

IQWiG-Berichte – Nr. 119

**Retigabin –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A11-28  
Version: 1.0  
Stand: 10.02.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Retigabin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.11.2011

**Interne Auftragsnummer:**

A11-28

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Geert Mayer, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Marco Jost
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Wiebke Sieben
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Retigabin; Epilepsie; Nutzenbewertung

**Keywords:** retigabine; epilepsy; benefit assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Nutzenbewertung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>5</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....</b>	<b>5</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>5</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>6</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	6
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	9
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool .....	10
2.7.2.4 Ergebnisse.....	11
2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	11
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	11
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	11
2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	12
2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	12
2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	12

2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	12
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	12
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>13</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	13
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	13
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>14</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	14
3.2.2	Verbrauch .....	14
3.2.3	Kosten.....	14
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	14
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	15
3.2.6	Versorgungsanteile .....	15
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>16</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>16</b>
<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>17</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>17</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>17</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Bewertung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>17</b>
<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>18</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	18
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EKG	Elektrokardiogramm
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 14.11.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 14.11.2011 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.



- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokumentes. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 14.11.2011 übermittelt.

#### Fragestellung

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu Retigabin mit Lacosamid. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Diese Abweichung ist jedoch nicht ausreichend begründet.

#### Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Retigabin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Retigabin wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Bezüglich der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis:

- Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Retigabin wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Der pU benennt im Dossier folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Lacosamid 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg

Der pU weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat:

- Lamotrigin
- In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die Möglichkeit der Beratung durch den G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht in Anspruch genommen. Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Institutes nicht ausreichend begründet. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertung von Retigabin wurde in der vorliegenden Dossierbewertung die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Für die Feststellung des Studienpools stand lediglich die Studienliste des pU zur Verfügung. Diese enthielt keine relevante Studie. Die weitere Informationsbeschaffung (Suche in Studienregistern, bibliografische Recherche für den indirekten Vergleich von Retigabin und Lacosamid) führte der pU mit Blick auf die aus seiner Sicht relevante Fragestellung durch, ohne die eigentlich relevante Fragestellung (Vergleich von Retigabin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu adressieren.

Insgesamt lag keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vor.

*Weitere Informationen zur Informationsbeschaffung und zum Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2, 4.2.3 und 4.3.2.1.1 des Dossiers sowie in Abschnitt 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Retigabin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen indirekten Vergleich zwischen Retigabin und der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie präsentiert. Der pU leitet hieraus insgesamt einen Zusatznutzen von Retigabin ab.

*Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Retigabin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der gegenüber der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Retigabin feststellt.

*Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Der pU hat in seine Bewertung keine relevante Studie zum Vergleich von Retigabin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Retigabin ist zugelassen zur Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber [3].

Der pU benennt im Dossier Lacosamid in einer Dosierung von 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat:

- Lamotrigin
- Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird

Die Möglichkeit der Beratung durch den G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht in Anspruch genommen.

Der pU legt im Dossier die Gründe für seine Wahl von Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für seine Argumentation betrachtet der pU im Wesentlichen die folgenden 4 Aspekte:

- Zeitpunkt des Einsatzes in der Therapiesequenz
- Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz
- Mangel an sinnvollen Alternativen
- Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### **Zeitpunkt des Einsatzes in der Therapiesequenz**

Der pU legt dar, dass die Behandlung mit Retigabin und Lacosamid in der Therapiesequenz der Behandlung noch nicht anfallsfreier Patienten durch den Arzt erst nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen zu beiden Medikamenten und somit ähnlich spät erfolge. Ältere Antiepileptika, die eine Zulassung im relevanten Anwendungsgebiet haben, werden laut pU in der Therapiesequenz hingegen früher eingesetzt als Retigabin und kommen deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapien nicht infrage.

Bei diesem Argument handelt es sich um eine Vermutung des pU bezüglich des Zeitpunktes des klinischen Einsatzes von Retigabin bzw. Lacosamid. Inwiefern diese Einschätzung auf Retigabin zutrifft, ist unklar. Zwar begründet der pU seine Einschätzung mit den relativ niedrigen Verordnungszahlen neuerer (nicht generischer) Antiepileptika. Daraus kann aber nicht zwangsläufig gefolgert werden, dass dies auch für Retigabin gilt. Der pU selbst schränkt die Aussage dahin gehend ein, dass die Verschreibung von Retigabin ausschließlich als späte Zusatztherapie ggf. nur für die ersten Jahre nach Markteintritt gelte. Davon unabhängig ist das

vermutete Einsatzgebiet eines Arzneimittels kein Kriterium für die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern das zugelassene Anwendungsgebiet laut Fachinformation. Gemäß der Zulassung von Retigabin ist ein früher Einsatz als Zusatztherapie möglich, nämlich immer dann, wenn eine Monotherapie mit einem zugelassenen Antiepileptikum das Auftreten fokaler Krampfanfälle nicht ausreichend verhindert. Dies bestätigt auch der pU.

