinischen Praxis den Einsatz zum Zeitpunkt, wenn ein noch nicht anfallsfreier Patient die für ihn sinnvollen generischen Alternativen ausgeschöpft hat und der behandelnde Arzt die Gabe eines jüngeren, noch patentgeschützten Antiepileptikums in Erwägung zieht.

Warum sind neuere Antiepileptika keine sinnvollen Vergleichstherapien?

Pregabalin:

- Pregabalin wird laut Arzneiverordnungsreport 2010 „fast ausschließlich (89%) für die Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt“ (¹⁶Schwabe U. 2010). Die verbleibenden Verordnungen teilen sich die Indikationen „Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter“ sowie „Behandlung generalisierter Angststörungen bei Erwachsenen“ (¹⁹Fachinformation Lyrica (Pregabalin) 2010).

- Es erscheint plausibel, dass der Einsatz von Pregabalin wegen seiner Zulassung für die Behandlung generalisierter Angststörungen (bei fehlender Zulassung für die Monotherapie der Epilepsie) und der hohen Komorbidität von Angststörungen bei Epilepsiepatienten (²⁰Cramer et al. 2005; ²¹Torta, Keller 1999) früh als Therapeutikum in der Zusatztherapie eingesetzt wird – zu einem Zeitpunkt also bzw. in einer Patientenpopulation, wo der Einsatz von Retigabin nicht zu erwarten ist (s.o.).
- Die Einführung von Pregabalin erfolgte 2004 basierend auf Zulassungsstudien, zu deren Durchführungszeitpunkt viele der inzwischen etablierten Antiepileptika, wie z.B. Topiramate (Einführung 1999), Oxcarbazepin (Einführung 2000) oder Levetiracetam (Einführung 2000) noch nicht oder gerade erst verfügbar waren. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Patientenpopulation weniger schwer erkrankt war als in den Lacosamid- und Retigabin-Studien, da die Ausschöpfung nur einer geringeren Zahl von Antiepileptika möglich war.

Tiagabin:

- Tiagabin weist trotz seiner bereits 1997 erfolgten Einführung in Deutschland nur einen sehr geringen Verordnungsanteil in der Indikation „Epilepsie“ auf. Der Arzneiverordnungsreport 2010 führt Tiagabin unter den Antiepileptika nicht auf (¹⁶Schwabe U. 2010). Laut Verordnungszahlen von IMS entfielen 2010 nur 0,04% aller Verschreibungen bei der Diagnose Epilepsie (3.181.045 Verschreibungen) auf Tiagabin (1.177 Verschreibungen) (⁵GlaxoSmithKline 2011).
- Die Fachinformation nennt eine eingeschränkte Indikation, indem es nur für solche Patienten zugelassen ist, die „mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelt sind“ (²²Fachinformation Gabitril (Tiagabin) 2010).
- Die Zulassungsstudien zu Tiagabin sind in der ersten Hälfte der neunziger Jahre erfolgt, so dass viele der inzwischen etablierten Antiepileptika, wie z.B. Lamotrigin (Einführung 1993), Gabapentin (Einführung 1995), Topiramate (Einführung 1999), Oxcarbazepin (Einführung 2000) oder Levetiracetam (Einführung 2000) noch nicht oder gerade erst verfügbar waren. Auch hier ist deshalb davon auszugehen, dass die Patientenpopulation durch die mögliche Ausschöpfung nur einer geringeren Zahl von Antiepileptika als in den Lacosamid- und Retigabin-Studien weniger schwer erkrankt als in diesen war.

Zonisamid:

- Die Einführung von Zonisamid in Europa erfolgte 2005, die Zulassungsstudien erfolgten einige Jahre früher, so dass viele der inzwischen etablierten Antiepileptika, wie z.B. Topiramate (Einführung 1999), Oxcarbazepin (Einführung 2000) oder Levetiracetam (Einführung 2000) noch nicht oder gerade erst verfügbar waren. Auch hier ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation durch die mögliche Ausschöpfung einer

geringeren Zahl von Antiepileptika als in den Lacosamid- und Retigabin-Studien weniger schwer erkrankt als in diesen war.

Eslicarbazepin:

- Eslicarbazepin ist eine von den Standard-Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin abgeleitete Substanz (²³Bialer et al. 2009), deren mögliche Vorteile im Verhältnis zu den Ursprungssubstanzen noch nicht abschließend beurteilt werden können, insbesondere auch, da es erst seit 2009 in Deutschland verfügbar ist.
- Die Substanz ist von der KV Nordrhein 2010 in die Me-too-Liste aufgenommen worden, kann also als gleichwertig mit generischem Carbamazepin angesehen werden (²⁴Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein 2010).

Auch vom Wirkmechanismus her lassen sich alle genannten Antiepileptika nicht mit Retigabin vergleichen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

- Review der nationalen Leitlinien zur Epilepsitherapie: Hierbei wurde für deutsche Leitlinien am 15.9.2011 eine Suche auf dem Portal der AWMF (www.awmf.org) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, www.dgn.org) durchgeführt (²⁵AWMF online 2011; ²⁶Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2011).
- Review der wesentlichen international relevanten Leitlinien zur Epilepsitherapie:
 - Die Website der International League Against Epilepsy (ILAE, www.ilae.org), die derzeit auf ihrer Website nur eine Leitlinie zur Monotherapie aufführt (²⁷International League Against Epilepsy 2011).
 - Die Website der American Academy of Neurology (AAN, www.aan.com), die eine Leitlinie von 2004 zur Behandlung der refraktären Epilepsie aufführt (²⁸American Academy of Neurology 2011).
 - Die Website der American Epilepsy Society (AES, www.aesnet.org), die dieselbe Leitlinie von 2004 wie die AAN zur Behandlung der refraktären Epilepsie aufführt (²⁹American Epilepsy Society 2011).
 - Die Website der European Federation of Neurological Societies (EFNS, www.efns.org), die keine Leitlinie zur Epilepsiebehandlung aufführt (¹¹European Federation of Neurological Societies 2011).

- Beschaffung der Publikationen, die von den oben genannten Fachgesellschaften auf ihrer Website als Leitlinie herausgegeben wurden (⁹Glauser et al. 2006; ¹⁰French et al. 2004; ⁶Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008)
- Nachforschungen von Marktdaten auf Basis von Daten der Marktforschungsinstituts IMS HEALTH.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Brodie, M. J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., Nohria, V., Mansbach, H. 2010, "Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy", *Neurology*, vol. 75, no. 20, pp. 1817-1824.
2. French, J. A., Abou-Khalil, B. W., Leroy, R. F., Yacubian, E. M. T., Shin, P., Hall, S., Mansbach, H., Nohria, V. 2011, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy", *Neurology (prepublished online 30.03.2011)*, vol. 76 Issue 18, pp. 1555-1563.
3. Porter, R. J., Partiot, A., Sachdeo, R., Nohria, V., Alves, W. M. 2007, "Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures", *Neurology*, vol. 68, no. 15, pp. 1197-1204.
4. GlaxoSmithKline 2011, "Berechnung des Versorgungsanteils von Lacosamid in der Zielpopulation"
5. GlaxoSmithKline 2011, "Berechnung des Anteils von Verschreibungen patentgeschützter Antiepileptika"
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008, "Leitlinie der DGN - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter"
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/1108kap_001.pdf (eingesehen am 15-9-2011)
7. Callaghan, B. C., Anand, K., Hesdorffer, D., Hauser, W. A., French, J. A. 2007, "Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy", *Ann Neurol*, vol. 62, no. 4, pp. 382-389.
8. Luciano, A. L., Shorvon, S. D. 2007, "Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy", *Ann Neurol*, vol. 62, no. 4, pp. 375-381.

9. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T. 2006, "ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes", *Epilepsia*, vol. 47, no. 7, pp. 1094-1120.
10. French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., bou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., Theodore, W. H., Bazil, C., Stern, J., Schachter, S. C., Bergen, D., Hirtz, D., Montouris, G. D., Nespeca, M., Gidal, B., Marks, W. J., Jr., Turk, W. R., Fischer, J. H., Bourgeois, B., Wilner, A., Faught, R. E., Jr., Sachdeo, R. C., Beydoun, A., Glauser, T. A. 2004, "Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society", *Neurology*, vol. 62, no. 8, pp. 1261-1273.
11. European Federation of Neurological Societies 2011, "Aufruf der EFNS-Leitlinien" www.efns.org (eingesehen am 15-9-2011)
12. Kwan, P., Brodie, M. J. 2000, "Early identification of refractory epilepsy", *N Engl J Med*, vol. 342, no. 5, pp. 314-319.
13. Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., Abou-Khalil, B., Doty, P., Rudd, G. D. 2007, "Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures", *Epilepsia*, vol. 48, no. 7, pp. 1308-1317.
14. Halász, P., Kälviäinen, R., Mazurkiewicz Beldziska, M., Rosenow, F., Doty, P., Hebert, D., Sullivan, T. 2009, "Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial", *Epilepsia*, vol. 50, pp. 443-453.
15. Chung, S., Sperling, M. R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G. D., Doty, P. 2010, "Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial", *Epilepsia*, vol. 51, pp. 958-967.
16. Schwabe U. 2010, "Antiepileptika," in *Arzneiverordnungs-Report 2010*, 1st edn, U. Schwabe & D. Paffrath, eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 373-388.
17. Brodie, M. J., Perucca, E., Ryvlin, P., Ben-Menachem, E., Meencke, H. J. 2007, "Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy", *Neurology*, vol. 68, no. 6, pp. 402-408.
18. Steiner, T. J., Dellaportas, C. I., Findley, L. J., Gross, M., Gibberd, F. B., Perkin, G. D., Park, D. M., Abbott, R. 1999, "Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin", *Epilepsia*, vol. 40, no. 5, pp. 601-607.
19. Fachinformation Lyrica (Pregabalin) 2010, Pfizer.
20. Cramer, J. A., Brandenburg, N., Xu, X. 2005, "Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy", *Epilepsy Behav.*, vol. 6, no. 4, pp. 563-569.

21. Torta, R., Keller, R. 1999, "Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications", *Epilepsia*, vol. 40 Suppl 10, pp. S2-20.
22. Fachinformation Gabitril (Tiagabin) 2010, Cephalon.
23. Bialer, M., Johannessen, S. I., Levy, R. H., Perucca, E., Tomson, T., White, H. S. 2009, "Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX)", *Epilepsy Res*, vol. 83, no. 1, pp. 1-43.
24. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein 2010, "Patentgeschützte Analogpräparate (Me-too-Liste 2010)"
http://www.kvno.de/downloads/me_too2010.pdf (eingesehen am 1-2-2011)
25. AWMF online 2011, "Aufruf der AWMF-Leitlinien"
www.awmf.org (eingesehen am 15-9-2011)
26. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2011, "Aufruf der DGN-Leitlinie"
www.dgn.org (eingesehen am 15-9-2011)
27. International League Against Epilepsy 2011, "Aufruf der ILAE-Leitlinien"
www.ilae.org (eingesehen am 15-9-2011)
28. American Academy of Neurology 2011, "Aufruf der AAN-Leitlinien"
www.aan.com (eingesehen am 15-9-2011)
29. American Epilepsy Society 2011, "Aufruf der AES-leitlinien"
www.aesnet.org (eingesehen am 15-9-2011)

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Einzelne epileptische Anfälle stellen die klinische Manifestation von pathologischen, exzessiven, hypersynchronen und zeitlich begrenzten Entladungen von Gehirnzellen dar. Die klinische Symptomatik hängt dabei von der betroffenen Hirnregion ab und kann sich in sensorischen oder motorischen (häufig), psychischen oder autonomen Störungen (weniger häufig) äußern (siehe weiter unten für eine genauere Beschreibung). Oft kommt es, über die genannten fokalen oder partiellen Symptome hinaus, zu Bewusstseins Einschränkungen bis hin zu generalisierten, d.h. das gesamte Gehirn erfassenden, Krämpfen („Grand mal“) (¹Baumgartner (Hrsg.) 2001).

