



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Vigabatrin

Vom 19. Dezember 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen.....	18
2. Bewertungsentscheidung	18
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2 Nutzenbewertung	18
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	18
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.2.4 Therapiekosten.....	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme Desitin Arzneimittel GmbH	27

5.2	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	38
5.3	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	43
5.4	Stellungnahme Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Bonifatius Hospital Lingen, Kinderklinik, Neuro-pädiatrie	48
5.5	Stellungnahme Dr.med. Bernhard Kohl, Oberarzt Neuropädiatrie, Epilepsiezentrum Hamburg, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift.....	54
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	58
D.	Anlagen	63
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	63
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	70

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Vigabatrin gilt als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 VerFO., da für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Vigabatrin ist der 1. Juli 2019.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 19. Dezember 2017 aufgefordert gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 der Verfahrensordnung (VerFO) des G-BA zum Wirkstoff Vigabatrin ein vollständiges Dossier einzureichen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel §§ 8 Abs.1 i.V.m. § 11 Abs.1 Satz 1 VerFO kein Dossier eingereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung zum maßgeblichen

Zeitpunkt nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Anzahl der Patienten der Zielpopulation, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und zu den Therapiekosten getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vigabatrin (Kigabeq®) gemäß Fachinformation

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

- zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tetracosactid oder Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des West-Syndroms (BNS-Krämpfe) Sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Tetracosactid, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Clonazepam, Nitrazepam, Vigabatrin
- zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.
- zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Insgesamt ist die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet limitiert.

Aus der vorliegenden Literatur können Empfehlungen zum Einsatz von Tetracosactid (ACTH), Glucocorticoiden und Vigabatrin abgeleitet werden. Auf Basis der Studienlage ist keines der Medikamente generell zu bevorzugen.

Weiterhin sind Benzodiazepine (Clonazepam, Nitrazepam) für die Therapie des West-Syndroms zugelassen. Diese sollen jedoch nur eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl (ACTH, Glucocorticoide, Vigabatrin) wirkungslos waren und sind daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt werden als gleichermaßen zweckmäßige Optionen Tetracosactid (ACTH) oder Glucocorticoide (Prednison, Prednisolon) bestimmt. Methylprednisolon wird nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt, da der Wirkstoff regelhaft nur zur initialen Aufdosierung der Glucocorticoid-Therapie angewendet wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vigabatrin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet:

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

- zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).“

Für Vigabatrin wurde gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel – eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Tetracosactid oder Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon) vom G-BA bestimmt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet „Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen

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

2.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Berechnung der Patientenzahlen mit West-Syndrom wurde aufgrund der frühen Manifestation die Inzidenz der Erkrankung zugrunde gelegt. Diese liegt bei 2,5 bis 6 pro 10.000 Neugeborenen (Kigabeq - EPAR – Assessment report)¹. Entsprechend der Indikation wurde die Anzahl der Lebendgeburten innerhalb von 6 Jahren errechnet. Grundlage waren hierfür die Geburtenzahlen des statistischen Bundesamtes² zwischen 1.1.2013 und 31.12.2018. Die Lebendgeburten in Deutschland in diesem Zeitraum beliefen sich auf ca. 4,5 Millionen. Bei der Inzidenz von 2,5 bis 6 pro 10.000 Neugeborene errechnet sich eine Patientenzahl der 0 bis 6-jährigen mit West-Syndrom von ca. 1125 bis 2700. Da die Anfälle in der Regel nicht persistieren, wird die Zahl der Inzidenz als hinreichende Berechnungsgrundlage für die Patientenzahl gesehen.

Entsprechend der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes waren im Jahr 2018 87,7 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Somit resultiert eine Anzahl von ca. 1000 bis 2400 Patienten.

2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kigabeq® (Wirkstoff: Vigabatin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2019):

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

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

Alle Patienten sollten vor oder kurz nach Beginn der Behandlung mit Vigabatin eine augenärztliche Konsultation erhalten.

Nach Behandlungsbeginn sowie mindestens alle 6 Wochen während der Therapie ist eine Beurteilung des Sehvermögens vorzunehmen. Die Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie 6 bis 12 Monate lang fortgesetzt werden.

¹ Europäischen Arzneimittel-Agentur Gutachten des Arzneimittels
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kigabeq-epar-public-assessment-report_en.pdf
(abgerufen am 27.11.2019)

² <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (abgerufen am 12.08.2019)

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2019).

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vigabatrin	2 x täglich	730	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ACTH (Tetracosactid)	alle 2-8 Tage	46 – 182,5	1	46 – 182,5
Prednison	1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von unter 1-jährigen Kindern beträgt 7,6 kg und von 6-Jährigen 23,6 kg.

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

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.08.2019]. URL: www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Vigabatrin	< 1 Jahr	190 mg - 570 mg	50 - 150 mg/ kg = 380 - 1140 mg	4 x 100 mg - (2 x 500 mg + 2 x 100 mg)	365	1.460 x 100 mg - (730 x 500 mg + 730 x 100 mg)
	6 Jahre	590 mg - 1.770 mg	50 - 150 mg/kg = 1180 - 3540 mg	(2 x 500 mg + 2 x 100 mg) - 7 x 500 mg	365	(730 x 500 mg + 730 x 100 mg) - 2.555 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
ACTH	< 1 Jahr	0,25 mg	0,25 mg	1 Injektions-suspension (1 mg)	46 – 182,5	46 – 182,5 x 1 mg Injektions-suspensionen
	6 Jahre	0,25 mg - 1 mg	0,25 mg - 1 mg			
Prednison	< 1 Jahr	1,9 mg	0,25 mg/kg = 1,9 mg	0,5 x 5 mg	365	182,5 x 5 mg
	6 Jahre	5,9 mg	0,25 mg/kg = 5,9 mg	1 x 5 mg		365 x 5 mg
Predni-solon	< 1 Jahr	1,9 mg	0,25 mg/kg = 1,9 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
	6 Jahre	5,9 mg	0,25 mg/kg = 5,9 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg		365 x 5 mg + 365 x 1 mg

Kosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vigabatrin 100 mg	100 TSE	128,16 €	1,77 €	6,49 €	119,90 €
Vigabatrin 500 mg	50 TSE	272,43 €	1,77 €	14,48 €	256,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tetracosactid 1 mg	10 ISU	204,57 €	1,77 €	10,72 €	192,08 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Prednisolon 1 mg ⁴	100 TAB	12,47 €	1,77 €	0,12 €	10,58 €
Prednisolon 2 mg ⁴	100 TAB	13,28 €	1,77 €	0,00 €	11,51 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,10 €	1,77 €	0,33 €	13,00 €
Abkürzungen: ISU = Injektionssuspension; TAB = Tabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Aufgrund des Risikos von Gesichtsfelddefekten bei der Therapie mit Vigabatrin müssen Patienten in regelmäßigen Abständen augenärztlich untersucht werden. Gesichtsfeldtests (Elektroretinographie oder sofern möglich Perimetrie) sollten während der gesamten Behandlungsdauer in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten durchgeführt werden. Die

⁴ Festbetrag

Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie 6 bis 12 Monate lang fortgesetzt werden. Darüber hinaus sollen mindestens alle 6 Wochen Untersuchungen des Sehvermögens durchgeführt werden.

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

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO kein Dossier zur Nutzenbewertung von Vigabatrin beim G-BA vorgelegt.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung erstellt.

Mit der Veröffentlichung der vom G-BA erstellten Nutzenbewertung am 1. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. November 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2019 3. Dezember 2019	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vigabatrin (West-Syndrom)

Vom 19. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 06.01.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vigabatrin wie folgt ergänzt:

Vigabatrin

Beschluss vom: 19. Dezember 2019
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2019
BAnz AT 20.01.2020 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

Kigabeq wird angewendet bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre:
- zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tetracosactid oder Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vigabatrin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Patientenpopulation

ca. 1000 bis 2400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kigabeq® (Wirkstoff: Vigabatrin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2019):

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

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

Alle Patienten sollten vor oder kurz nach Beginn der Behandlung mit Vigabatrin eine augenärztliche Konsultation erhalten.