### **Vergleichbarkeit der verfügbaren Evidenz**

Nach Angaben des pU ist die verfügbare Evidenz für Retigabin in den Punkten Design, Population sowie Ort und Zeitraum der Studiendurchführung am besten mit derjenigen für Lacosamid vergleichbar. Für ältere Antiepileptika sei diese Vergleichbarkeit der Zulassungsstudien nicht gegeben, da entweder keine entsprechenden Studien vorliegen oder die in die Studien eingeschlossenen Patienten eine geringere Zahl an Vorbehandlungen erhalten hatten.

Die Ähnlichkeit der verfügbaren Studien für das zu bewertende Arzneimittel und einen möglichen Komparator stellt ebenfalls kein Kriterium für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß AM-NutzenV dar. Demzufolge ist das Argument des pU an dieser Stelle irrelevant und stellt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. Das gilt auch dann, wenn zu Antiepileptika wie Topiramate oder Lamotrigin im Gegensatz zu Lacosamid keine Studien vorliegen sollten, die einen Vergleich gegenüber Retigabin erlauben. Dass für Retigabin lediglich Studien an Patienten vorliegen, die bereits mit mehreren Therapien vorbehandelt sind, ist auf die Wahl der Einschlusskriterien der beiden vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Zulassungsstudien zurückzuführen, nach denen lediglich refraktäre Patienten mit fokalen Anfällen trotz einer Behandlung mit mindestens 2 zugelassenen Antiepileptika eingeschlossen wurden. Diese Begrenzung auf Patienten mit refraktärer Epilepsie, wie sie in den Zulassungsstudien erfolgte, spiegelt nicht das zugelassene Anwendungsgebiet von Retigabin wider.

### **Mangel an sinnvollen Alternativen**

Ein weiteres Argument des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid ist, dass aus Gründen der evidenzbasierten Medizin und methodischen Gründen sowie aus dem Praxisalltag keine sinnvollere Alternative zur Verfügung stehe.

Dass nur Lacosamid als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verfügung steht, ist anhand der Erklärungen des pU nicht nachvollziehbar. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 2008) [4] wird keine explizite Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie gegeben, was auch vom pU bestätigt wird. Lacosamid selbst ist nicht Teil der Leitlinie (Zulassung erst 2008) und wird dort auch nicht als Medikament zur Anfallskontrolle gelistet. Bei fokaler Epilepsie wird Lamotrigin und ggf. auch Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Empfohlen wird weiterhin, dass statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern, moderne Medikamente ohne Interaktionspotenzial vorgezogen werden. Entsprechend ist es möglich, alle dafür zugelassenen Antiepileptika als Zusatztherapie

auszuwählen und nicht, wie vom pU behauptet, ausschließlich Lacosamid. In der deutschen Leitlinie, wie vom pU zitiert, wird weiterhin aufgeführt: „*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 [5,6] (↔)(B).*“ Diese Ausführungen beziehen sich aber nicht auf Lacosamid, welches – wie bereits oben beschrieben – nicht in der deutschen Leitlinie aufgeführt ist und auch in den beiden zitierten Publikationen von Callaghan (2007) [6] und Luciano (2007) [5] nicht untersucht wurde. Die Argumentation des pU belegt demnach weder die ausschließliche Zweckmäßigkeit von Lacosamid noch stellt sie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

### **Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU führt an, dass Lacosamid die Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfülle: 1. Lacosamid habe eine Zulassung im Anwendungsgebiet; 2. der G-BA habe bislang zu keinem Antiepileptikum den Nutzen untersucht; 3. Lacosamid gehöre zu den zweckmäßigen Therapiealternativen und sei 4. nicht wegen Unwirtschaftlichkeit durch die Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt.