Unter Epilepsien fasst man dagegen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, die sich durch wiederholte, nicht provozierte epileptische Anfälle auszeichnet. Epilepsie stellt dabei einen Zustand des Gehirns dar, der durch eine andauernde Prädisposition gekennzeichnet ist, epileptische Anfälle zu generieren. Während früher für die Diagnose einer Epilepsie mindestens 2 unprovozierte (d.h. nicht klar durch äußere Umstände ausgelöste) Anfälle gefordert wurden, so kann heute auf Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) bereits bei einem unprovokierten Anfall und zusätzlich einem entsprechenden auffälligen EEG-Befund (z. B. 3/s Spike-Waves) oder MRT-Befund (z. B. Ammonshornsklerose) eine erniedrigte Schwelle für epileptische Anfälle als wahrscheinlich angenommen und somit die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden (²Fisher et al. 2005; ³Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Die ILAE hat 2010 eine neue Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien vorgeschlagen, die in der Begrifflichkeit leichte Veränderungen gegenüber den früheren Versionen von 1985 und 1989 erbrachte (⁴Berg et al. 2010). Insgesamt wird jedoch die grundsätzliche Unterscheidung von **fokalen** (d.h. von einem Herd ausgehenden) und **generalisierten** (d.h. das gesamte Gehirn erfassenden) Anfällen in der klinischen Praxis beibehalten, die auch der Patientenselektion in den Zulassungsstudien zu Retigabin und der Zulassung von Trobalt® durch die europäischen und deutschen Zulassungsbehörden zugrundelag.

Einteilung von einzelnen epileptischen Anfallsarten

Fokale (partielle) Anfälle (57% aller Epilepsien) gehen von einer Region des Gehirns (z.B. einer Neuronengruppe in einer Großhirnhemisphäre) aus und führen oftmals zu charakteristischen Symptomen, die meist Rückschlüsse auf den Ursprungsort des Anfalles zulassen. Bei einfach-fokalen Anfällen mit einem eng umgrenzten epileptischen Herd ist das Bewusstsein erhalten, bei komplex-fokalen Anfällen mit bereits stattgefundenener örtlicher Ausbreitung ist das Bewusstsein gestört. Fokale Anfälle können sich auch auf beide Gehirnhälften ausbreiten (sekundäre Generalisierung).

Demgegenüber entsteht bei primär generalisierten Anfällen (39% aller Epilepsien) die Erregung gleichzeitig in beiden Gehirnhälften. Dabei kann die klinische Erscheinungsform sehr unterschiedlich sein (z.B. Absencen, Myoklonien, atonische Anfälle etc.) (¹Baumgartner (Hrsg.) 2001; ⁴Berg et al. 2010; ⁵Hauser et al. 1993).

Die verbleibende Kategorie „Unbekannt“ zeigt an, dass eine Einordnung der Anfallsart bei einer Minderheit von Patienten zumindest anfangs unmöglich sein kann.

Für das vorliegende Dokument ist – entsprechend der Zulassung von Trobalt® - allein die Therapie der fokalen Anfälle mit/ohne sekundäre Generalisierung relevant, weshalb auf die primär generalisierten Anfälle nicht weiter eingegangen wird.

Einteilung von Epilepsien

Aus den o.g. Gründen wird hier die klassische Einteilung in „fokale“ und „generalisierte“ Epilepsien beibehalten. Patienten mit ausschließlich fokalen Anfällen leiden meist sowohl an einfach-fokalen wie auch komplex-fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen. Die Epilepsie eines Patienten kann seltener aber auch nebeneinander fokale und primär-generalisierte Anfallsarten umfassen, vor allem im für Trobalt® nicht zugelassenen Kindes- oder Adoleszentenalter.

Ätiologie fokaler Epilepsien

Die Terminologie der ILAE (⁴Berg et al. 2010) unterscheidet bei der Ätiologie zwischen

- Genetisch bedingt: Die Zahl der in dieser Gruppe subsummierten Epilepsien nimmt in den letzten Jahren mit zunehmendem Erkenntnisgewinn zu.
- Strukturell-metabolisch bedingt (bislang als „symptomatisch“ bezeichnet): Hierzu gehören strukturelle Läsionen, welche erworbene Erkrankungen wie z.B. Schlaganfälle,

Traumen, Infektionen oder auch zugrundeliegende Erkrankungen wie die Tuberoöse Sklerose, Hirntumore oder Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung darstellen.

- Unbekannt (bislang als „kryptogen“ bezeichnet): Dies bedeutet, dass die zugrundeliegende Ursache bislang nicht aufgeklärt werden konnte. Der Anteil dieser Epilepsien nimmt mit zunehmenden Erkenntnissen zur Genetik sowie mit verbesserten bildgebenden Verfahren, die auch kleinste pathoanatomische Veränderungen detektieren können, stetig ab.

Der Anteil der strukturell-metabolischen Epilepsien, d.h. derjenigen mit gesicherter zugrunde liegender Ursache, lag in der letzten großen epidemiologischen Erhebung in den USA 1993 bei 34,5% (⁵Hauser et al. 1993). Diese Ursachen setzten sich zusammen aus:

- Vaskulär 10,9%
- Kongenital 8,0%
- Traumatisch 5,5%
- Neoplastisch 4,1%
- Degenerativ 3,5%
- Infektiös 2,5%

Es ist davon auszugehen, dass diese Verteilung in den Industrieländern etwa gleich ist.

Risikofaktoren fokaler Epilepsien

Etablierte Risikofaktoren für unprovizierte Anfälle und damit für die Entwicklung einer Epilepsie sind neben den o.g. die Alzheimer-Demenz, Fieberkrämpfe, infantile Zerebralparese und mentale Retardierung. Jeder dieser Faktoren erhöht das Risiko für unprovizierte Anfälle um mindestens das 10fache. Beispielsweise beträgt das Risiko für unprovizierte Anfälle nach einem klinisch bestätigten Schlaganfall 2,7-35% (⁶Engel, Pedley (Hrsg.) 2008).

Weitere Risikofaktoren sind weniger gut charakterisiert: Alkohol-, Heroin- und Marihuana-Konsum, Aufmerksamkeitsdefizits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), Multiple Sklerose, etc.

Symptomatik und Progression fokaler Anfälle

Einzelne fokale epileptische Anfälle sind meistens selbstlimitierend und können sehr vielgestaltig ablaufen (für eine genauere Darstellung siehe z.B. (¹Baumgartner (Hrsg.) 2001). Sie werden, wie schon erwähnt, in einfach-fokale, komplex-fokale und sekundär generalisierte Formen eingeteilt.

Bei einfach-fokalen Anfällen können je nach betroffener Region des zerebralen Kortex u.a. folgende Symptome (meist halbseitig) auftreten:

- Motorisch: Verkrampfungen, wiederholte Muskelkontraktionen, Lähmungen
- Sensibel: Taubheitsgefühle, Parästhesien
- Autonom: z.B. Piloarreaktion, Schwitzen, Rötung
- Psychisch: z.B. Angstzustände, depressive Verstimmung

Bei komplex-fokalen Anfällen steht eine Bewusstseinsstörung im Vordergrund: der Patient ist nicht ansprechbar und weist nach dem Anfall eine anterograde Amnesie ab Anfallsbeginn auf. Diese Anfälle sind meist von oralen Automatismen (wie Schmatzen, Lecken, etc.) oder stereotypen Abläufen (z.B. im Kreis Laufen) begleitet. Die Dauer des Anfalls beträgt in der Regel wenige Minuten.

Wenn sich die den einfach-fokalen oder komplex-fokalen Anfällen zugrundeliegende Erregung ausbreitet, kann es zu einer sekundären Generalisierung und damit Beteiligung beider Hemisphären kommen. Dies entspricht dem Vollbild des sogenannten „Generalisierten Tonisch-Klonischen Anfalles“ („Grand mal“), der in der Regel mit einem Initialschrei, Hinstürzen, Bewusstlosigkeit, erst tonischen, dann klonischen Entäußerungen der Extremitäten (Arme gebeugt, Beine gestreckt), Zungenbiss, schwerer Atmung oder vorübergehendem Atemstillstand, Schaum vor dem Mund und Einnässen/Einkoten verläuft (nicht alle Symptome sind obligatorisch). Pathognomonisch ist eine postiktale Phase mit verzögerter Reorientierung, die mindestens 30 Minuten bis hin zu mehreren Tagen dauern kann. Bei fokaler Genese des Anfalles können länger andauernde Sprachstörungen oder Lähmungen (sog. Todd'sche Parese) Hinweise auf die Lokalisation des Herdes geben. Diese postiktale Phase unterscheidet das epileptische Geschehen von allen anderen anfallsartigen Erscheinungen, wie z.B. Synkopen.

Zwischen den Anfällen (interiktal) sind die Symptome des Patienten bei strukturell-metabolischen Epilepsien u.U. durch eine vorhandene Grunderkrankung geprägt (z.B. infantile Zerebralparese, Hirninfarkt).

Natürlicher Verlauf / Progression

Grundsätzlich sind die meisten Epilepsien keine progredienten Erkrankungen, auch wenn die Anfallscharakteristik und -aktivität über den Krankheitsverlauf gewissen Schwankungen unterliegen kann („dynamischer Prozess“) (⁷Kwan et al. 2010). Über die Gesamtheit der Epilepsien hinweg wurde im Langzeitverlauf gezeigt, dass bei mehr als zwei Drittel der Patienten eine Remission eintritt (⁸Annegers et al. 1979; ⁹Goodridge, Shorvon 1983; ¹⁰Goodridge, Shorvon 1983). Für Patienten, die eine Zusatztherapie wegen mangelnden Therapieerfolgs einer Monotherapie benötigen, ist nach klinischer Erfahrung allerdings eine Remission (d.h. Anfallsfreiheit auch ohne Medikamente) unwahrscheinlich, so dass sie in der Regel lebenslang auf die Einnahme von Antiepileptika angewiesen sind.

Ausnahmen, die remittieren können, bilden einige wenige schwerwiegende, gemischt fokal-generalisierte Syndrome des Kindes- und Jugendalters sowie von Erwachsenen, wofür Trobalt® nicht zugelassen ist.