Nach Behandlungsbeginn sowie mindestens alle 6 Wochen während der Therapie ist eine Beurteilung des Sehvermögens vorzunehmen. Die Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie 6 bis 12 Monate lang fortgesetzt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatrin	1.750,54 € - 13.090,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ACTH (Tetracosactid)	883,57 € - 3.515,06 €
Prednison	25,93 € - 51,87 €
Prednisolon	42,01 € - 86,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 20. Januar 2020
BAZ AT 20.01.2020 B3
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vigabatrin (West-Syndrom)**

Vom 19. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAZ AT 06.01.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vigabatrin wie folgt ergänzt:

Vigabatrin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

Kigabeq wird angewendet bei Kindern im Alter ab einem Monat bis unter sieben Jahre:

– zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter ab einem Monat bis unter sieben Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tetracosactid oder Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vigabatrin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Patientenpopulation

ca. 1 000 bis 2 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kigabeq® (Wirkstoff: Vigabatrin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2019):

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

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

Alle Patienten sollten vor oder kurz nach Beginn der Behandlung mit Vigabatrin eine augenärztliche Konsultation erhalten.

Nach Behandlungsbeginn sowie mindestens alle sechs Wochen während der Therapie ist eine Beurteilung des Sehvermögens vorzunehmen. Die Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie sechs bis zwölf Monate lang fortgesetzt werden.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotseite.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatrin	1 750,54 € – 13 090,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ACTH (Tetracosactid)	883,57 € – 3 515,06 €
Prednison	25,93 € – 51,87 €
Prednisolon	42,01 € – 86,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier zum Wirkstoff Vigabatrin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Vigabatrin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt, und der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vigabatrin (West-Syndrom) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vigabatrin (West-Syndrom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vigabatrin
- **Handelsname:** Kigabeq®
- **Therapeutisches Gebiet:** West-Syndrom (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Desitin Arzneimittel GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Dossier

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 841.94 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vigabatrin (Kigabeq®)

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

- zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tetracosactid

oder

Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon)

Stand der Information: August 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/473/> 01.10.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vigabatrin (West-Syndrom) - Gemeinsamer Bundesausschuss

trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 74,51 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2019
 - Mündliche Anhörung: 11.11.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vigabatrin - 2019-07-01-D-472*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.11.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.07.2019 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.11.2019 um 14:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vigabatrin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Desitin Arzneimittel GmbH	18.10.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.10.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	21.10.2019
Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Bonifatius Hospital Lingen, Kinderklinik, Neuro-pädiatrie	21.10.2019
Dr.med. Bernhard Kohl, Oberarzt Neuropädiatrie, Epilepsiezentrum Hamburg, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift	21.10.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Desitin Arzneimittel GmbH						
Steinschulte, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Presser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mizani, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Dahlems, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Mayer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Girke, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Bonifatius Hospital Lingen, Kinderklinik, Neuro-pädiatrie						
Kurlemann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Desitin Arzneimittel GmbH

Datum	18.10.2019
Stellungnahme zu	Vigabatin/ Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Stellungnahme von	<i>Desitin Arzneimittel GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir weisen darauf hin, dass wir mit Schreiben vom 7. Juni 2019 einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1a SGB V i.V. mit § 15 VerfO wegen Geringfügigkeit für das Arzneimittel Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen gestellt haben.</p> <p>Wir verstehen, dass ein Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V als nicht belegt gilt, da kein Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegt wurde und der G-BA daher, nach in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V vorgesehener Rechtsfolge, einen Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen hat.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf folgende Aspekte der Nutzenbewertung von Kigabeq®:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kigabeq® hat einen besonderen Nutzen aufgrund der Zulassung als PUMA-Arzneimittel2. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht3. Die Zielpopulation ist überschätzt	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Kigabeq® hat einen besonderen Nutzen aufgrund der Zulassung als PUMA-Arzneimittel</p> <p>Aus Sicht von Desitin besteht ein besonderer Nutzen für Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, der sich allein durch die erstmalige Verfügbarkeit einer pädiatrischen Formulierung ergibt, die eine sichere, individuelle und gewichtsbezogene Verabreichung von Vigabatrin in der verordneten Dosierung ermöglicht. Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen hat aufgrund der Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform die PUMA Zulassung erteilt bekommen.</p> <p>Hintergrund der PUMA Zulassung:</p> <p>Eine PUMA Zulassung stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung dar, welche ausschließlich für die pädiatrische Verwendung bestimmt ist (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel). Diese Zulassung kann nicht nur für ein Produkt in einer neuen pädiatrischen Indikation, sondern auch für die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform eines bereits in der Indikation zugelassenen Wirkstoffs erteilt werden.</p> <p>Ziel des PUMA Zulassungsweges war es, die Entwicklung von kindgerechten Darreichungsformen bekannter Wirkstoffe, die bei Erwachsenen bereits zugelassen sind, zu fördern.</p> <p>Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dabei</p>	<p>Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Vigabatrin gilt als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 VerfO., da für ihn gemäß Artikel 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist.</p> <p>Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Vigabatrin ist der 1. Juli 2019.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 19. Dezember 2017 aufgefordert gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Vigabatrin ein vollständiges Dossier einzureichen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel §§ 8 Abs.1 i.V.m. § 11 Abs.1 Satz 1 VerfO kein vollständiges Dossier eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p>

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Im PIP wird festgelegt welche bzw. ob klinische Studien für die neue kindgerechte Darreichungsform für die jeweilige PUMA Zulassung gefordert sind bzw. ob ggf. vorliegende bibliographische Daten ausreichend sind.</p>	
<p>Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf bei West-Syndrom:</p> <p>Laut S3 Leitlinie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom) werden die drei Wirkstoffe (Wirkstoffgruppen) ACTH, Glucocorticoide (Prednison, Prednisolon, Hydrocortison) und Vigabatrin als first-line Therapie empfohlen.¹ Welcher Wirkstoff zum Einsatz kommt wird Patientenindividuell durch den erfahrenen Arzt entschieden. Hat sich der behandelnde Arzt für die Therapie mit Vigabatrin entscheiden, stand bisherledigch das Produkt Sabril® zur Verfügung. Sabril® ist seit über 20 Jahren in Deutschland zur Behandlung des West-Syndroms zugelassen und sowohl als Granulat zur Herstellung einer Lösung erhältlich als auch als Filmtablette erhältlich. Bei beiden Darreichungsformen handelt es sich um eine 500 mg Dosis, die zur Dosierung nicht geteilt werden darf. Somit sind nur Dosierungen in 500 mg Schritten möglich. Der Arzt hat mit der bisher vorliegenden Vigabatrin Darreichungsform Sabril® nicht die Möglichkeit, den Dosiervorgaben zu folgen und genau individuell nach Körpergewicht zu dosieren (West-Syndrom: 50 mg/kg KG Eindosierung, 150 mg/kgKG Erhaltungsdosis).²</p> <p>Aus Sicherheitsgründen wird er die Patienten vermutlich eher</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet „Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterdosieren, was den Therapieerfolg gefährdet oder er sieht sich gezwungen zu überdosieren, was das Risiko für das Auftreten irreversibler Gesichtsfeldeinschränkungen und anderer Nebenwirkungen erhöht.</p> <p>Folglich besteht ein zwingender Bedarf für ein pädiatrisches Fertigarzneimittel des Wirkstoffes Vigabatrin, insbesondere für Neugeborene, Kleinkinder und jüngere Kinder, welche niedrige Tagesdosen Vigabatrin benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten. Dieser Bedarf nach einem kindgerechten Fertigarzneimittel für Vigabatrin, wird durch die Entwicklung von Kigabeq[®] gedeckt.</p> <p>Die beschriebenen Risiken infolge einer Über- oder Unterdosierung von Vigabatrin, mit der bisherigen Darreichungsform, können durch Kigabeq[®] minimiert werden, da nun eine exakte gewichtsbezogene Dosierung mit 50, 100, 150, 200, 250 und 500 mg ermöglicht wird. Diese Möglichkeit wird von den Experten sehr geschätzt, da es nun realisierbar ist, Vigabatrin bei kleinen Kindern sicherer anzuwenden.³ Die durch die individuell angepasste Dosierungsmöglichkeit mit Kigabeq[®] erhöhte Therapiesicherheit ist auch für die Eltern der betroffenen schwerkranken Kinder von großer Bedeutung und erhöht die Therapieadhärenz.</p> <p>Damit wird auch der Aufforderung der EMA nach kindgerechten Arzneimittelformen nachgekommen.⁴</p>	