Der pU wendet die Kriterien für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß AM-NutzenV auf Lacosamid an, ohne gleichzeitig die möglichen Alternativen zu berücksichtigen. Diese Vorgehensweise ist aus Sicht des Instituts nicht angemessen. Die einzelnen Kriterien können auch auf andere Behandlungsalternativen zutreffen, was bei der Herangehensweise des pU jedoch nicht zu erkennen ist. Beispielsweise ist es zwar richtig, dass Lacosamid eine Zulassung im Anwendungsgebiet hat. Neben Lacosamid hat aber auch eine Vielzahl anderer Antiepileptika (unter anderem auch Lamotrigin und Topiramate) eine entsprechende Zulassung. Somit ist das Kriterium für diese ebenfalls erfüllt, wie der pU an anderer Stelle auch selbst beschreibt. Die folgenden Kriterien wären demnach auf alle im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel anwendbar. Dies wurde vom pU nicht durchgeführt. Allein daraus, dass die oben genannten Kriterien auf Lacosamid anwendbar sind, ergibt sich weder, dass Lacosamid die ausschließliche zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, noch stellt es die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Darüber hinaus ist die Überprüfung einer Einschränkung wegen Unwirtschaftlichkeit durch die Arzneimittelrichtlinien kein ausreichendes Kriterium für die Erfüllung der Wirtschaftlichkeitsanforderung. Bei der Bestimmung der wirtschaftlichsten Therapie ist gemäß AM-NutzenV vorzugsweise diejenige auszuwählen, für die ein Festbetrag gilt. Für Lamotrigin und Topiramate gelten Festbeträge, während für Lacosamid kein Festbetrag vorliegt.

### **Konsequenzen für die Nutzenbewertung**

Aus Sicht des Instituts ergibt sich aus den vom pU vorgetragenen Argumenten nicht, dass Lacosamid die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für die Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid in der Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA ist kein Bestandteil des Dossiers des pU.

Als Konsequenz ergibt sich, dass das gesamte Modul 4, das auf den in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 formulierten Fragestellungen aufbaut, für die Nutzenbewertung nicht zu verwenden ist.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Der pU hat nicht nach der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert bzw. selektiert und keine Studien mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung aufgenommen. Daher wurde keine weitere Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

Eine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich nicht, da sich die Angaben des pU auf seine Fragestellung beziehen, bei der er von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.



### **Suche nach direkt vergleichenden Studien**

Eine bibliografische Literaturrecherche war nicht gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Retigabin hat der pU die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern durchgeführt und im Dossier vorgelegt. Die Selektionskriterien der Studienregistersuche waren nicht dazu geeignet, relevante Studien zu Retigabin im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, da der pU eine andere Fragestellung untersucht hat. Es wurde daher keine weitere Bewertung der vom pU durchgeführten Informationsbeschaffung zu direkt vergleichenden Studien mit Retigabin vorgenommen.

### **Suche nach Studien für indirekte Vergleiche**

Der pU hatte die Möglichkeit, nach Studien für indirekte Vergleiche zu suchen, wenn keine direkten Vergleichsstudien mit Retigabin vorlagen oder diese keine Aussage über den Zusatznutzen von Retigabin zuließen. Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem Wirkstoff Lacosamid gesucht. Als möglichen Brückenkomparator hat der pU Placebo gewählt. Die Suchen sind nicht dazu geeignet, Studien mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin, Topiramate) zu identifizieren. Es wurde daher keine weitere Bewertung der vom pU durchgeführten Informationsbeschaffung zu indirekten Vergleichen vorgenommen.

### **Zusammenfassung**

Die vom pU durchgeführte Recherche / Selektion bezieht sich nicht auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass die Informationsbeschaffung des pU zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung nicht geeignet ist.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der Studienpool setzt sich einerseits aus placebokontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Retigabin und andererseits aus placebokontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Lacosamid zusammen, die für einen indirekten Vergleich vom pU identifiziert wurden. Insgesamt geht somit keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung des pU ein.

Insgesamt bezieht sich der vom pU zusammengestellte Studienpool auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass keine der vom pU eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung relevant ist.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Retigabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. In Modul 4 werden Ergebnisse aus placebokontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Retigabin dargestellt. Die Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid).

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich, dass keine Ergebnisse zur Therapie mit Retigabin vorliegen, aus denen sich ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA ableiten lässt.

#### **2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Retigabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf Studien mit der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant sind.

##### **2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Retigabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zu den Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zu Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zur Darstellung der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant sind.