Wichtige Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten sind Depression und Angsterkrankungen. Es ist nicht abschließend geklärt, inwiefern diese reaktiver Natur sind oder direkt mit der Pathophysiologie der Epilepsien verbunden sind (¹Baumgartner (Hrsg.) 2001; ³Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Behandlungsoptionen fokaler Epilepsien

Prinzipielle Behandlungsformen

Grundsätzlich ist das Ziel der Epilepsitherapie die Anfallsfreiheit. Falls nicht erreichbar, stellt auch die Reduktion von Anfallshäufigkeit oder –schwere einen angestrebten Behandlungserfolg dar. Ferner werden die Vermeidung von Nebenwirkungen, die Prävention und Behandlung von im Rahmen der Epilepsieerkrankung auftretenden neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Störungen, die Vermeidung von negativen sozialen Folgen und die Prävention der erhöhten Mortalität angestrebt (¹Baumgartner (Hrsg.) 2001).

„Nach dem ersten Anfall kann, nach mehreren Anfällen sollte eine Therapie der Epilepsie begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss“ (³Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Die Therapie der Epilepsien ruht im Wesentlichen auf den Säulen

- Pharmakologische Therapie. Diese wird grundsätzlich allen Patienten angeboten. Eine Übersicht der verfügbaren Medikamente findet sich in 3.1.
- Operative Verfahren. Diese werden bei einem kleinen Teil der Patienten angewendet, die trotz vielfältiger, gestufter medikamentöser Therapie weiter unter Anfällen leiden.
- Alternative Verfahren. Hier ist nur die sogenannte „ketogene Diät“ als wirksam erwiesen und wird fast ausschließlich bei kindlichen Epilepsien eingesetzt; für z.B. Biofeedback und Akupunktur fehlen Beweise der Wirksamkeit aus kontrollierten Studien (³Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).
- Beratung (Vermeidung von Anfallsauslösern, Fahrtauglichkeit, Familienplanung, etc.).

Charakterisierung der Patientengruppe, für die die Behandlung mit Retigabin gemäß Zulassung infrage kommt

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 vermutlich 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 der letzten medikamentösen Optionen bei solch langjährig erkrankten Patienten eingesetzt werden (zur weiteren Begründung für diese Einschätzung siehe Abschnitt 3.1).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine prospektive Studie (¹¹Kwan, Brodie 2000) untersuchte Therapie-Outcomes an 470 bis dahin unbehandelten Patienten mit fokalen und generalisierten Epilepsien. 47% dieser Patienten wurden mit dem ersten als Monotherapie verabreichten Antiepileptikum anfallsfrei (für mindestens ein Jahr), weitere 14% mit dem zweiten oder dritten als Monotherapie und noch 3% mit dem ersten als Zusatztherapie gegebenen Antiepileptikum. Weitere Therapieversuche mit Zusatztherapien führten in dieser Studie nicht mehr zur Anfallsfreiheit. Somit verblieb etwa ein Drittel der Patienten in dieser Studie, die durch die damals verfügbaren Antiepileptika nicht anfallsfrei wurden. Andere Studien bestätigen diese Zahlen (¹²Mohanraj, Brodie 2006; ¹³Hitiris et al. 2007).

Somit besteht ein unbestrittener therapeutischer Bedarf für das Drittel aller Epilepsiepatienten, das durch die bisher verfügbaren Antiepileptika nicht anfallsfrei wird. Es liegt auf der Hand, dass nur ein sehr kleiner Teil dieser therapieresistenten Population aus medizinischen und logistischen Gründen einer operativen, risikoreichen Intervention zugeführt werden kann.

Kleinere Studien haben für diese Patientengruppe (d.h. das Drittel nicht anfallsfreier Patienten) in den letzten Jahren gezeigt, dass fortgesetzte Bemühungen um eine Optimierung der antiepileptischen Therapie mit verschiedenen konsekutiven medikamentösen Ansätzen doch noch bei einem nicht unerheblichen Anteil zu Anfallsfreiheit (14% bzw. 28% der bislang als therapieresistent geltenden Patienten) (¹⁴Callaghan et al. 2007; ¹⁵Luciano, Shorvon 2007) oder zumindest zu einer verbesserten Anfallssituation (mindestens 50%ige Anfallsreduktion: 21%) (¹⁵Luciano, Shorvon 2007) führen können.

Jede neue medikamentöse Option kann somit dazu beizutragen, die Anfallssituation bei noch unbefriedigend eingestellten, bislang als pharmakoresistent geltenden Patienten zu verbessern. Genau in dieser hoch-resistenten Gruppe von Epilepsiepatienten erzielte Trobalt® in den Zulassungsstudien der Phase III 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 Anfallsfreiheit von bis zu 7,6% der Patienten (¹⁶Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ¹⁷French et al. 2011).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz schwanken z.T. erheblich zwischen einzelnen Studien in Europa. Dies hat mit dem Zeitpunkt der Studiendurchführung, den Details der Prävalenzdefinitionen und anderen Studienspezifika zu tun; die Stichprobenumfänge der Studien sind oft klein und die Repräsentativität bleibt unklar. Wiederholte Erhebungen in den gleichen Ländern oder Regionen sind die Ausnahme, so dass zeitliche Trends kaum abzuleiten sind. Valide Daten spezifisch aus und für Deutschland sind selten. Aus der Literatur lassen sich jedoch trotz dieser Einschränkungen folgende epidemiologische Kenngrößen ableiten. Die Auswahl der zitierten Literatur spiegelt hierbei unter Einschränkungen die zuverlässigsten Quellen wider.

Für Industrieländer (einschließlich Deutschland) variiert die Inzidenz pro Jahr für Epilepsie zwischen 40 – 100 pro 100 000 Personen (⁵Hauser et al. 1993; ¹⁸Wallace et al. 1998; ¹⁹Kotsopoulos et al. 2002; ²⁰Forsgren et al. 2005), die Prävalenz zwischen 5 und 10 pro 1000 Personen (²⁰Forsgren et al. 2005; ²¹Sander 2003; ²²Sander, Shorvon 1996; ²³Picot et al. 2008; ²⁴Pfäfflin, May 2000). Studien zur Inzidenz der Epilepsie deuten darauf hin, dass die altersspezifische Inzidenz einer U-förmigen Verteilung folgt mit jeweils höheren Raten während der ersten Lebensjahre und bei den älteren Menschen ab 60 Jahren (²⁰Forsgren et al. 2005). Die Prävalenz wird für die Altersgruppe der über 60-Jährigen etwas höher geschätzt als für jüngere Altersgruppen (²⁰Forsgren et al. 2005) Studien zur Untersuchung verschiedener Anfallsformen der Epilepsie zeigen, dass Patienten mit fokalen Anfällen mit ca. 60% den größeren Teil der Epilepsiepatienten bilden (²⁰Forsgren et al. 2005; ²³Picot et al. 2008). Es liegen Zahlen vor, die zeigen, dass ungefähr die Hälfte (ca. 53%) der Epilepsiepatienten durch ihr erstes verordnetes Antiepileptikum nicht anfallsfrei wird (¹¹Kwan, Brodie 2000). Etwa ein Drittel der Patienten mit fokaler Epilepsie gilt als refraktär bzw. „pharmakoresistent“, da diese Patienten trotz vorbestehender medikamentöser Therapie (mindestens zwei Antiepileptika) nicht anfallsfrei werden (¹¹Kwan, Brodie 2000; ¹⁵Luciano, Shorvon 2007; ²⁵Beleza 2009).

Es gibt Berichte über eine höhere Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen (²⁶Jallon 2002), jedoch sind diese nicht statistisch abgesichert und sollen für die Betrachtung hier deshalb nicht weiter in Betracht gezogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt die absoluten Zahlen, die sich für Deutschland ergeben, wenn man obige Annahmen auf die Gesamtbevölkerung anwendet. Demnach liegt die geschätzte Anzahl erwachsener Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie in Deutschland bei 108 173 Personen (im Folgenden auch als „Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ bezeichnet).

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland (Jahresdurchschnitt 2008)	82 119 800	(²⁷ Statistisches Bundesamt 2010)
Erwachsene \geq 18 Jahre	68 291 300	(²⁷ Statistisches Bundesamt 2010)
davon Epilepsiepatienten (ca. 0,8% bei Erwachsenen)	546 330	(²⁰ Forsgren et al. 2005; ²¹ Sander 2003; ²² Sander, Shorvon 1996; ²³ Picot et al. 2008; ²⁴ Pfäfflin, May 2000)
davon Patienten mit fokaler Epilepsie (ca. 60%)	327 798	(²⁰ Forsgren et al. 2005; ²³ Picot et al. 2008)
davon Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind (entspricht „Zielpopulation“ der Patienten mit Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber) (ca. 53% der Patienten mit fokaler Epilepsie)	173 733	(¹¹ Kwan, Brodie 2000)
Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär* sind (entspricht „Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“) (ca. 33% der Patienten mit fokaler Epilepsie)	108 173	(¹¹ Kwan, Brodie 2000; ¹⁵ Luciano, Shorvon 2007; ²⁵ Beleza 2009)

* Refraktäre Patienten sind definiert als Patienten, die trotz vorbestehender medikamentöser Therapie (mindestens zwei Antiepileptika) nicht anfallsfrei werden (¹¹Kwan, Brodie 2000; ⁷Kwan et al. 2010)

Bei der Angabe zur Prävalenz haben wir uns für eine Annahme eher am oberen Ende des für Deutschland annehmbaren Bereichs entschieden, um damit dem Alter der relevanten Studien im Zusammenhang mit einem möglichen geringfügigen positiven Zeittrend in einem konservativen Sinne gerecht zu werden (konservativ aus der Sicht der Auswirkungen auf die GKV).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie schon angedeutet, ist es besonders schwierig, valide Aussagen zu eventuellen zeitlichen Trends von Inzidenz und/oder Prävalenz zu treffen. Es gibt Hinweise für einen leichten Anstieg der Prävalenz in den Industrieländern, die aber stärker auf Diagnosestellung und Gesundheitsversorgung zurückgeführt werden als auf demographische Verschiebungen. Hierfür scheint in den Industrieländern ab der Mitte der 1990-er Jahre eher Stabilität zu herrschen. Diese lässt sich weitgehend durch die fallende Inzidenz der Epilepsien unter Kindern und Jugendlichen und dem demographischen Wandel sowie einer höheren Lebenserwartung, auch von Epilepsiepatienten, erklären (²⁶Jallon 2002; ²⁸Sander et al. 1993; ²⁹De La Court et al. 1996).

Zusammenfassend sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie in Deutschland zu erwarten. Daher gehen wir davon aus, dass die Zahl der Epilepsiepatienten bzw. der Erwachsenen mit refraktärer fokaler Epilepsie in den nächsten 5 Jahren stabil bleibt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Retigabin (Trobalt®)	156 360

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

In Deutschland sind ca. 90% aller Personen gesetzlich krankenversichert (²⁷Statistisches Bundesamt 2010). Berechnet man diesen Anteil an den 173 733 Epilepsiepatienten, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, führt dies zu der geschätzten Anzahl von 156 360 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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. Dies ist eine Teilgruppe der Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind, deren Größe auf Basis epidemiologischer Daten nicht zu bestimmen ist.