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit</p> <p>Die derzeitigen Regelungen zur Nutzenbewertung von PUMA-Arzneimitteln werden den Besonderheiten dieser Arzneimittel nicht gerecht. Aus Sicht von Desitin besteht ein besonderer Nutzen für Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, der sich bereits allein durch die erstmalige Verfügbarkeit einer kindgerechten Darreichungsform und Zulassung als PUMA-Arzneimittel ergibt.</p>	
<p>2. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht</p> <p>Aus Sicht von Desitin wäre die derzeit verfügbare Darreichungsform des Wirkstoffes Vigabatrin Sabril® als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Es geht nicht darum, einen Zusatznutzen des Wirkstoffes Vigabatrin gegenüber anderen Wirkstoffen zu belegen, die beim West-Syndrom eingesetzt werden. Vielmehr geht es um den Zusatznutzen, den Kigabeq® durch seine kindgerechte Darreichungsform gegenüber Sabril® besitzt; immer dann, wenn der Wirkstoff Vigabatrin patientenindividuell eingesetzt wird.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Insgesamt ist die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet limitiert.</p> <p>Aus der vorliegenden Literatur können Empfehlungen zum Einsatz von Tetracosactid (ACTH), Glucocorticoiden und Vigabatrin abgeleitet werden. Auf Basis der Studienlage ist keines der Medikamente generell zu bevorzugen.</p> <p>Weiterhin sind Benzodiazepine (Clonazepam, Nitrazepam) für die Therapie des West-Syndroms zugelassen. Diese sollen jedoch nur eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl (ACTH, Glucocorticoide, Vigabatrin) wirkungslos waren und sind daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Insgesamt werden als gleichermaßen zweckmäßige Optionen Tetracosactid (ACTH) oder Glucocorticoide (Prednison, Prednisolon)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestimmt. Methylprednisolon wird nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt, da der Wirkstoff regelhaft nur zur initialen Aufdosierung der Glucocorticoid-Therapie angewendet wird.
<p>3. Zielpopulation Infantile Spasmen (West-Syndrom) für Kigabeq® ist überschätzt</p> <p>Der G-BA hat in der Nutzenbewertung eine Zielpopulation von ca. 1.000 – 2.400 GKV-Patienten mit West-Syndrom im Alter von 0 bis 6 Jahren ermittelt. Aus Sicht von Desitin ist diese Zielpopulation für Kigabeq® jedoch deutlich überschätzt. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>Die typische Anfallsform des West-Syndroms, der Blitz-Nick Salaam Anfall (BNS), tritt meistens vor dem 2. Lebensjahr auf und ist nur schwer medikamentös behandelbar. Dabei hängt die weitere Entwicklung der betroffenen Kinder davon ab, ob die Anfälle behandelbar sind oder nicht. Können die Anfälle nicht therapiert werden, so ist die Aussicht auf eine spätere normale Entwicklung schlecht. Damit ist das oberste Therapieziel eine schnelle Anfallsfreiheit zu erlangen.¹</p> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass fast alle Kinder der angegebenen Zielpopulation bereits mit einem der zugelassenen Medikamente behandelt werden. Laut S3 Leitlinie zum West-Syndrom, sollte die primäre Behandlung mit ACTH (Adrenocorticotropin), Glucocorticoiden oder Vigabatrin erfolgen. Alle drei Behandlungsmethoden können mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein, weswegen sie bei nicht ausreichendem Ansprechen alle innerhalb von 14 Tagen wieder abgesetzt werden sollen. Dies bedeutet, dass Vigabatrin initial nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:3 (Entsprechend 333 bis 800 Kindern aus der Zielpopulation „West-Syndrom“) eingesetzt wird und nur dann</p>	<p>Zur Berechnung der Patientenzahlen mit West-Syndrom wurde aufgrund der frühen Manifestation die Inzidenz der Erkrankung zugrunde gelegt. Diese liegt bei 2,5 bis 6 pro 10.000 Neugeborenen (Kigabeq - EPAR – Assessment report). Entsprechend der Indikation wurde die Anzahl der Lebendgeburten innerhalb von 6 Jahren errechnet. Grundlage waren hierfür die Geburtenzahlen des statistischen Bundesamtes zwischen 1.1.2013 und 31.12.2018. Die Lebendgeburten in Deutschland in diesem Zeitraum beliefen sich auf ca. 4,5 Millionen. Bei der Inzidenz von 2,5 bis 6 pro 10.000 Neugeborene errechnet sich eine Patientenzahl der 0 bis 6-jährigen mit West-Syndrom von ca. 1125 bis 2700. Da die Anfälle in der Regel nicht persistieren, wird die Zahl der Inzidenz als hinreichende Berechnungsgrundlage für die Patientenzahl gesehen.</p> <p>Entsprechend der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes waren im Jahr 2018 87,7 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Somit resultiert eine Anzahl von ca. 1000 bis 2400 Patienten.</p>

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Weiterführung der Therapie erfolgt, wenn diese wirksam ist. Selbst bei einer initial erfolgreichen Therapie liegt die Therapiedauer nach Leitlinienempfehlung bei 3-6 Monaten, da dieser Zeitraum meist ausreichend ist, die Anfälle zu behandeln und das Risiko von Gesichtsfeldeinschränkungen zu minimieren.^{1, 5}</p> <p>Alle Kinder aus der Zielpopulation, die zurzeit mit Vigabatrin behandelt werden, sind auf Sabril® eingestellt. Im Jahr 2018 wurden knapp 500 Kinder im Alter von 0 - 6 Jahren, unabhängig von der Indikation, mit Sabril® behandelt.⁶ Dies deckt sich mit dem angenommenen Drittel für eine Vigabatrinbehandlung in der West-Syndrom Zielpopulation (s.o.). Da die Behandlungsdauer kurz ist und einmal gut eingestellte Epilepsie-Patienten in der Regel bei ihrer Medikation verbleiben, ist es unwahrscheinlich, dass viele dieser Kinder auf Kigabeq® umgestellt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass hauptsächlich neu erkrankte Kinder auf Kigabeq® eingestellt werden.</p> <p>Die kumulative Inzidenz für die zugelassene Indikation „West-Syndrom“ beträgt 2,5 bis 6 auf 10.000 Lebendgeborene.⁷ Somit erkranken von ca. 780.000 Lebendgeburten jährlich⁸ 195 bis 468 Kinder am West-Syndrom. Geht man von dem oben beschriebenen Drittel aus, das voraussichtlich eine Therapie mit Vigabatrin bekommt beläuft sich die tatsächliche Zielpopulation für Kigabeq® auf 65 bis 156 Kinder jährlich. Da sich mit Sabril® ein langjährig etabliertes und in der Verordnungszielgruppe gut bekanntes Vigabatrin Produkt im Markt befindet ist ferner davon auszugehen, dass einige der Neuerkrankungen mit West-Syndrom die für Vigabatrin geeignet sind auf Sabril® eingestellt werden, auch wenn damit keine optimale Dosierung möglich ist.</p>	
Die derzeitigen Regelungen zur Nutzenbewertung von PUMA-Arzneimitteln werden den Besonderheiten dieser Arzneimittel nicht	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gerecht.</p> <p>Aus Sicht von Desitin besteht ein besonderer Nutzen für Kigabeq® 100/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, der sich bereits allein durch die erstmalige Verfügbarkeit einer kindgerechten Darreichungsform und Zulassung als PUMA-Arzneimittel ergibt.</p>	<p>5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet „Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Literaturverzeichnis

1. Schmitt B, Huebner A, Klepper J, et al. Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). Gesellschaft für Neuropädiatrie 2014:1-59.
2. Fachinformation Sabril, Stand Mai 2018
3. Kigabeq Statement on Clinical Benefit, Dr. Catherine Chiron 2019
4. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2, Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 1 August 2013
5. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A, et al. Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. Epilepsia 2003;44:1085-1088.
6. IMS-Daten, Basis: Abgerechnete GKV-Rezepte, Abdeckung: 82%, Zeitraum: 01/2018 - 12/2018; Für die Analyse wurde die Annahme zu Grunde gelegt, dass 82% der Verordnungen von Vigabatrin erfasst wurden und diese mit dem Faktor 1,22 hochgerechnet. Für Berechnung der Patientenzahlen wurde der Jahresmittelwert (Monate Jan-Dez) zu Grunde gelegt. Abgerufen am 16.05.2019
7. Europäische Arzneimittel-Agentur Gutachten des Arzneimittels (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kigabeq-epar-public-assessment-report_en.pdf) Abgerufen am 16.10.2019
8. Statistisches Bundesamt (www.destatis.de); Abgerufen am 05.08.2019