## **2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Retigabin im Vergleich zu Lacosamid. Der pU legt keine relevanten indirekten Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA vor. Es wurde daher keine weitere Bewertung der Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche des pU vorgenommen.

Aus den Angaben des pU ergeben sich somit keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen herangezogen.

### **2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.3 des Dossiers.

Der pU stellt fest, dass aus seiner Sicht alle ausgewerteten Endpunkte patientenrelevant sind. Da keine relevanten Studien für Retigabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA vorlagen, wurde die Patientenrelevanz der Endpunkte nicht überprüft.

Es ergibt sich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU führt an, dass keine Surrogatendpunkte verwendet wurden. Da der pU keine relevanten Studien mit Retigabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung einschließt, wurde nicht überprüft, ob es sich bei den ausgewerteten Endpunkten um Surrogatendpunkte handelt.

Es ergibt sich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation sind hinreichend und nachvollziehbar.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass etwa ein Drittel der Epilepsiepatienten durch verfügbare Antiepileptika nicht anfallsfrei werde.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

###### **Zielpopulation**

Die vom pU erstellte Tabelle (Tabelle 3-3 Modul 3) zeigt seine methodische Ableitung der Anzahl von Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Die Darstellung ist verständlich und leicht nachvollziehbar. Laut pU beträgt die GKV-Zielpopulation 156 360. Das Institut geht in seiner Einschätzung davon aus, dass zwischen 0,5 % und 1 % der Erwachsenen Epilepsiepatienten sind [7-10]. Dies führt unter der Annahme, dass ca. 60 % der Epilepsiepatienten von fokaler Epilepsie betroffen sind [7,11] und von diesen ca. 53 % trotz einer Therapie mit mindestens einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei werden [12], zu einer GKV-Zielpopulation zwischen 85 000 und 175 000. Die Angaben des pU sind somit aus der Sicht des Instituts plausibel.

###### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Bezogen auf die Prognose gibt der pU an, dass „keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie in Deutschland zu erwarten“ seien und „dass die Zahl der Epilepsiepatienten bzw. Erwachsenen mit refraktärer fokaler Epilepsie in den nächsten 5 Jahren stabil bleibt“. Einerseits sprechen eine sensiblere Diagnosestellung, eine verbesserte Gesundheitsversorgung und eine höhere Lebenserwartung für einen Anstieg der Prävalenz, andererseits deuten eine fallende Inzidenz der Epilepsien unter Kindern und Jugendlichen sowie der demografische Wandel auf eine Absenkung der Prävalenz hin. Insgesamt sind die Angaben aus Sicht des Instituts plausibel.

##### **3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Retigabin auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Damit

lassen sich keine Patientengruppen abgrenzen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die vom pU angegebene Behandlungsdauer von 365 Tagen ist plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Laut Fach- und Gebrauchsinformation wird zwischen 600 mg / Tag und 1200 mg / Tag Retigabin verabreicht. Der pU bildet daraus einen Mittelwert von 900 mg / Tag, was aus Sicht des Instituts plausibel ist.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin bzw. Topiramate) wird keine Angabe gemacht.

#### **3.2.3 Kosten**

Die vom pU erstellte Tabelle auf S. 44f., Modul 3 ist bezüglich Retigabin korrekt. Die Angaben zu Lacosamid sind nicht relevant und werden daher nicht bewertet. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin bzw. Topiramate) wird keine Angabe gemacht.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Bei bestimmten Patientengruppen, d. h. mit bestimmten Begleiterkrankungen bzw. Komedikationen, ist ein EKG zusätzlich empfohlen. Die Größe dieser Patientensubgruppen wird vom pU nicht angegeben. Hierbei handelt es sich um „Patienten, bei denen eine gemeinsame Verordnung von Trobalt<sup>®</sup> 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 [...]“. Bei Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall oberhalb der 440 ms als Ausgangswert ist nach der Titrationsphase ein weiteres EKG durchzuführen“ (S. 48f., Modul 3).