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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Retigabin (Trobalt®)	Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	„nicht quantifizierbar“	97 356*

* entspricht 90% der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Tabelle 3-3.

Begründen Sie die Angaben in

Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

Retigabin ist zugelassen für die „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie“. In der klinischen Praxis wird Retigabin erst relativ spät in der Abfolge möglicher Antiepileptika als Zusatztherapie zu einer bestehenden Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen (siehe Modul 3.1). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ist daher für die Patientengruppe mit Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie, bei denen medikamentöse Alternativen weitgehend ausgeschöpft sind, vorhanden (vgl. Modul 4).

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

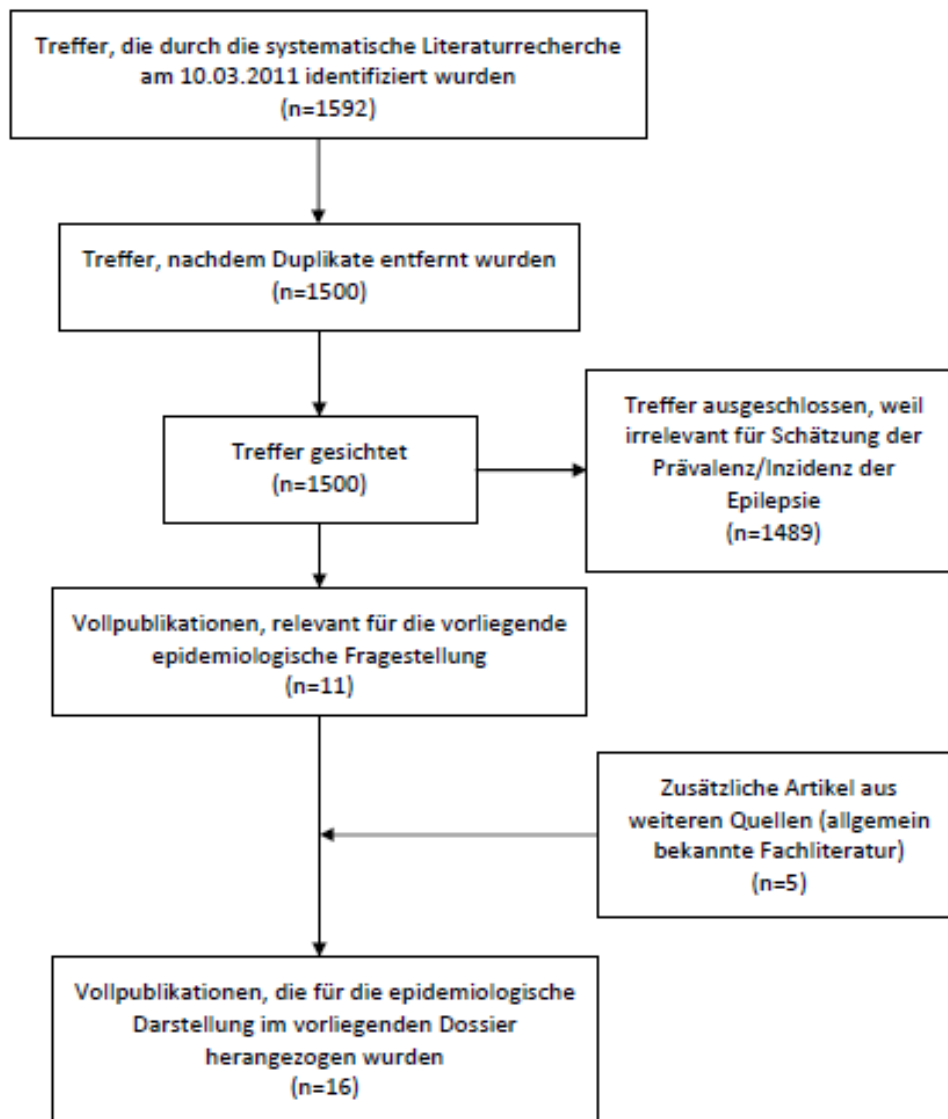
Für die beiden Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden die Informationen nach Durchsicht von Standardlehrbüchern und eine systematische Recherche mittels PubMed zu einzelnen Themen wie „Komorbidität Angststörungen bei Epilepsiepatienten“ angestellt.

Für die Darstellung der Epidemiologie in Abschnitt 3.2.3 wurde eine systematische Literaturrecherche (Stichtag 10.03.2011) in den Datenbanken Medline und Embase (jeweils ab 1990) beim Host DIMDI über die Suchoberfläche „ClassicSearch“ durchgeführt. Diese Recherche zielte vor allem auf die Schlüsselworte Epidemiologie, Epilepsie, Inzidenz und Prävalenz (bzw. deren englische Begriffe) in englischen und deutschen Artikeln ab.

Im Folgenden ist die ausführliche Suchstrategie mit der jeweiligen Trefferzahl zu finden, sowie ein Flussdiagramm über den Prozess der identifizierten und letztlich ausgewählten Literaturstellen (Abbildung 3-1).

Such-Nr	Suchformulierung	Anzahl Treffer
1	ME90; EM90	25 443 242
2	CT D EPILEPSY?/ET AND QF=EPIDEMIOLOGY	2 586
3	2 AND EPILEP?/TI AND LA=(ENGL;GERM)	1 011
4	check duplicates: unique in s=3	868
5	CT D EPILEPSY?/W=1/QF=EPIDEMIOLOGY	5 032
6	5 AND CT=INCIDENCE AND PREVALENCE?	311
7	6 AND LA=(ENGL;GERM)	260
8	check duplicates: unique in s=7	210
9	CT=EPILEPSY?/EPIDEMIOLOGY?/W1	4 492
10	9 AND CT D ANTICONVULSANTS?	1409
11	10 AND LA=(ENGL;GERM) AND EPILEP?/TI	940
12	check duplicates: unique in s=11	857
13	4 OR 8 OR 12	1 592
14	check duplicates: unique in s=13	1 500

Abbildung 3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche zur Epidemiologie der Epilepsie



3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Baumgartner, C. (Hrsg.) 2001, *Handbuch der Epilepsien*, 1 edn, Springer-Verlag, Wien New York.
2. Fisher, R. S., Boas, W. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. 2005, "Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)", *Epilepsia*, vol. 46, pp. 470-472.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008, "Leitlinie der DGN - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter"
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf (eingesehen am 15-9-2011)
4. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde, B. W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I. E. 2010, "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009", *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 676-685.
5. Hauser, W. A., Annegers, J. F., Kurland, L. T. 1993, "Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984", *Epilepsia*, vol. 34, no. 3, pp. 453-468.
6. Engel, J. Jr., Pedley, A. (Hrsg.) 2008, *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edn, Vol.1, p.57, Lippincott Williams & Wilkins.
7. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen, H. W., Mathern, G., Moshe, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. 2010, "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies", *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1069-1077.
8. Annegers, J. F., Hauser, W. A., Elveback, L. R. 1979, "Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy", *Epilepsia*, vol. 20, no. 6, pp. 729-737.
9. Goodridge, D. M., Shorvon, S. D. 1983, "Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis", *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 287, no. 6393, pp. 645-647.
10. Goodridge, D. M., Shorvon, S. D. 1983, "Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services", *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 287, no. 6393, pp. 641-644.

11. Kwan, P., Brodie, M. J. 2000, "Early identification of refractory epilepsy", *N Engl J Med*, vol. 342, no. 5, pp. 314-319.
12. Mohanraj, R., Brodie, M. J. 2006, "Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules", *Eur J Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 277-282.
13. Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., Brodie, M. J. 2007, "Predictors of pharmaco-resistant epilepsy", *Epilepsy Res*, vol. 75, no. 2-3, pp. 192-196.
14. Callaghan, B. C., Anand, K., Hesdorffer, D., Hauser, W. A., French, J. A. 2007, "Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy", *Ann Neurol*, vol. 62, no. 4, pp. 382-389.
15. Luciano, A. L., Shorvon, S. D. 2007, "Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy", *Ann Neurol*, vol. 62, no. 4, pp. 375-381.
16. Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals. www.fachinfo.de (eingesehen am 15-9-2011)
17. French, J. A., Abou-Khalil, B. W., Leroy, R. F., Yacubian, E. M. T., Shin, P., Hall, S., Mansbach, H., Nohria, V. 2011, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy", *Neurology (prepublished online 30.03.2011)*, vol. 76 Issue 18, pp. 1555-1563.
18. Wallace, H., Shorvon, S., Tallis, R. 1998, "Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy", *Lancet*, vol. 352, no. 9145, pp. 1970-1973.
19. Kotsopoulos, I. A., van, M. T., Kessels, F. G., de Krom, M. C., Knottnerus, J. A. 2002, "Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures", *Epilepsia*, vol. 43, no. 11, pp. 1402-1409.
20. Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., Sillanpaa, M. 2005, "The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review", *Eur J Neurol*, vol. 12, no. 4, pp. 245-253.
21. Sander, J. W. 2003, "The epidemiology of epilepsy revisited", *Curr Opin Neurol*, vol. 16, no. 2, pp. 165-170.
22. Sander, J. W., Shorvon, S. D. 1996, "Epidemiology of the epilepsies", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 61, no. 5, pp. 433-443.
23. Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Daures, J. P., Dujols, P., Crespel, A. 2008, "The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country", *Epilepsia*, vol. 49, no. 7, pp. 1230-1238.
24. Pfäfflin, M., May, T. 2000, "Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? (Prevalence and treatment of patients with epilepsy in Germany)", *Neurologie & Rehabilitation*, vol. 6, no. 2, pp. 77-81.