5.2 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin (zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom), Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Vigabatrin ist ein seit 1991 zugelassenes Antiepileptikum mit den Anwendungsgebieten (1):</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden,• als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom). <p>Für diese Indikationen steht es als 500 mg Filmtabletten sowie 500 mg Beutel mit Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.</p> <p>2018 wurde ein neues Präparat (Kigabeq®) als „paediatric-use marketing authorisation“ (PUMA) für folgende Anwendungsgebiete bei Kindern im Alter ab einem Monat bis unter sieben Jahre zugelassen (2):</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom),• zur Behandlung in Kombination mit anderen Antiepileptika für Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, wenn alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen sich als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden. <p>Diese pädiatrische Formulierung steht je als 100 mg und 500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.</p> <p>Die Zulassung basierte auf historischen Studien (3-14) sowie auf drei</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien, die sich nur im EPAR finden, nämlich zur Bioäquivalenz mit dem Vorgängerpräparat, zur Applikation über nasogastrale Sonden und zur Akzeptanz der neuen Formulierung (15).</p> <p>In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung handelt es sich um die Bewertung des neuen Präparates (Kigabeq®) in der Indikation West-Syndrom.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
G-BA Nutzen- bewertung S. 2	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 550 1189 678"> <tr> <td data-bbox="315 550 510 598">Indikation</td> <td data-bbox="510 550 1189 598">West-Syndrom</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 598 510 678">ZVT</td> <td data-bbox="510 598 1189 678">Tetracosactid oder Gukokortikoide (Prednison, Prednisolon)</td> </tr> </table> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung des G-BA zu.</p>	Indikation	West-Syndrom	ZVT	Tetracosactid oder Gukokortikoide (Prednison, Prednisolon)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	West-Syndrom					
ZVT	Tetracosactid oder Gukokortikoide (Prednison, Prednisolon)					
G-BA Nutzen- bewertung S. 2	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht vorgelegt. Eine Dossierbewertung durch das IQWiG ist demnach nicht erfolgt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist somit laut G-BA nicht belegt. Die AkdÄ folgt der Auffassung des G-BA.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.				
	<p><u>Fazit</u></p> <p>In dem vorliegenden Verfahren zu Vigabatrin ist – aufgrund des Nichtvorlegens der erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung durch den pU – ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.				

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Sabril® – 500 mg Filmtabletten, Sabril Beutel 500 mg (Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen)". Stand: Mai 2018.
2. Orphelia Pharma SAS: Fachinformation "Kigabeq® – 100 mg/500 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen". Stand: Februar 2019.
3. Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P et al.: [Treatment of infantile spasms with vigabatrin as first-line therapy and in monotherapy: apropos of 70 infants]. *Arch Pediatr* 1998; 5: 731-738.
4. Vigeveno F, Cilio MR: Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
5. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD et al.: Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 33-42.
6. Neubauer BA, Gross S, Hahn A: Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 319-327; quiz 327-318.
7. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al.: The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778.
8. Knupp KG, Leister E, Coryell J et al.: Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. *Epilepsia* 2016; 57: 1834-1842.
9. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC et al.: Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016; 79: 475-484.
10. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM et al.: Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010; 25: 1340-1347.
11. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al.: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-1421.
12. Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al.: Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395.
13. Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al.: Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; Suppl 2: S52-59.
14. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE: Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633.
15. European Medicines Agency (EMA): Kigabeq® - Vigabatrin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kigabeq-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 10. Oktober 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004534/0000, EMA/549064/2018. London, 26. Juli 2019.

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin / Kigabeq® (West-Syndrom)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusatznutzen einer kindgerechten Darreichungsform mit dem Wirkstoff Vigabatrin per se gegeben</u></p> <p>Unabhängig davon, dass seitens des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ein Dossier nicht vorgelegt wurde, ergibt sich ein Zusatznutzen des vorliegenden Arzneimittels bereits aus allgemeinen Erwägungen auf Basis der Fachinformation bzw. der behördlich genehmigten Texte wie dem European Public Assessment Report der Europäischen Arzneimittelagentur EMA unter Berücksichtigung des Zulassungskonzepts für Arzneimittel für die pädiatrische Verwendung (PUMA).</p> <p>Mit dem Fertigarzneimittel Kigabeq wurde der Wirkstoff Vigabatrin erstmalig in einer pädiatrischen Formulierung verfügbar gemacht und eine sichere, individuelle und gewichtsbezogene Dosierung ermöglicht. Aufgrund dieses Vorteils wurde die PUMA-Zulassung erteilt.</p> <p>Mit den bis dato zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Vigabatrin bestand insb. im Hinblick auf Kinder keine Möglichkeit der erforderlichen individuellen Dosierung nach Körpergewicht. Folglich bestand ein therapeutischer Bedarf für ein pädiatrisches Fertigarzneimittel für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder, das mit Kigabeq nun vorliegt.</p> <p>Bisher mussten aufgrund fehlender pädiatrischer Fertigarzneimittel oftmals Rezepturen in Apotheken und/oder die Verabreichung von Verdünnungen erfolgen. Bspw. aufgrund einer uneinheitlichen Verteilung des Wirkstoffs können auf diesem Weg Über- und Unterdosierungen nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Dies ist der Grund, warum die Entwicklung von speziellen auf Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit geprüften Kinderarzneimitteln mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet „Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kindgerechten Darreichungsformen durch die EU-Kinderarzneimittelverordnung im öffentlichen Interesse liegt und besonders gefördert wird⁵.</p> <p>Die vorgenannten Argumente sind aus Sicht des Verbandes ausreichend, um im konkreten Fall einen patientenrelevanten Zusatznutzen einer speziell für Kinder zugelassenen mit einer für diese Bevölkerungsgruppe optimierten Darreichungsform anzuerkennen.</p> <p>Dies steht auch im Einklang mit § 5 Absatz 2 Satz 2 der AM-NutzenV. Hier heißt es wörtlich: <i>„Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“</i></p> <p>Ergeben sich Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels aus der Fachinformationen der Arzneimittel (bzw. den behördlich im Rahmen der Zulassung genehmigten Texte insgesamt), so ist aus diesen Aussagen auch ein Zusatznutzen ableitbar.</p> <p>Der European Public Assessment Report⁶ macht deutlich, dass die Entwicklung des vorliegenden PUMA-Arzneimittels im öffentlichen Interesse liegt und ist auch bezüglich des therapeutischen Stellenwerts sehr deutlich. Dort heißt es im Abschnitt “2. Scientific discussion” auf Seite 9:</p> <p><i>„Currently marketed formulations of vigabatrin (Sabril) are only available as 500 mg film-coated tablets and 500 mg granules for oral solution sachets. These formulations may prove to be cumbersome to administer especially in paediatric patients aged from 1 month to below</i></p>	

⁶ Assessment report Kigabeg (EMA/549064/2018)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>7 years suffering from resistant partial epilepsy, for whom often manual splitting of the sachet or lengthy and error-prone dilutions are required. Therefore, a medical need for an age appropriate formulation was recognized and acknowledged by the Paediatric Working Party in the Assessment of the paediatric needs - Epilepsy (EMEA/377174/2006)⁷ and by PDCO Draft inventory of paediatric therapeutic needs - Neurology ((EMA/562919/2013)⁸.</i></p> <p>Weiterhin heißt es im Abschnitt „2.1.5. Management“ auf Seite11: <i>„The new pharmaceutical form allows to better adjust the dose to body weight (incremental unitary dose of 50 mg) and to limit wastage of unused drug. The currently marketed vigabatrin (Sabril) form only exists as 500 mg film-coated tablets (for adults and children above 6 years) and 500 mg granules for oral solution sachets. Sabril is not adapted for administration to infants or when a fraction of the sachet is needed. Manual splitting of the sachet or lengthy and error-prone dilutions are often required. The new formulation of vigabatrin developed by the applicant is therefore considered to meet a medical need in the paediatric population. Compared to the reference product the possibility of nasogastric tube administration constitutes an additional benefit for small and/or severely sick children who are unable to swallow.</i></p> <p>Aus Sicht des BPI sollte der G-BA dieser Beurteilung der Europäischen Arzneimittelagentur folgend für Vigabatrin in der vorliegenden Form eines PUMA-Arzneimittels einen Zusatznutzen ebenfalls anerkennen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass in den Texten eine Vermeidung von Nebenwirkungen (<i>Compared to the reference product the possibility of nasogastric tube administration constitutes an</i></p>	

⁷ Assessment of the paediatric needs - Epilepsy (EMEA/377174/2006)

⁸ PDCO Draft inventory of paediatric therapeutic needs - Neurology (EMA/562919/2013)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>additional benefit for small and/or severely sick children who are unable to swallow.)</i> ebenso wie patientenrelevante Vorteile bereits behördlich festgestellt wurden.	