Der pU ordnet einem zusätzlichen EKG die Kosten von 0 Euro zu, da ein EKG Teil der Versichertenpauschale ist. Obwohl es denkbar ist, dass ein Patient nur aufgrund dieses zusätzlichen EKG einen Arzt aufsucht und somit Kosten in Höhe der Versichertenpauschale verursacht, ist dieser Fall wenig wahrscheinlich. Das Institut hält die Argumentation des pU für stichhaltig und somit seine Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen für plausibel.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Da Retigabin laut Fach- und Gebrauchsinformation 3-mal täglich eingenommen wird, ist die Annahme des pU, dass je eine 300 mg Tablette verabreicht wird, nachvollziehbar. Der pU verwendet für seine Berechnungen die günstigste Packung mit 168 Tabletten der Wirkungsstärke 300 mg, welche 405,84 Euro kostet. Der pU rechnet mit 7,25 Euro pro Tag und die Jahresarzneimittelkosten betragen somit 2646,25 Euro pro Person. Hierbei wird implizit angenommen, dass kein Verwurf stattfindet, da Retigabin ganzjährig eingenommen wird. Dies ist insgesamt korrekt und nachvollziehbar.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin bzw. Topiramate) wird keine Angabe gemacht.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, „dass die Verordnungshäufigkeit von Retigabin sich kurzfristig ähnlich wie die von Lacosamid entwickeln wird“, da es sich bei Lacosamid aus Sicht des pU um die zweckmäßige Vergleichstherapie handelt. Aus der Sicht des Instituts ist die Argumentation nicht nachvollziehbar, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. Topiramate und nicht Lacosamid ist.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Als GKV-Zielpopulation gibt der pU 156 360 Patienten an. Diese Zahl ist in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Retigabin betragen dem pU nach 2646,25 Euro. Diese Angabe ist aus Sicht des Instituts plausibel. Eine Kostenangabe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt dagegen nicht vor.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

##### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

##### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Der pU stellt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechend den Anforderungen dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

##### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten von Abschnitt 3.4.3 des Dossiers (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) und Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Retigabin [3] nicht umfassend. Es befinden sich dort z. B. Angaben zu besonderen Warnhinweisen auf das Suizidrisiko, welche in Abschnitt 3.4.1 des Dossiers nicht dargestellt sind.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## **5 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Retigabin ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

### **5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu einer Behandlung mit Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die vom pU herangezogene Vergleichstherapie (Lacosamid) entsprach nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Für Retigabin ergaben sich demzufolge auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Retigabin wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **5.3 Anzahl der Patienten in den für die Bewertung infrage kommenden Patientengruppen**

Da der Zusatznutzen nicht belegt ist, kann keine Anzahl der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen angegeben werden. Für die Größe der GKV-Zielpopulation, d. h. Patienten laut Anwendungsgebiet, gibt der pU 156 360 Patienten an. Diese Zahl ist in ihrer Größenordnung plausibel. Aufgrund der Unsicherheit in den verwandten Daten geht das Institut davon aus, dass die GKV-Zielpopulation für Retigabin zwischen 85 000 und 175 000 liegt.



Tabelle 1: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben des pU)</b>	<b>Kommentar des Instituts</b>
Retigabin (Trobalt®)	156 360	Die Angaben des pU sind aus Sicht des Instituts plausibel. Aufgrund der Unsicherheit in den verwandten Daten geht das Institut davon aus, dass die GKV-Zielpopulation für Retigabin zwischen 85 000 und 175 000 liegt.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.		

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine Angabe vor.

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Patientenpopulation (Angaben des pU)</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)</b>	<b>Kommentar des Instituts</b>
Retigabin (Trobalt®)	Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz Therapie mit mindestens einem Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind.	2646,25	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine Angabe vor.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht.

*„Eine qualitätsgesicherte Anwendung erfolgt in erster Linie gemäß der aktuell zugelassenen Fach- und Gebrauchsinformation, unter Berücksichtigung insbesondere der zugelassenen Indikation und Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller*

*Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Wechsel- und Nebenwirkungen (siehe aktuelle Fach- und Gebrauchsinformation von Trobalt®):*

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 31.01.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO\\_2011-01-20\\_2011-12-17.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf).
3. GlaxoSmithKline. Trobalt Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN 2008: erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. [Zugriff: 30.01.2012]. URL: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_001.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf).
5. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62(4): 375-381.
6. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62(4): 382-389.
7. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur Neurol J* 2005; 12(4): 245-253.
8. Pfafflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurologie und Rehabilitation* 2000; 6(2): 77-81.
9. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2): 165-170.
10. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5): 433-443.
11. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1230-1238.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Mayer, Geert	nein	ja / ja	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

### Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
van Kampen, Norbert; Deutsche Epilepsievereinigung e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?