25. Beleza, P. 2009, "Refractory epilepsy: a clinically oriented review", *Eur Neurol*, vol. 62, no. 2, pp. 65-71.
26. Jallon, P. 2002, "Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology", *Epileptic.Disord.*, vol. 4, no. 1, pp. 1-13.
27. Statistisches Bundesamt 2010, "Statistisches Jahrbuch 2010"
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/B3/Publikation/Jahrbuch/StatistischesJahrbuch,property=file.pdf> (eingesehen am 24-3-2011)
28. Sander, J. W., Cockerell, O. C., Hart, Y. M., Shorvon, S. D. 1993, "Is the incidence of epilepsy falling in the UK?", *Lancet*, vol. 342, no. 8875, p. 874.
29. De La Court, Breteler, M. M., Meinardi, H., Hauser, W. A., Hofman, A. 1996, "Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study", *Epilepsia*, vol. 37, no. 2, pp. 141-147.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Retigabin (Trobalt®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	kontinuierlich	kontinuierlich	365
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Lacosamid (Vimpat®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	kontinuierlich	kontinuierlich	365
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	kontinuierlich	kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß der entsprechenden Fachinformation (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Fachinformation Vimpat (Lacosamid) 2011) eingefügt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Retigabin (Trobalt®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	365
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	365
Lacosamid (Vimpat®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	365
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Retigabin (Trobalt®)	DDD: 0,9g Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD $0,9\text{g} * 365 \text{ (Tage)} = 328,5\text{g}$
Lacosamid (Vimpat®)	DDD: 0,3g Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD $0,3\text{g} * 365 \text{ (Tage)} = 109,5\text{g}$

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 (³Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011) wurden die DDDs für Lacosamid eingetragen. Für Retigabin wurde noch keine amtliche DDD definiert (³Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011). Nach der Methodik der Festlegung für DDDs des WIdO wurde 0,9g als der Mittelwert der minimalen zugelassenen Retigabin-Tagesdosis von 0,6g und der maximalen zugelassenen Tagesdosis von 1,2g in der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen verwendet (⁴Fricke U. et al. 2011).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive (in Klammern: APU = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 16% Herstellerrabatt auf den APU und 2,05 € Apothekenrabatt
Retigabin (Trobalt®)	TROBALT Startpack (50mgx21, 100mgx42)	63,11€ (APU 41,48€)	54,42 €
	TROBALT 50mg x 84 Filmtabletten	52,41 € (APU 33,18€)	45,05 €
	TROBALT 50mg x 168 Filmtabletten	95,16 € (APU 66,36€)	82,49 €
	TROBALT 100mg x 84 Filmtabletten	95,16 € (APU 66,36€)	82,49 €
	TROBALT 100mg x 168 Filmtabletten	180,69 € (APU 132,72€)	157,40 €
	TROBALT 200mg x 84 Filmtabletten	180,69 € (APU 132,72€)	157,40 €
	TROBALT 200mg x 168 Filmtabletten	351,74 € (APU 265,44€)	307,22 €
	TROBALT 300mg x 84 Filmtabletten	236,98 € (APU 176,40€)	206,71 €
	TROBALT 300mg x 168 Filmtabletten	464,34 € (APU 352,80€)	405,84 €
	TROBALT 400mg x 84 Filmtabletten	292,55 € (APU 219,52€)	255,38 €
	TROBALT 400mg x 168 Filmtabletten	575,48 € (APU 439,04€)	503,18 €
Lacosamid (Vimpat®)	VIMPAT 10mg/ml in 20ml Infusionslösung	64,40 € (APU 42,49€)	55,55 €
	VIMPAT 10mg/ml in 20ml Infusionslösung x 5	283,39 € (APU 212,41€)	247,35 €
	VIMPAT 15mg/ml in 200ml Sirup	98,27 € (APU 68,76€)	85,22 €
	VIMPAT 50mg x 14 Filmtablten	31,63 € (APU 16,90€)	26,88 €
	VIMPAT 50mg x 56 Filmtabletten	125,96 € (APU 90,25€)	109,47 €
	VIMPAT 100mg x 14 Filmtabletten	50,56 € (APU 31,75€)	43,43 €
	VIMPAT 100mg x 56 Filmtabletten	163,70 € (APU 119,54€)	142,53 €
	VIMPAT 100mg x168	455,21 € (APU 345,72€)	397,84 €

	Filmtabletten		
	VIMPAT 150mg x 14 Filmtabletten	55,88 € (APU 35,88€)	48,09 €
	VIMPAT 150mg x 56 Filmtabletten	213,56 € (APU 158,22€)	186,19 €
	VIMPAT 150mg x 168 Filmtabletten	603,16 € (APU 460,51€)	527,43 €
	VIMPAT 200mg x 14 Filmtabletten	70,01 € (APU 46,84€)	60,47 €
	VIMPAT 200mg x 56 Filmtabletten	269,40 € (APU 201,55€)	235,10 €
	VIMPAT 200mg x 168 Filmtabletten	748,32 € (APU 573,14€)	654,57 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Vimpat® und Trobalt® wurden jeweils die Apothekenverkaufspreise der Originalanbieter vor Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) entsprechend der LAUER-TAXE (⁵Lauer Taxe 2011; ⁶Lauer Taxe 2011) aufgeführt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden folgendermaßen berechnet: $AVP - (APU * 0,16 + 2,05€)$. Preise von Parallelimporten wurden in dieser Tabelle nicht berücksichtigt, da diese für Trobalt noch nicht vorliegen, aber erwartet werden. Die Preise von Parallelimporteuren zu Vimpat® stellen im Preisvergleich eine Verzerrung dar und sollten somit nicht Teil der Preisfindung sein. Sie können im Anhang (⁵Lauer Taxe 2011; ⁶Lauer Taxe 2011) zur Information eingesehen werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Retigabin (Trobalt®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Darunter: Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind	EKG	1 mal vor Behandlungsbeginn	1. Jahr: 1 mal Folgejahre: -
	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Darunter: Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert	EKG	1 mal vor Behandlungsbeginn und 1 mal bei Erreichen der Erhaltungsdosis	1. Jahr: 2 mal Folgejahre: -
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind. Darunter: Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei	EKG	1 mal vor Behandlungsbeginn	1. Jahr: 1 mal Folgejahre: -

	Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind			
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind. Darunter: Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert	EKG	1 mal vor Behandlungsbeginn und 1 mal bei Erreichen der Erhaltungsdosis	1. Jahr: 2 mal Folgejahre: -
Lacosamid (Vimpat®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	-	-	-
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben wurden der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels entnommen und betreffen nur Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Fachinformation Vimpat (Lacosamid) 2011).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
EKG	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei folgenden Patienten sollte vor Therapiebeginn ein EKG durchgeführt werden: Patienten, bei denen eine gemeinsame Verordnung von Trobalt® mit Arzneimitteln vorliegt, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011). Bei Patienten mit einem

korrigierten QT-Intervall oberhalb der 440 ms als Ausgangswert ist nach der Titrationsphase ein weiteres EKG durchzuführen (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011). Das Elektrokardiogramm (EKG) ist gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Versichertenpauschale bzw. der Grundpauschale enthalten und verursacht dementsprechend keine zusätzlichen GKV-relevanten Kosten (⁷Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011). Belegt wird dies durch das Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen (⁸Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011). Bei den chronisch erkrankten Epilepsiepatienten ist davon auszugehen, dass die Grundpauschale nicht zusätzlich anfällt, da diese Patienten in Dauerbehandlung und regelmäßig zumindest zur Weiterverschreibung der Medikamente einen Arztkontakt haben, der die Grundpauschale auslöst.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Retigabin (Trobalt®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Darunter: Patienten mit fokaler Epilepsie, die nicht die Eigenschaften in den nächsten beiden Zeilen erfüllen	-	0 €	0 €
	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Darunter: Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind	1 EKG	0 €	0 €
	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Darunter: Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert	2 EKG	0 €	0 €
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind. Darunter:	-	0 €	0 €

	Patienten mit fokaler Epilepsie, die nicht die Eigenschaften in den nächsten beiden Zeilen erfüllen			
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind. Darunter: Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind	1 EKG	0 €	0 €
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind. Darunter: Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert	2 EKG	0 €	0 €
Lacosamid (Vimpat®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	-	0 €	0 €
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	-	0 €	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Retigabin (Trobalt®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	Arzneimittelkosten: DDD-Kosten auf Basis der Packung TROBALT 300mg x 168 Filmtabletten, Tagesdosierung 3x300mg : 7,25 €	156.360*7,25 €*365= 413.767.650,00€
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	Jahresarzneimittelkosten: 2.646,25 € Weitere GKV-Leistungen: 0 €	97.356*7,25 €*365= 257.628.315,00 €
Lacosamid (Vimpat®)	Zielpopulation: Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mind. einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	Arzneimittelkosten: DDD-Kosten auf Basis der Packung VIMPAT 150mg x 168 Filmtabletten, Tagesdosierung 2x150mg: 6,28 €	156.360*6,28 €*365= 358.408.392,00 €
	Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	Jahresarzneimittelkosten: 2.292,20 € Weitere GKV-Leistungen: 0 €	97.356*6,28*365= 223.159.423,20 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen mit Zusatznutzen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt würden.			

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten je Patient (Arzneimittelkosten) wurde die für die Therapie geeignetste und wirtschaftlichste Packung gewählt mit der die DDD in der Erhaltungstherapie erreicht werden kann. Die Phase der Aufdosierung sowie der Anpassung der Dosierung wurde ignoriert, da sich die Kosten in diesem Modul auf die DDD beziehen sollen. Ebenso wurde auf eine Darstellung der Kosten der Therapie über die gesamte Spannbreite der zugelassenen Wirkstärken aus diesem Grund verzichtet. Die in Tabelle 3-13

dargestellten Kosten beziehen sich auf die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

Die Tagesdosierung von 900mg Retigabin kann (bei einer dreimaligen Einnahme und gleichmäßiger Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten) durch dreimalige Einnahme von je einer 300mg-Tablette oder dreimalige Einnahme von je drei 100mg-Tabletten erreicht werden. Somit ergeben sich folgende Tagestherapiekosten bei Verwendung der jeweils möglichen Packungen auf Basis der Packungskosten in Tabelle 3-9:

- 100mg x 84 Filmtabletten: 8,84 €
- 100mg x 168 Filmtabletten: 8,43 €
- 300mg x 84 Filmtabletten: 7,38 €
- 300mg x 168 Filmtabletten: 7,25 €

Die wirtschaftlichste Versorgung in der kontinuierlichen Therapie mit Retigabin und einer konstanten Dosierung in Höhe der DDD ergibt sich somit bei Verwendung der Packung mit 168 Tabletten der Wirkstärke 300mg.

Die Tagesdosierung von 300mg Lacosamid kann (bei einer zweimaligen täglichen Einnahme und gleichmäßiger Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten) durch zweimalige Einnahme von je einer 150mg-Tablette oder zweimalige Einnahme von je drei 50mg-Tabletten erreicht werden. Somit ergeben sich folgende Tagestherapiekosten bei Verwendung der jeweils möglichen Packungen auf Basis der Packungskosten in Tabelle 3-9:

- 50mg x 14 Filmtabletten: 11,52 €
- 50mg x 56 Filmtabletten: 11,73 €
- 150mg x 14 Filmtabletten: 6,87 €
- 150mg x 56 Filmtabletten: 6,65 €
- 150mg x 168 Filmtabletten: 6,28 €

Die wirtschaftlichste Versorgung in der kontinuierlichen Therapie mit Vimpat® und einer konstanten Dosierung in Höhe der DDD ergibt sich somit bei Verwendung der Packung mit 168 Tabletten der Wirkstärke 150mg.

Die wirtschaftlichste Versorgung erscheint auch aus Patientensicht vernünftig, da durch Verschreibung der passenden Wirkstärke für die angestrebte Tagesgesamtdosis mit möglichst wenig einzunehmenden Tabletten erreicht wird. Zudem wird für den Patienten die Zahl der notwendigen Arztkontakte zur Wiederverschreibung minimiert, wie auch die Patientenzuzahlung.