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Bonifatius Hospital Lingen, Kinderklinik, Neuro-pädiatrie

Datum	<< 21.10.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Vigabatrin/Kigabeg® West Syndrom>>
Stellungnahme von	<< <i>Prof.Dr.Gerhard Kurlemann, Bonifatius Hospital Lingen, Kinderklinik, Neuropädiatrie</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Neuropädiater

Kinderklinik Lingen, Bonifatius Hospital, Kinderklinik, Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BNS-Epilepsie oder das West Syndrom ist eine Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die Entwicklung der betroffenen Kinder. Es handelt sich um ein altersabhängiges epileptisches Enzephalopathie-Syndrom mit bevorzugter Manifestation zwischen dem 2. und 8. Lebensmonat mit Maximum um den 6. Lebensmonat. Es handelt sich um eine epileptische Enzephalopathie des frühen Säuglingsalters mit einer Inzidenz von 0.42 auf 1000 Kinder (1). Die Prognose für die kognitive Entwicklung der Kinder gerade in dieser frühen Zeit der Hirnentwicklung hängt von der frühzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer antiepileptischen Behandlung ab (4). Für die Prognose der Entwicklung besteht eine inverse Korrelation zur Zeitverzögerung bis zur Diagnose, was einen schnellen effektiven Therapiebeginn unterstreicht (5). Die Therapie kann mit unterschiedlichen Medikamenten erfolgen (2,3). Seit Beginn der Neunzigerjahre wird Vigabatrin sehr erfolgreich zur Therapie der BNS Epilepsie eingesetzt.</p> <p>Die aktuelle ICISS-Studie (safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms; 377 Kinder mit West Syndrom, 191 Kinder Hormonmonotherapie(Prednisolon) und 186 Kinder Vigabatrin und Prednisolon) konnte in einem randomisierten Design die Überlegenheit einer Vigabatrinbehandlung in Kombination mit Prednisolon zeigen (6). In der Kombinationsbehandlung wurden die Kinder schneller anfallsfrei mit Sanierung der Hypsarrhythmie mit langanhaltendem Effekt (> 18 Monaten) als in der Monotherapie mit Steroiden, je früher behandelt in der Kombination, desto besser war die Prognose mit 18 Lebensmonaten (7). Beide Studien wurden höchstrangig publiziert. Auf</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlermann, Neuropädiater

Kinderklinik Lingen, Bonifatius Hospital, Kinderklinik, Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grund dieser beiden sorgfältigen Studien gilt in Europa die Kombination Vigabatrin und Cortison als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung dieses altersabhängigen ungünstig verlaufenden Epilepsie-Syndromes.</p> <p>An der Vigabatrinindikation bei BNS-Epilepsie gibt es als Mittel der ersten Wahl auf Grund der Studienlage und der AWMF-Leitlinie zur Behandlung der BNS-Epilepsie keinen vernünftigen Zweifel. In der letzten Leitlinienversion zur Behandlung der BNS-Epilepsie wurde das Ergebnis der ICISS-Studie bereits angekündigt, in der aktualisierten Version wird es als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der BNS-Epilepsie empfohlen werden (8). (Ich selbst bin Mitglied der AWMF-LL-Gruppe BNS-Epilepsie).</p> <p>Es handelt sich bei der BNS-Epilepsie um eine Erkrankung des Säuglingsalters; die Dosierung erfolgt nach KG-Körpergewicht. Ein 6 Monate alter Säugling wiegt durchschnittlich 7 kg (50.Perzentile) (11,5 kg (97.Perzentile) – 6 kg (3.Perzentile). Bei einer Vigabatrindosis von 100 mg/kg KG als Startdosis benötigt der „Durchschnittssäugling“ 700 mg Vigabatrin in 2 Tagesdosen, was sich mit 100 mg Tabletten einfach mit 2 x 350 mg Vigabatrin unkompliziert eindosieren lässt im Sinne einer Feinjustierung, so dass versehentliche Fehldosierungen (zu hoch) vermeiden werden. Diese wird durch Kigabeq[®] mit der Tablettenstärke 100 mg erreicht. Außerdem lässt sich mit Kigabeq[®] schnell und zuverlässig eine Suspension zubereiten, die für Säuglinge in der Applikation sehr hilfreich ist, da viele Säuglinge eine Tabletteneinnahme verweigern. Schwer behinderte Säuglinge benötigen Vigabatrin über eine Magensonde oder eine PEG-Sonde. Kigabeq[®]-Suspension verstopft die Sonden nicht!</p> <p>Spezialzubereitungen sind somit nicht mehr erforderlich. Kigabeq[®] 100 mg lässt sich einfach auf eine Dosis von 50 mg teilen. Die Eindosierung</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlermann, Neuropädiater

Kinderklinik Lingen, Bonifatius Hospital, Kinderklinik, Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der 100 mg Tablette Kigabeq[®] ist für alle Gewichtsklassen in der Säuglingszeit unkompliziert.</p> <p>So kann das Ziel einer raschen Anfallsfreiheit für BNS-Anfälle und das Sistieren der Hypsarrhythmie im Wach- und Schlaf-EEG als Voraussetzung für die bestmögliche Entwicklung des Kindes durch unkomplizierte gewichtsadaptierte Vigabatrinbehandlung erreicht werden. Die exakte Dosierungsmöglichkeit verhindert außerdem ein ungewolltes Überschreiten einer kumulativen Vigabatringesamtdosis zur Vermeidung von Gesichtsfelddefekten.</p> <p>Patienten mit einer genetisch bedingten Tuberösen Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) haben ein sehr hohes Risiko, eine BNS-Epilepsie zu entwickeln. Diese spricht signifikant besser auf eine Behandlung mit Vigabatrin im Vergleich zu allen anderen antiepileptischen Behandlungen an (9); damit gilt Vigabatrin bei TSC mit epileptischen Anfällen für jedes Lebensalter als Mittel der 1. Wahl zur Behandlung (4,10,11). Bei der TSC handelt es sich um eine Störung des mTOR-Pathway. Vigabatrin wirkt positiv auf den mTOR-Pathway ein, was die gute Wirksamkeit von Vigabatrin bei epileptischen Anfällen bei TSC erklärt. Da sich epileptische Anfälle bei TSC bereits in Utero und direkt nach der Geburt manifestieren können und dann sehr erfolgreich mit Vigabatrin behandelbar sind, ist gerade für das Säuglingsalter die gewichtsadaptierte Vigabatrinbehandlung mit der teilbaren 100 mg Tablette Kigabeq[®] von größtem praktischen Nutzen für eine exakte Dosierung, die mit dem bisherigen Granulat nicht möglich und der Zermörserung der 500 mg Tablette nicht so erreichbar ist. Ein reifer Säugling wiegt im Mittel (50.Perzentile) 3500 - 4000 Gramm und benötigt somit 2 x 200 mg Vigabatrin/Tag, also 2 x 2 Tabletten Kigabeq[®]</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Neuropädiater

Kinderklinik Lingen, Bonifatius Hospital, Kinderklinik, Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>100 mg.</p> <p>Zusammenfassung: eine Behandlung mit Vigabatrin im Säuglingsalter ist auf Grund der unkomplizierten Dosierungsmöglichkeit durch die 100 mg Tablettenstärke Kigabeq[®] (Wirkstoff Vigabatrin) maßgeschneidert unkompliziert möglich. Dies ist genau das, was sich Neuropädiater seit langer Zeit für die Behandlung mit Vigabatrin wünschten! Es ergibt sich aus neuropädiatrischer Sicht ein eindeutiger Zusatznutzen durch die Möglichkeit einer gewichtsadaptierten maßgeschneiderten Vigabatrinbehandlung mit der 100 mg Tablette Kigabeq[®] im Säuglingsalter sowohl als Tablette als auch trinkbarer Suspension und per Sonde (Magen/PEG), was zuvor nicht möglich war.</p> <p>Ärzten ist damit eine individuelle Dosierung möglich, ohne dass der Apotheker Kapseln in eigener Verantwortung herstellen muss. Dadurch wird die Therapie deutlich einfacher. Für Eltern als Vertreter ihrer Kinder ist der Aspekt der Sicherheit der Therapie durch ein zugelassenes Präparat von sehr großer Bedeutung.</p> <p>Ich sehe als Neuropädiater aus den oben genannten Gründen einen deutlichen Mehrwert/Zusatznutzen für Kigabeq[®] im Bereich der Neuropädiatrie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:355–64
2. Min Song J, Pharm B, Hahn J et al. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharm* 2017;40: 63–84
3. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6
4. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open*, 3:143–154, 2018
5. O’Callaghan FJK, Lux AL, Darke K et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011;52:1359–64
6. O’Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 33–42
7. O’Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 715–25
8. AWMF Leitlinie zur Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom), aktueller Stand 2014, Aktualisierung in Arbeit
9. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman A et al.. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56:1239–45
10. Jones K, Go C, Boyd J. et al. Vigabatrin as First-Line treatment for Infantile Spasms not related to Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Neurology* 2015, 53: 141-45
11. Van der Poest Clement EA, Sahin M, Peters JM. Vigabatrin for epileptic spasms and tonic seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2018, 33: 519-24

**5.5 Stellungnahme Dr.med. Bernhard Kohl, Oberarzt Neuropädiatrie,
Epilepsiezentrum Hamburg, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift**

Datum	<< 22.10.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Vigabatrin/Kigabeg >>
Stellungnahme von	<< <i>Dr. B. Kohl, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Oberarzt Abteilung Neuropädiatrie, Epilepsiezentrum, Liliencronstraße 130, 22149 Hamburg</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kohl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vigabatrin ist gemeinsam mit Steroiden Mittel der 1. Wahl zur Behandlung des West-Syndroms (=BNS-Epilepsie = infantile Spasmen) ^{1,2} . Die Substanz stand bislang ausschließlich als „Sabril“ in Form von Filmtabletten á 500 mg oder als Pulver in einem Beutel á 500 mg zur Herstellung einer Lösung zur Verfügung.	
Seit kurzem steht es auch als „Kigabeq“ in einer Dosis von 100 mg und 500 mg als teilbare und lösliche Tablette zur Verfügung.	
<p>Die Dosis des Vigabatrins zur Behandlung des West-Syndroms beträgt 100 mg/kgKG gegeben in 2 Einzeldosen^{1,2}. Im individuellen Fall kann die erforderliche Dosis jedoch auch geringer (50 mg/kg KG) oder höher (bis 150 mg/kg KG) sein.</p> <p>Das West-Syndrom tritt meist im Säuglingsalter zwischen 3 und 6 Monaten auf. Das Körpergewicht eines Säuglings in dieser Altersgruppe beträgt im Median zwischen 5 kg und 7 kg mit einer Schwankungsbreite zwischen 4,2 kg und 7 kg bei einem 3-monatigen Säugling und zwischen 5,6 kg und 9,2 kg bei einem 6-monatigen Säugling.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kohl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die standardisierte Darreichungsform in einer niedrigeren Dosis, die Teilbarkeit und die Löslichkeit erlauben eine wesentlich genauere gewichtsadaptierte Dosierung, was eine Verbesserung der Patientensicherheit bedeutet.</p> <p>Aus kinder-epileptologischer Sicht stellt die Darreichungsform als teilbare und lösliche Tablette á 100 mg einen wesentlichen Schritt zur Therapieoptimierung dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1: O`Callaghan et al. : Vigabatrin with hormonal treatment versus hormone treatment alone (ICISS) for infantile spasma:18 Month outcomes of an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct; 2 ()10:715-725

2: Hussain, SA: Treatment of infantile spasms. *Epilepsia open*, 3(s2):143-154, 2018
doi:10.1002/epi4.12264

5.6 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin (Kigabeq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.10.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vigabatrin (Kigabeq®) von Desitin Arzneimittel GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vigabatrin wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Tetracosactid oder Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon) fest.</p> <p>In der veröffentlichten Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass der Hersteller die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nicht vorgelegt habe. Die angeordnete Rechtsfolge sei daher, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ausmaß der festgestellten formalen Unvollständigkeit unklar</p> <p>Nach Angaben des G-BA in der Nutzenbewertung ist lediglich zu entnehmen, dass der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die trotz Aufforderung nicht vorgelegt habe. Es erfolgt jedoch seitens des G-BA keine Klarstellung zum Ausmaß der festgestellten formalen</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Vigabatrin im Anwendungsgebiet „Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, die unter infantilen Spasmen (West-Syndrom) leiden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unvollständigkeit, so dass hierzu keine Stellungnahmemöglichkeit besteht. Sollte grundsätzlich kein Dossier eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, um den Stellungnehmern eine ausreichende Information zur Verfügung zu stellen.</p>	<p>Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Insgesamt ist die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet limitiert.</p> <p>Aus der vorliegenden Literatur können Empfehlungen zum Einsatz von Tetracosactid (ACTH), Glucocorticoiden und Vigabatrin abgeleitet werden. Auf Basis der Studienlage ist keines der Medikamente generell zu bevorzugen.</p> <p>Weiterhin sind Benzodiazepine (Clonazepam, Nitrazepam) für die Therapie des West-Syndroms zugelassen. Diese sollen jedoch nur eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl (ACTH, Glucocorticoide, Vigabatrin) wirkungslos waren und sind daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Insgesamt werden als gleichermaßen zweckmäßige Optionen Tetracosactid (ACTH) oder Glucocorticoide (Prednison, Prednisolon) bestimmt. Methylprednisolon wird nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt, da der Wirkstoff regelhaft nur zur initialen Aufdosierung der Glucocorticoid-Therapie angewendet wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vigabatrin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2019
von 14.15 Uhr bis 14.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer vom **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Desitin Arzneimittel GmbH**:

Frau Mizani

Frau Dr. Presser

Herr Dr. Steinschulte

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems

Frau Dr. Hüber

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Girke

Herr Mayer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer des **Bonifatius Hospital Lingen**

Hr. Prof. Kurtemann

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Vigabatrin begrüßen.

Wir haben hier formal zwei Anhörungen, denn hierzu haben wir zum einen eine Anhörung, bezogen auf Vigabatrin zur Behandlung des West-Syndroms, und zum anderen eine Anhörung zu diesem Wirkstoff in Kombination mit anderen Antiepileptika für Kinder im Alter ab einem Monat bis unter sieben Jahre mit therapieresistenter partieller Epilepsie. Wir werden trotzdem – mit Ihrem Einverständnis, wie ich gehört habe – die Anhörungen jetzt zusammenlegen. Ich glaube, das ist in der Sache auch sinnvoll.

Trotzdem möchte ich, da wir unterschiedliche Stellungnehmer haben, doch formal zunächst einmal zu Vigabatrin im Anwendungsbereich West-Syndrom kommen. Hierzu sind Stellungnehmer Desitin Arzneimittel, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Herr Professor Kurlemann, Herr Dr. Kohl aus Hamburg und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei Vigabatrin in Kombination mit anderen Antiepileptika für Kinder im Alter ab einem Monat bis unter sieben Jahre mit therapieresistenter partieller Epilepsie gab es Stellungnahmen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Initiative Arzneimittel für Kinder, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, von Eisai GmbH, vom vfa, Verband Forschender Arzneimittelhersteller, und von der UCB Pharma GmbH.