Es bleibt anzumerken, dass es sich bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten in der GKV 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. Im folgenden Abschnitt 3.3.6 werden die Jahrestherapiekosten für realitätsnähere Versorgungsanteile dargestellt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Schätzung von zu erwartenden Versorgungsanteilen muss das therapeutische Vorgehen in der Epilepsitherapie und den Einsatz neu zugelassener Medikamente durch in der Epilepsitherapie erfahrene Ärzte berücksichtigen. Wie bereits in den beiden vorherigen Abschnitten dargestellt, werden in der Monotherapie oder der frühen Zusatztherapie zunächst lang etablierte, zumeist schon generisch verfügbare Medikamente eingesetzt. Neu zugelassene Medikamente werden zunächst „last-line“ nach weitgehender Ausschöpfung bisher verfügbarer medikamentöser Optionen bei refraktären Patienten eingesetzt, ihr Einsatzgebiet ist folglich deutlich eingeschränkt. Patienten in Behandlung mit noch patentgeschützten Epilepsie-Arzneimittel zeichnen sich insbesondere durch Nichtansprache auf vorangegangene Therapieoptionen aus. Dies verdeutlichen aktuelle Verordnungsdaten. Derzeit decken die in Abschnitt 3.1 aufgeführten nicht generischen, d.h. patent- oder unterlagengeschützte Medikamente lediglich 4,2% der Verschreibungen im Gesamtepilepsiemarkt ab (eigene Berechnungen auf Basis IMS-Daten) (⁹GlaxoSmithKline 2011).

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 (eigene Berechnungen auf Basis IMS-Daten (¹⁰GlaxoSmithKline 2011)). Berechnet man auf Basis der tatsächlich verordneten Dosen die jährlichen Kosten zu Lasten der GKV, ergeben sich Jahrestherapiekosten von 12,3Mio € im Jahr 2010 (eigene Berechnungen auf Basis IMS-Daten (¹¹GlaxoSmithKline 2011)). Dies entspricht 3,4% der theoretischen Jahrestherapiekosten die in Tabelle 3-13 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. Daten zu Patientenpräferenzen zwischen den beiden Medikamenten liegen, da direkte klinische Vergleichsstudien bislang nicht durchgeführt wurden (siehe Modul 4 für die entsprechenden Übersichten der klinischen Studien), nicht vor. Kurzfristig ist deshalb ein Versorgungsanteil zu erwarten, der mindestens dem von Vimpat® heute entspricht und aufgrund des in Modul 4 beschriebenen Zusatznutzens eventuell leicht überschritten werden könnte. Die langfristige Abschätzung des Versorgungsanteils wird dadurch erschwert, dass die heutigen neuen Antiepileptika auf ein anderes Markt- und Erstattungsumfeld treffen 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:

- 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. €

Generelle Einschränkungen zur Anwendbarkeit gibt es nicht, außer Hypersensitivität gegen den Wirkstoff oder einen Bestandteil der Tabletten.

Wie die klinischen Studien zeigten und in Modul 4 ausführlich dargestellt wird, führte eine Therapie mit Trobalt® unter Höchstdosierung (1200mg/d) zu Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse von 27% (¹²French et al. 2011). Bei niedrigerer Dosierung (600mg/d bzw. 900mg/d) fielen diese mit 17% und 26% entsprechend niedriger aus (¹³Brodie et al. 2010).

Die Raten von Studienabbrüchen aus jedwedem Grund betragen unter Dosierungen von 600 / 900 / 1200mg pro Tag jeweils 25% / 31% / 37% (¹²French et al. 2011; ¹³Brodie et al. 2010).

Es ist davon auszugehen, dass Trobalt® in erster Linie in der ambulanten Versorgung, in der Regel durch Fachärzte der Neurologie, eingesetzt wird. Wenn überhaupt, wird lediglich der Beginn der Einstellung auf Trobalt® stationär durchgeführt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der oben beschriebenen Marktsituation wird erwartet, dass langfristig eine Abdeckung von bis zu 15% der zugelassenen Patientenpopulation (Zielpopulation) erreicht werden kann. Dies würde sich in geschätzten GKV-relevanten Kosten von bis zu 61,1 Mio. € niederschlagen, was 4,4% der derzeitigen jährlichen Krankheitskosten bei Epilepsie von 1,4 Mrd. € (¹⁴Statistisches Bundesamt 2010) entspräche.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Daten zur Patientenpopulation nach Abschnitt 3.2; Behandlungsmodus sowie Inanspruchnahme von notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Fachinformationen Vimpat® und Trobalt®; der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der DDDs berechnet, welche aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2011 entnommen werden können; Kosten der notwendigen GKV Leistungen nach dem EBM, welcher von der KBV veröffentlicht wird; Arzneimittelkosten gemäß Meldung an die Lauer-Taxe; eigene Berechnungen basieren oftmals auf Daten, die aus Aktualitäts- und Vollständigkeitsgründen der IMS Datenbank entnommen wurden; Angaben zu Therapieabbrüchen stammen aus den Zulassungsstudien.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals.
www.fachinfo.de (eingesehen am 15-9-2011)
2. Fachinformation Vimpat (Lacosamid) 2011, UCB Pharma.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011, *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011*.
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf> (eingesehen am 25-3-2011)

4. Fricke U., Günther J., Zawinell A., & Zeidan R. 2011, *Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung*, WiDO, Berlin.
5. Lauer Taxe 2011, *Trobal* Preise Stand 01.09.2011, Lauer-Fischer GmbH. (eingesehen am 6-9-2011)
6. Lauer Taxe 2011, *Vimpat* Preise Stand 01.09.2011, Lauer-Fischer GmbH. (eingesehen am 6-9-2011)
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011 2011, "Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen"
<http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm> (eingesehen am 21-2-2011)
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011, "EBM Anhang 1 - Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen -"
<http://www.kbv.de/ebm2011/html/000/W08000UI1000QG0.html> (eingesehen am 12-10-2011)
9. GlaxoSmithKline 2011, "Berechnung des Anteils von Verschreibungen patentgeschützter Antiepileptika"
10. GlaxoSmithKline 2011, "Berechnung des Versorgungsanteils von Lacosamid in der Zielpopulation"
11. GlaxoSmithKline 2011, "Berechnung der Kosten von Lacosamid in der Zielpopulation"
12. French, J. A., Abou-Khalil, B. W., Leroy, R. F., Yacubian, E. M. T., Shin, P., Hall, S., Mansbach, H., Nohria, V. 2011, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy", *Neurology (prepublished online 30.03.2011)*, vol. 76 Issue 18, pp. 1555-1563.
13. Brodie, M. J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., Nohria, V., Mansbach, H. 2010, "Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy", *Neurology*, vol. 75, no. 20, pp. 1817-1824.
14. Statistisches Bundesamt 2010, "Fachserie 12 Reihe 7.2: Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008"
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.property=file.pdf> (eingesehen am 25-3-2011)

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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® (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011).

Diagnostik, Infrastruktur, Qualifikation des medizinischen Personals

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich anhand der zugelassenen Fach- und Gebrauchsinformation von Trobalt® 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. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Behandlungsdauer

Was die Behandlungsdauer angeht, so sind keine spezifischen Angaben zur Begrenzung der Behandlungsdauer in Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen worden. Es wird bei Behandlungsbeginn/-ende auf eine individuelle Auf- bzw. Rücktitration der jeweiligen Retigabin-Dosis hingewiesen, entsprechend des individuellen Ansprechens des Patienten. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

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. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Weiterhin wurden, entsprechend Zulassungsbedingungen, die in diesem Indikationsgebiet in Frage kommenden verschreibenden Ärzte, die in Abschnitt 3.4.1. aufgeführt sind, von GSK unmittelbar zur Markteinführung durch eine Kommunikation in Form eines Informationspaketes, bestehend aus einem Anschreiben an die Ärzte, der aktuellen Fachinformation Trobalt®, Stand März 2011, und einem „Arztleitfaden“ auf die 4 Punkte hingewiesen, wie sie unter 3.4.2 beschrieben sind. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ³Zulassungsdokumente 2011; ⁴GlaxoSmithKline 2011; ⁵GlaxoSmithKline 2011)

Beigefügt finden sich diese 4 Punkte und wie diese in den Produktinformationstexten adressiert werden: (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ³Zulassungsdokumente 2011; ⁴GlaxoSmithKline 2011; ⁵GlaxoSmithKline 2011)

1.Harnentleerungsstörung und Harnverhalt (siehe auch Arztleitfaden) :

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt® muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Fachinformation, Abschnitt 4.8.:

Nebenwirkungen:

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harnentleerungsverzögerung, Hämaturie, Chromaturie.

Gelegentlich: Harnverhalt, Nierensteine.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt® kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt® auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Probleme beim Wasserlassen

Diese sind bei Personen, die Trobalt® einnehmen, häufig, und können dazu führen, dass Sie gar nicht mehr Wasserlassen können. Ein solcher Effekt ist in den ersten Monaten der Behandlung mit Trobalt® am wahrscheinlichsten. Mögliche Beschwerden sind:

- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*)
- Schwierigkeiten, mit der Blasenentleerung zu beginnen (*Harnentleerungsverzögerung*)
- Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnverhalt*).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen derartige Beschwerden auftreten.

2. Halluzinationen und psychotische Störungen (siehe auch Arztleitfaden)

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Fachinformation, Abschnitt 4.8.:

Nebenwirkungen:

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrheitszustände, Psychotische Störungen, Halluzinationen, Desorientierung, Angst

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt® kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt® auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4, Nebenwirkungen:

Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung

Diese Probleme sind bei Personen, die Trobalt® einnehmen, häufig und treten meist in den ersten Behandlungsmonaten auf. Mögliche Beschwerden sind:

- Verwirrtheit
- Psychotische (wahnhaft) Störungen (schwere psychiatrische Erkrankungen)
- Halluzinationen (das Sehen und Hören von Dingen, die nicht da sind).

Informieren Sie möglichst umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Trobalt® nicht für Sie geeignet ist.

3. QT –Effekte (siehe auch Arztleitfaden)

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt® mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt® ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Herzerkrankungen

Trobalt® kann Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Eine derartige Wirkung ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen
- wenn Sie bereits eine Herzerkrankung haben
- wenn Ihr Kalium-Gehalt (*Hypokaliämie*) oder Magnesium-Gehalt (*Hypomagnesiämie*) im Blut erniedrigt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft oder wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihres Herzschlags (wie zum Beispiel einen zu schnellen oder zu langsamen Herzschlag) bemerken. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Untersuchungen (einschließlich eines Elektrokardiogramms [EKG], ein Test, der die elektrische Aktivität Ihres Herzens aufzeichnet) benötigen, während Sie Trobalt® einnehmen.

4. Dosierung: Titration und Einhaltung der Dosierungsempfehlungen

Als weitere Maßnahmen sind die Optimierung der Compliance durch Dosistitration, die u. a. durch die geforderte Bereitstellung von Startpackungen sicher gestellt wird, sowie der Hinweis auf die Einhaltung der Dosierungsempfehlungen zu sehen (siehe auch Arztleitfaden).