Ich stelle die Anwesenheit fest. Sie wissen, dass wir hier ein Wortprotokoll führen. Daher muss ich erstens die Anwesenheit formal feststellen und Sie zweitens ganz herzlich bitten, dass Sie dann, wenn Sie sich zu Wort melden, jeweils Ihren Namen und die Institutionen nennen, die Sie vertreten, damit wir die Wortbeiträge dann auch korrekt zuordnen können.

Ich muss aber zunächst einmal die Anwesenheit formal feststellen. Zunächst sind für Desitin Arzneimittel Frau Mizani, Frau Dr. Presser und Herr Dr. Steinschulte anwesend. Weiter sind anwesend Herr Professor Kurlemann vom Bonifatius Hospital Lingen, Herr Anton vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa.

Wen habe ich jetzt nicht genannt? – Das sind dann Frau Dahlems und Frau Dr. Hüber von Eisai GmbH sowie Frau Girke und Herr Mayer von UCB Pharma. Ist das richtig? – Habe ich irgendjemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall.

Dann bitte ich ganz herzlich darum, dass jemand vom pU ein Eingangsstatement vorträgt. Wer von Ihnen wird das machen? – Herr Dr. Steinschulte, dann haben Sie jetzt das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Sehr geehrter Herr Zahn! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zur Nutzenbewertung von Kigabeq Stellung zu nehmen. Ich möchte zunächst Desitin und das heute anwesende Team kurz vorstellen. Desitin ist ein mittelständischer Arzneimittelhersteller, der am Standort in Hamburg produziert. Schwerpunkt sind

Medikamente für den ZNS-Bereich. Wir stellen die breiteste Palette an Antiepileptika her und sind stolz auf unsere besonderen Darreichungsformen, die die Einnahme erleichtern, insbesondere wenn Kinder an Epilepsie erkrankt sind. Forschen an bewährten Wirkstoffen ist unser Motto.

Frau Dr. Presser, die rechts neben mir sitzt, arbeitet in der Medizin und ist dort speziell für den Bereich Antiepileptika zuständig. Frau Mizani, die rechts neben Frau Dr. Presser sitzt, ist in unserem Haus für gesundheitspolitische Themen zuständig. Mein Name ist Dr. Christoph Steinschulte; ich bin Geschäftsführer und Apotheker. Ich werde im Verlauf der Anhörung als Ihr primärer Ansprechpartner agieren und gegebenenfalls ihre Fragen zu vertiefenden Themen an meine Kollegen weitergeben.

Zum Thema Kigabeq: Kigabeq 100/500 mg-Tabletten zur Herstellung einer Lösung hat seinen besonderen Nutzen aus unserer Sicht bereits aufgrund der Zulassung als PUMA-Arzneimittel, da damit die einzige kindgerechte Darreichungsform für den Wirkstoff Vigabatrin vorliegt. Wir verstehen, dass ein Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V als nicht belegt gilt, wenn kein Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegt wurde, und dass daher der G-BA als vorgesehene Rechtsfolge einen Zusatznutzen bei Kigabeq als nicht belegt ansieht.

Wir weisen darauf hin, dass wir einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35 Absatz 1a SGB V mit § 15 Verfahrensordnung wegen Geringfügigkeit für das Arzneimittel Kigabeq gestellt hatten. Die geschätzten Ausgaben – das wissen wir inzwischen zumindest von den Umsätzen aus den letzten Monaten zulasten der GKV – bleiben weit unter dem gesetzten Schwellenwert. Wir haben bedauerlicherweise den zweiten Schritt vor dem ersten Schritt gemacht, haben also zuerst die Vermarktung gestartet und erst danach den Antrag auf Freistellung gestellt. Dafür möchte ich mich hier persönlich bei Ihnen entschuldigen. Natürlich ist es uns anzulasten. Wir hoffen dennoch, dass Kigabeq heute nicht nur formal, sondern auch inhaltlich betrachtet wird.

Damit zur grundsätzlichen Fragestellung: Unserer Ansicht nach geht es nicht um den Mehrwert des Wirkstoffes, sondern um den medizinischen Stellenwert und die bisher fehlende Dosierungsmöglichkeit, insbesondere für Neugeborene, Kleinkinder und jüngere Kinder, darum, niedrigere gewichtsbezogene Dosierungen für Vigabatrin anbieten zu können und damit die Therapiesicherheit zu erhöhen. Ärzte sind bisher bei kleinen Kindern häufig mit einer Unter- oder Überdosierung konfrontiert. Laut S3-Leitlinien werden zur Behandlung des West-Syndroms – –

Darauf würde ich jetzt trotzdem kurz direkt eingehen. Soll ich dann im Anschluss direkt etwas dazu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Ja? – Das mache ich, weil der Rest gleich wäre.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das macht ja Sinn. Ich werde dann versuchen, das Frage-Antwort-Spiel zu strukturieren.

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Das mache ich, genau. – Laut S3-Leitlinie werden zur Behandlung des West-Syndroms drei Wirkstoffgruppen als Firstline-Therapie empfohlen: ACTH, Glucocorticoide – Prednison, Prednisolon, Hydrokortison – und Vigabatrin. Welcher

Wirkstoff zum Einsatz kommt, wird patientenindividuell durch den erfahrenen Arzt entschieden.

Vigabatrin ist ein Wirkstoff, der durch seine Nebenwirkungen sehr problematisch ist. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu irreversiblen Einschränkungen des Gesichtsfeldes. Bisher steht nur das Produkt Sabril zur Verfügung, mit dem Vigabatrin in einer 500-mg-Dosis, die nicht geteilt werden darf, angeboten wird. Eine Dosierung ist somit nur in 500-mg-Schritten möglich. Der Arzt hat damit nicht die Möglichkeit, den Dosiervorgaben zu folgen und individuell nach Körpergewicht genau zu dosieren. Aus Sicherheitsgründen wird er die Patienten vermutlich eher unterdosieren, was den Therapieerfolg gefährdet, oder er sieht sich gezwungen überzudosieren, was das Risiko für das Auftreten irreversibler Gesichtsfeldeinschränkungen und anderer Nebenwirkungen erhöht. Folglich besteht ein zwingender Bedarf für ein pädiatrisches Fertigarzneimittel des Wirkstoffes Vigabatrin, insbesondere für Neugeborene, Kleinkinder und jüngere Kinder, die niedrige Tagesdosen Vigabatrin benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten. Dieser Bedarf nach einem kindgerechten Fertigarzneimittel für Vigabatrin wird nur durch die Entwicklung von Kigabeq gedeckt. – Das war der Teil zum West-Syndrom.

Zum Teil fokale Epilepsien werde ich jetzt versuchen, diesen Teil wegzulassen; die Gesichtsfeldeinschränkungen etc. sind ja gleich.

Bei den fokalen Epilepsien haben vor allem die genannten Nebenwirkungen dazu geführt, dass Vigabatrin trotz Wirksamkeit in Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen nur noch bei ausweglosen Fällen eingesetzt wird, also eine absolute Ausnahmetherapie im Bereich der fokalen Epilepsien darstellt. Schon aus der Zulassung geht hervor, dass Vigabatrin nur dann angewendet werden darf, wenn alle anderen Arzneimittelkombinationen unzureichend waren oder nicht vertragen wurden. Bei aktuell über 20 zugelassenen Wirkstoffen zur Therapie fokaler Anfälle, die alle in unterschiedlichsten Kombinationen eingesetzt werden müssten, bevor Vigabatrin eingesetzt werden darf, wird klar, dass es sich nur um Einzelfälle handeln kann, bei denen Vigabatrin in dieser Indikation eingesetzt wird. – Der Rest deckt sich mit dem, was ich schon zum West-Syndrom gesagt habe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Steinschulte. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es eigentlich Hinweise, dass die potenziellen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die Sie gerade eben genannt haben, die bei Vigabatrin-Therapie bekannte irreversible Gesichtsfeldeinschränkung, durch die Gabe von Kigabeq bei Kindern dann in vermindertem Maße auftritt?

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Vielen Dank, Herr Zahn, für die Frage. Darf ich sie gleich an die Mediziner, an Frau Dr. Presser, weitergeben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja. – Bitte schön.