Weitere kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen werden in Fach- und Gebrauchsinformation nicht genannt.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Ebenso finden sich keine Angaben darüber, dass die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Was mögliche Interaktionen angeht, sind folgende Hinweise aus dem **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen** aus der Fachinformation zu beachten: (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Andere Antiepileptika

In vitro-Daten zeigten ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Das Potential für Arzneimittelwechselwirkungen wurde daher auf Grundlage einer gepoolten Analyse von klinischen Studien bewertet. Obwohl diese Daten nicht als so robust betrachtet werden wie eigenständige Wechselwirkungsstudien, unterstützen die Ergebnisse die *in vitro*-Daten.

Auf der Grundlage dieser gepoolten Daten hatte Retigabin keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Tal-Plasmakonzentrationen der folgenden Antiepileptika:

- Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramaten, Valproat, Zonisamid.

Weiterhin hatten die folgenden Antiepileptika auf der Grundlage gepoolter Daten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Retigabin:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten, Valproat.

Diese Analyse zeigte ebenfalls keinen klinisch signifikanten Effekt der Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) auf die Retigabin-Clearance.

Steady-State-Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten in kleineren Phase-II-Studien deuteten jedoch darauf hin, dass:

- Phenytoin die systemische Retigabin-Exposition um 35 % reduzieren kann
- Carbamazepin die systemische Retigabin-Exposition um 33 % reduzieren kann

Wechselwirkung mit Digoxin

Die Daten einer *in vitro*-Studie zeigten, dass der N-Acetyl-Metabolit von Retigabin den P-Glykoprotein-vermittelten Transport von Digoxin konzentrationsabhängig hemmte, was darauf hinweist, dass der N-Acetyl-Metabolit die renale Clearance von Digoxin hemmen

könnte. Die Einnahme von Trobalt® in therapeutischen Dosen kann die Digoxin-Serumkonzentrationen erhöhen.

Wechselwirkungen mit Anästhetika

Trobalt® kann die Dauer einer durch einige Anästhetika induzierten Anästhesie verlängern (so zum Beispiel von Thiopental-Natrium; siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkung mit Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Ethanol (1,0 g/kg) mit Retigabin (200 mg) führte bei gesunden Probanden zu vermehrtem Verschwommensehen. Die Patienten sollten über die möglichen Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgeklärt werden, wenn sie Trobalt® mit Alkohol einnehmen.

Laboruntersuchungen

Es wurde gezeigt, dass Retigabin klinische Laboruntersuchungen auf Bilirubin in Serum und Urin beeinflusst und fälschlicherweise erhöhte Werte liefern kann.

Diese Hinweise sind in der Gebrauchsinformation im **Abschnitt 2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Trobalt® beachten?** wie folgt, aufgeführt: (²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Bei Einnahme von Trobalt® mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Trobalt® kann den Gehalt an Digoxin (wird zur Behandlung von Herzerkrankungen angewendet) in Ihrem Blut erhöhen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Digoxin einnehmen.

Trobalt® kann bestimmte Narkosemittel (zum Beispiel Thiopental-Natrium) beeinflussen. Wenn bei Ihnen eine Operation in Vollnarkose geplant ist:

Setzen Sie den Arzt frühzeitig darüber in Kenntnis, dass Sie Trobalt® einnehmen.

Alkohol und Trobalt®

Wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Trobalt® Alkohol trinken, kann das bei Ihnen zu verschwommenem Sehen führen. Seien Sie besonders vorsichtig, bis Sie wissen, wie sich Trobalt® und Alkohol bei Ihnen auswirken.

Angaben zu möglichen Interaktionen mit Lebensmitteln sind in Fach- und Gebrauchsinformation nicht aufgeführt. Trobalt® kann laut Fachinformation mit und ohne Nahrung eingenommen werden. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind. Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in diesem Indikationsgebiet in Frage kommenden verschreibenden Ärzte sind unmittelbar zur Markteinführung von Trobalt® von GlaxoSmithKline (GSK) durch eine Kommunikation in Form eines Informationspakets, bestehend aus einem Anschreiben an die Ärzte, der aktuellen Fachinformation Trobalt® und einem „Arztleitfaden“ (⁶Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010; ⁷European Medicines Agency 2011; ⁸Zulassungsdokumente 2011; ³Zulassungsdokumente 2011; ⁴GlaxoSmithKline 2011; ⁵GlaxoSmithKline 2011), der im Vorfeld auf nationaler Ebene mit dem BfArM am 20.04.2011 abgestimmt wurde, auf folgende 4 Punkte hingewiesen worden. Diese sind 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 mit EKG-Kontrolle bei bestimmten Patienten (s.o.)
4. Psychiatrische Erkrankungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind. Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (⁹Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010; ¹⁰Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010) sind in den Produktinformationstexten (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011) in verschiedenen Abschnitten aufgenommen worden, um die verschreibenden Ärzte und die Patienten adäquat hierüber zu informieren.

Weiterhin sind die in diesem Indikationsgebiet in Frage kommenden verschreibenden Ärzte, die in Abschnitt 3.4.1. aufgeführt sind, von GSK unmittelbar zur Markteinführung durch eine Kommunikation in Form eines Informationspaketes, bestehend aus einem Anschreiben an die Ärzte, der aktuellen Fachinformation Trobalt® und einem „Arztleitfaden“ auf die 4 Punkte hingewiesen worden, wie sie unter 3.4.2 beschrieben sind (⁶Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010; ⁷European Medicines Agency 2011; ⁸Zulassungsdokumente 2011; ³Zulassungsdokumente 2011; ⁴GlaxoSmithKline 2011; ⁵GlaxoSmithKline 2011)

Beigefügt werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und wie diese in den Produktinformationstexten adressiert werden. (¹Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011; ²Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011)

3.4.3.1 Harnentleerungsstörung und Harnverhalt (siehe auch Arztleitfaden) :

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Harnverhalt

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurde über Fälle von Harnverhalt, Dysurie und Harnentleerungsverzögerung berichtet. Diese traten in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf (siehe Abschnitt 4.8). Trobalt® muss bei Patienten, bei denen das Risiko für einen Harnverhalt besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Fachinformation, Abschnitt 4.8.:

Nebenwirkungen:

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harnentleerungsverzögerung, Hämaturie, Chromaturie

Gelegentlich: Harnverhalt, Nierensteine.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt® kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt® auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Probleme beim Wasserlassen

Diese sind bei Personen, die Trobalt® einnehmen, häufig, und können dazu führen, dass Sie gar nicht mehr Wasserlassen können. Ein solcher Effekt ist in den ersten Monaten der Behandlung mit Trobalt® am wahrscheinlichsten. Mögliche Beschwerden sind:

- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*)
- Schwierigkeiten, mit der Blasenentleerung zu beginnen (*Harnentleerungsverzögerung*)
- Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnverhalt*).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen derartige Beschwerden auftreten.

3.4.3.2 Halluzinationen und psychotische Störungen

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Fachinformation, Abschnitt 4.8.:

Nebenwirkungen:

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrheitszustände, Psychotische Störungen, Halluzinationen, Desorientierung, Angst

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt® kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt® auf bestimmte Symptome

achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4, Nebenwirkungen:

Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung

Diese Probleme sind bei Personen, die Trobalt® einnehmen, häufig und treten meist in den ersten Behandlungsmonaten auf. Mögliche Beschwerden sind:

- Verwirrtheit
- Psychotische (wahnhafte) Störungen (schwere psychiatrische Erkrankungen)
- Halluzinationen (das Sehen und Hören von Dingen, die nicht da sind).

Informieren Sie möglichst umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Trobalt® nicht für Sie geeignet ist.

Weitere Maßnahme: Optimierung der Compliance durch Dosistitration, die durch Bereitstellung von Startpackungen sicher gestellt wird.

3.4.3.3 Gewichtszunahme

Fachinformation, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Appetitzunahme

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4, Nebenwirkungen:

Häufige Nebenwirkungen: Gewichtszunahme; Appetitzunahme.

3.4.3.4 QT –Effekte (siehe auch Arztleitfaden)

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt® mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt® ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Herzerkrankungen

Trobalt® kann Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Eine derartige Wirkung ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen
- wenn Sie bereits eine Herzerkrankung haben
- wenn Ihr Kalium-Gehalt (*Hypokaliämie*) oder Magnesium-Gehalt (*Hypomagnesiämie*) im Blut erniedrigt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft oder wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihres Herzschlags (wie zum Beispiel einen zu schnellen oder zu langsamen Herzschlag) bemerken. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Untersuchungen (einschließlich eines Elektrokardiogramms [EKG], ein Test, der die elektrische Aktivität Ihres Herzens aufzeichnet) benötigen, während Sie Trobalt® einnehmen.

3.4.3.5 Herzrhythmusstörungen

Fachinformation, Abschnitt 4.9.:

Symptome

Es gibt begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Retigabin.

In klinischen Studien wurden Retigabin-Überdosen von mehr als 2.500 mg/Tag berichtet. Symptome der Retigabin-Überdosis waren neben den unter therapeutischen Dosen beobachteten Nebenwirkungen Agitiertheit, aggressives Verhalten und Reizbarkeit. Es wurden keine bleibenden Schäden berichtet.

In einer Studie mit Probanden kam es bei zwei Personen innerhalb von 3 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 900 mg Retigabin zu Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand/Asystolie oder ventrikuläre Tachykardie). Die Herzrhythmusstörungen klangen spontan ab und beide Probanden erholten sich ohne bleibende Schäden.

Behandlung

Im Falle einer Überdosis soll der Patient klinisch angemessene supportive Therapie und elektrokardiographische (EKG) Überwachung erhalten. Die weitere Behandlung sollte, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftnotrufzentrale erfolgen.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Herzerkrankungen

Trobalt® kann Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Eine derartige Wirkung ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen
- wenn Sie bereits eine Herzerkrankung haben
- wenn Ihr Kalium-Gehalt (*Hypokaliämie*) oder Magnesium-Gehalt (*Hypomagnesiämie*) im Blut erniedrigt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft oder wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihres Herzschlags (wie zum Beispiel einen zu schnellen oder zu langsamen Herzschlag) bemerken. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Untersuchungen (einschließlich eines Elektrokardiogramms [EKG], ein Test, der die elektrische Aktivität Ihres Herzens aufzeichnet) benötigen, während Sie Trobalt® einnehmen.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von Trobalt® eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten Trobalt® eingenommen haben, steigt das Risiko für Nebenwirkungen oder die folgenden Beschwerden:

- Erregtheit, Aggressivität oder Reizbarkeit
- Änderung des Herzrhythmus.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, wenn Sie jemals eine größere Menge von Trobalt® eingenommen haben, als Sie sollten. Zeigen Sie, wenn möglich, die Packung vor.

3.4.3.6 Verletzungsrisiko in Folge von neuropsychiatrischen Effekten

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Psychiatrische Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien zu Retigabin wurden Verwirrheitszustände, psychotische Störungen und Halluzinationen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Effekte traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf und führten bei den betroffenen Patienten häufig zu einem Absetzen der Behandlung. Die Patienten sollten über das Risiko für diese möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

3.4.3.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Fachinformation, Abschnitt 4.7)

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Diplopie und Verschwommensehen berichtet, und zwar insbesondere in der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass die Patienten über das

Risiko für derartige Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und nach jedem Aufdosierungsschritt aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind sie darüber aufzuklären, dass sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen sollen, bis sie wissen, welche Auswirkungen Trobalt® auf sie hat.

Da das Ansprechen auf alle Antiepileptika individuell variiert, soll der verordnende Arzt mit dem Patienten explizit über das Thema Epilepsie und Autofahren sprechen.

Fachinformation, Abschnitt 4.8.:

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrheitszustände, Psychotische Störungen, Halluzinationen, Desorientierung, Angst

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Müdigkeit¹

Häufig: Amnesie¹, Aphasie, Koordinationsstörungen¹, Drehschwindel¹, Parästhesien, Tremor¹, Gleichgewichtsstörungen¹, Gedächtnisstörungen¹, Wortfindungs- und Verständnisstörungen, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Gangstörungen¹, Myoklonien.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Achten Sie auf schwerwiegende Symptome

Trobalt® kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel die Unfähigkeit, Wasser zu lassen (*Harnretention*), und eine Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung. Sie müssen während der Einnahme von Trobalt® auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko für Probleme zu verringern. Bitte lesen Sie hierzu den Abschnitt „Achten Sie auf schwerwiegende Symptome“ in Abschnitt 4.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Trobalt® kann bei Ihnen zu Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit und Doppelsehen oder verschwommenem Sehen führen.

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bevor Sie wissen, wie sich Trobalt® bei Ihnen auswirkt.

Sprechen Sie in jedem Fall mit Ihrem Arzt über den Einfluss Ihrer Epilepsie auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

¹ Daten von älteren Patienten weisen darauf hin, dass bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit bestimmte zentralnervöse Ereignisse auftreten können.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4, Nebenwirkungen:

Beeinträchtigung der psychischen (seelischen) Verfassung

Diese Probleme sind bei Personen, die Trobalt® einnehmen, häufig und treten meist in den ersten Behandlungsmonaten auf. Mögliche Beschwerden sind:

- Verwirrtheit
- Psychotische (wahnhaft) Störungen (schwere psychiatrische Erkrankungen)
- Halluzinationen (das Sehen und Hören von Dingen, die nicht da sind).

Informieren Sie möglichst umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Trobalt® nicht für Sie geeignet ist.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Schwindelgefühl
- Schläfrigkeit
- Mangelnde Energie.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Orientierungslosigkeit; Angst
- Gedächtnisstörungen (*Amnesie*)
- Schwierigkeiten mit dem Lesen, Schreiben oder Aussprechen dessen, was Sie sagen möchten, oder Schwierigkeiten mit dem Wortverständnis
- Probleme mit der Aufmerksamkeit
- Störungen der Koordination; Drehschwindel (*Schwindel*); Gleichgewichtsstörungen; Probleme beim Gehen
- Zittern; plötzliches Muskelzucken (*Myoclonus*)
- Kribbeln oder Gefühlslosigkeit in den Händen oder Füßen
- Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

Diese können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Langsame oder verringerte Muskelbewegungen

Weitere Maßnahme: Optimierung der Compliance durch Dosistitration, die durch Bereitstellung von Startpackungen sicher gestellt wird.

3.4.3.8 Erhöhte Leberwerte

Fachinformation, Abschnitt 4.8., Nebenwirkungen:

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Leberwerte

Gebrauchsinformation, Abschnitt 4, Nebenwirkungen:

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

Veränderungen der Leberfunktion, die sich in Blutuntersuchungen äußern.

3.4.3.9 Veränderungen im Bereich der Gallenblase

Keine Risikominimierungsmaßnahmen vorgesehen.

3.4.3.10 Neutropenie

Keine Risikominimierungsmaßnahmen vorgesehen.

3.4.3.11 Suizidalität

Fachinformation, Abschnitt 4.4.:

Suizidrisiko

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für dieses Risiko ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos unter Trobalt® nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen für Suizidgedanken und suizidales Verhalten überwacht und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Gedanken an eine Selbstverletzung oder Selbsttötung

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Trobalt® behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben,

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

3.4.3.12 Einnahme während Schwangerschaft und Stillzeit

Fachinformation, Abschnitt 4.6

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Retigabin bei Schwangeren vor. Die tierexperimentellen Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend, weil die in diesen Studien erreichten Plasmaspiegel niedriger lagen, als die beim Menschen erzielten Spiegel bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3). In einer Entwicklungsstudie an Ratten, deren Muttertiere in der Tragezeit mit Retigabin behandelt wurden, kam es bei den Nachkommen zu einer verzögerten Entwicklung des akustisch ausgelösten Startle-Reflexes (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Trobalt® wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Retigabin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien gingen Retigabin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/zu beenden ist oder die Behandlung mit Trobalt® fortzusetzen/zu beenden ist, sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2:

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Trobalt® während der Schwangerschaft nur einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen rät. Es liegen keine Informationen über die Sicherheit von Trobalt® bei schwangeren Frauen vor. Sie müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um zu vermeiden, dass Sie schwanger werden, während Sie mit Trobalt® behandelt werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sein könnten, oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Beenden Sie die Behandlung nicht, ohne zuvor Rücksprache mit Ihrem Arzt zu halten.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Trobalt® in die Muttermilch übergehen können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Trobalt® stillen möchten. Ihr Arzt wird den Nutzen für Sie gegen eventuelle Risiken für Ihr Kind abwägen, wenn Sie Trobalt® in der Stillzeit einnehmen.

3.4.3.13 Anwendung bei älteren Patienten

Fachinformation, Abschnitt 4.2:

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Bei älteren Patienten wird eine Reduktion der Anfangs- und

Erhaltungsdosis empfohlen. Die Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 150 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis während der Aufdosierungsphase sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche erhöht werden. Dosierungen von über 900 mg/Tag werden nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Fachinformation, Abschnitt 4.4:

QT-Intervall

Eine Studie zur Reizleitung im Herzen an gesunden Probanden zeigte, dass Retigabin bei einer Aufdosierung auf 1.200 mg/Tag einen QT-verlängernden Effekt verursachte. Eine durchschnittliche Erhöhung des individuellen korrigierten QT-Intervalls von bis zu 6,7 ms (obere Grenze des einseitigen 95 % Konfidenzintervalls 12,6 ms) ist innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme beobachtet worden. Bei gemeinsamer Verordnung von Trobalt® mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit bekanntermaßen verlängertem QT-Intervall, dekompensierter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Hypertrophie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie und bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn 65 Jahre und älter sind, ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Trobalt® ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall > 440 ms als Ausgangswert sollte bei Erreichen der Erhaltungsdosis noch ein EKG aufgezeichnet werden.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, Harnverhalt und Vorhofflimmern haben. Trobalt® muss bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden und es wird eine reduzierte Anfangs- und Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Herzerkrankungen

Trobalt® kann Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Eine derartige Wirkung ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen
- wenn Sie bereits eine Herzerkrankung haben
- wenn Ihr Kalium-Gehalt (*Hypokaliämie*) oder Magnesium-Gehalt (*Hypomagnesiämie*) im Blut erniedrigt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft oder wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihres Herzschlags (wie zum Beispiel einen zu schnellen oder zu langsamen Herzschlag) bemerken. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Untersuchungen (einschließlich eines Elektrokardiogramms [EKG], ein Test, der die elektrische Aktivität Ihres Herzens aufzeichnet) benötigen, während Sie Trobalt® einnehmen.

3.4.3.14 Anwendung bei Jugendlichen und Kindern

Fachinformation, Abschnitt 4.2

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retigabin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Trobalt® wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind noch nicht bekannt.

3.4.3.15 Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Fachinformation, Abschnitt 4.2

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 bis 6; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7 ; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt® um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Trobalt® ist erforderlich

Informieren Sie in den folgenden Fällen Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Trobalt® beginnen:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.
- wenn Sie Probleme mit den Nieren oder der Leber haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verordnen.

3.4.3.16 Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Fachinformation, Abschnitt 4.2

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Retigabin und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) wird eine Reduktion der Anfangs- und Erhaltungsdosis von Trobalt® um 50 % empfohlen. Die Gesamttagesdosis beträgt bei Therapiebeginn 150 mg

Trobalt® und es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in der Aufdosierungsphase um 50 mg pro Woche zu erhöhen, bis eine Gesamtdosis von maximal 600 mg/Tag erreicht ist.

Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Retigabin-Clearance wurde nicht ausreichend untersucht.

Gebrauchsinformation, Abschnitt 2

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Trobalt® ist erforderlich

Informieren Sie in den folgenden Fällen Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Trobalt® beginnen:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.
- wenn Sie Probleme mit den Nieren oder der Leber haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verordnen.

3.4.3.17 Mögliche Interaktion mit Levetiracetam

Risikominimierungsmaßnahmen sind hier aktuell nicht vorgesehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen vorhanden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen sind der verabschiedete Risk Management Plan Trobalt®, hier: siehe Auszüge aus den Zulassungsunterlagen, Risk Management Plan (CTD Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan, 4. Risk Minimisation Plan und 5. Summary of the EU Risk Minimisation Plan) bzw. der europäische Bewertungsbericht EPAR vom 20.01.2011, öffentlich zugänglich über die homepage der European Medicines Agency, sowie die zugelassenen Produktinformationen, hier die Fach- und Gebrauchsinformation, Stand der Information: März 2011. Weiterhin ist das endgültig mit dem BfArM am 20.04.2011 abgestimmte Informationspaket aufzuführen, bestehend aus einem Anschreiben an die Ärzte, der aktuellen Fachinformation Trobalt® und einem „Arztleitfaden“:

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Fachinformation Trobalt (Retigabin) 2011, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals.
www.fachinfo.de (eingesehen am 15-9-2011)
2. Gebrauchsinformation Trobalt (Retigabin) 2011, Glaxo Group Limited.
<https://www.gsk-arzneimittel.de/e9/search.xml?action=search&search=trobalt&x=15&y=10> (eingesehen am 7-11-2011)
3. Zulassungsdokumente 2011, "Anhang Art 127a - Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die durch die Mitgliedstaaten umzusetzen sind. (Deutsch)"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001245/WC500104837.pdf (eingesehen am 4-11-2011)
4. GlaxoSmithKline 2011, Anschreiben: Wichtige Informationen zur Markteinführung von Trobalt (Retigabin).
5. GlaxoSmithKline 2011, Arztleitfaden zu Trobalt.
6. Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010, "EU Risk Management Plan - Appendix 8 - Details of proposed educational plan"

7. European Medicines Agency 2011, CHMP assessment report Trobalt, EPAR.
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/001245/WC500104839.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001245/WC500104839.pdf) (eingesehen am 7-11-2011)
8. Zulassungsdokumente 2011, EMA - Summary of opinion1 (initial authorisation) ,
European Medicines Agency.
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion -
_Initial_authorisation/human/001245/WC500101046.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001245/WC500101046.pdf)
9. Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010, "EU Risk Management Plan - Risk
minimisation plan"
10. Zulassungsdokumente Trobalt Modul 1-8-2 2010, "EU Risk Management Plan -
Summary of the EU Risk Management Plan"