Frau Dr. Presser (Desitin): Speziell für Vigabatrin gibt es keine Hinweise. Allerdings wurde gerade diese Nebenwirkung extensiv untersucht. Es lässt sich durchaus sagen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Höchstdosis an Vigabatrin und den Gesichtsfeldausfällen beschrieben und gefunden ist.

Hierzu ist noch zu sagen, dass es gerade bei den ganz kleinen Kindern extrem schwierig ist, diese Gesichtsfeldausfälle zu messen und zu detektieren. Aber es gibt bestimmte Möglichkeiten, wie man das messen kann. Unter dem Strich lässt sich schon feststellen, dass allgemein für den Wirkstoff bekannt ist, dass eine höhere Dosis mit dem Auftreten dieser Gesichtsfeldausfälle korreliert. Insbesondere dann, wenn der Wirkstoff im ersten Lebensjahr eingesetzt wurde, kam es auch im späteren Verlauf, in einem späteren Lebensalter, zu Gesichtsfeldausfällen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Mich interessiert generell: Gibt es irgendwo Erkenntnisse, warum diese Gesichtsfeldausfälle, also offensichtlich aufgrund von Netzhautdegeneration im Bereich der Stäbchen, auftreten? Weiß man da etwas, oder ist das einfach etwas, was man festgestellt hat, sich aber nicht erklären kann, warum es passiert?

Frau Dr. Presser (Desitin): Leider weiß man es nicht. Es wird sehr stark vermutet, dass es ein toxischer Effekt des Wirkstoffs auf die Retina ist. Aber genaue Mechanismen, wie es zustande kommt, sind bislang nicht bekannt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann der Kliniker auch noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Kurlemann (Bonifatius Hospital): Ich bin Kinderneurologe und Epileptologe. – Wir wissen in der Tat nicht genau, warum das so ist. Man hat lange vermutet, das habe auch etwas mit GABA-Rezeptoren in der Retina zu tun. Das ist aber nicht gut belegt. Sehr gut belegt ist hingegen, dass das Ganze dosisabhängig ist und dass wir deshalb so lange wie möglich mit der gerade wirksamen niedrigen Dosis arbeiten. Das ist also von Gewicht zu Gewicht der Kinder für uns eine Herausforderung, gerade weil wir in dem zarten Alter nicht gut bestimmen können, wer einen Gesichtsfelddefekt bekommt. Viele der von uns behandelten Patienten, die ein sogenanntes symptomatisches West-Syndrom haben, oder, wenn wir über die fokalen Epilepsien sprechen, Hirnsklerose haben, weisen bereits zu 80 Prozent retinale Veränderungen auf. Aufgrund der Behinderung können wir einen Großteil leider gar nicht gut untersuchen, sondern müssen da einfach, um den Visus zu erhalten, effektiv niedrig und gewichtsadaptiert arbeiten können. Das ist eine große Herausforderung für uns in der Klinik.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Dazu eine Frage: In der Fachinformation steht, dass man das bei den ganz kleinen Kindern mit der Elektroretinografie machen sollte. Ist das ein Problem mit dem EBM?

Herr Prof. Kurlemann (Bonifatius Hospital): Ja, das steht darin, das versuchen wir auch immer wieder. Aber die Ophthalmologen verzweifeln daran; das geht nicht so gut mit der Elektroretinografie. Das sind konzentrische Gesichtsfelddefekte, und der beste Weg, das Gesichtsfeld zu bestimmen, ist folgender: Sie schauen in den Automaten und sagen, wo Sie etwas sehen, wann es in Ihrem Gesichtsfeld erscheint. Das ist mit der Elektroretinografie nicht gut möglich; das ist dann immer nur annäherungsweise ein Hinweis.

Frau Teupen: Da geht es ja um die ganz kleinen Kinder. Bei Säuglingen kann man Perimetrie ja gar nicht machen.

Herr Prof. Kurlemann (Bonifatius Hospital): Ja, ganz genau. Elektroretinographie funktioniert grundsätzlich nur in Narkose.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Wenn es keine weiteren Fragen gibt, dann war es das schon mit der Anhörung, und ich bedanke mich herzlich. – Sie haben aber das letzte Wort, Herr Steinschulte.

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Das weiß ich sehr zu schätzen, Herr Zahn. Vielen Dank. – Ein kleines Fazit von der Firma Desitin: Der Wirkstoff Vigabatrin wird seit mehr als 20 Jahren in der Epilepsie eingesetzt. Der Wirkstoff hat somit keinen Unterlagenschutz mehr. Wir halten das Verfahren, PUMA-Arzneimittel in die Nutzenbewertung einzubeziehen, zumindest für problematisch. Möglicherweise benötigen wir einen besser gangbaren Weg. Gerade für so ultraseltene Erkrankungen und extrem kleine Patientenkohorten würden wir uns ein anderes Format oder vielleicht zumindest eine Freistellung von der Dossierpflicht oder eine Art Privilegierung im Sinne der Orphan Drugs wünschen.

Der Vorteil von Kigabeq ist nicht auf der Wirkstoffebene zu suchen, sondern liegt in der Möglichkeit einer nebenwirkungsarmen Möglichkeit, den Wirkstoff präzise dosieren zu können, was mit dem anderen Vigabatrin-Präparat Sabril nicht möglich ist. Dass eine PUMA-Zulassung eine Nutzenbewertung mit einer Dossierpflicht nach sich zieht, halten wir für nicht ganz optimal. Ziel einer PUMA-Zulassung ist es doch, die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen bekannter Wirkstoffe, die bereits zugelassen sind, zu fördern. Die Medikation von Kindern benötigt hohe Aufmerksamkeit. Wir haben in Deutschland einen Notstand an Kinderarzneimitteln, weil es dafür keine zugelassenen Arzneimittel gibt: Fast die Hälfte aller Arzneimittelverordnungen im Bereich der Kinder sind Off-label. Ich möchte deshalb an dieser Stelle noch einmal darum bitten, Kigabeq nicht nur formal zu bewerten, sondern auch die Vorteile zu sehen, die dieses PUMA den kleinsten Patienten bieten kann, die auf Vigabatrin angewiesen sind. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Steinschulte. – Sie können sicher sein, dass das, was hier erörtert worden ist, in die weiteren Beratungen des G-BA einfließt. Ich möchte mich ganz herzlich für Ihre Ausführungen und für die Wortmeldungen aller Teilnehmer hier bedanken. Hiermit schließe ich die Anhörung. – Vielen Dank.

Herr Dr. Steinschulte (Desitin): Vielen herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:36 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-155-z Vigabatrin

Stand: August 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vigabatrin (2019-B-155-z) Zur Behandlung des West-Syndroms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatrin N03AG04 Kigabeq®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre zur Behandlung als Monotherapie von infantilen Spasmen (West-Syndrom)
Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga – ACTH	
Tetracosactidhexa acetat H01AA02 Synacthen-Depot® und Synacthen®	Synacthen-Depot® West-Syndrom Aus FI 4.2: Dosierungen für Säuglinge ab 1 Monat Synacthen® Therapeutisch beim West-Syndrom anstelle von Synacthen Depot 1 mg, wenn die i.v. Gabe einer i.m.Injektion vorzuziehen ist.
Glukokortikoide	
Prednison H02AB07 z.B. Cutason® 5, 20 und 50 mg Tabletten	Neurologie (DS: a) – BNS-Krämpfe Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder
Prednisolon H02AB06 z.B. Dermosolon® 5, 10 und 20 mg Tabletten	Neurologie (DS a) Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes), BNS-Krämpfe . Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder
Natrium(methylpre dnisolon-21- succinat)	Neurologie (DS: 3, 6): Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, BNS-Krämpfe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

H02AB04 z.B. Metypred® 125, 250 mg und forte 1000 mg GALEN	kurzfristige Behandlung von akuten Schüben bei Multipler Sklerose. Metypred kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression Aus FI 4.2: Bei Kindern sollte die Behandlung in möglichst niedriger Dosierung erfolgen. In besonderen Fällen (z.B. BNS-Krämpfe), kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.
--	--

Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate

Clonazepam N03AE01 z.B. Antelesin 0,5 und 2 mg	Generalisierte Epilepsien vom Typ des Petit Mal, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (z. B. West Syndrom , Lennox-Gastaut Syndrom) sowie bei Absence-Epilepsien und anderen myoklonischen Syndromen, wenn andere Antiepileptika nicht anwendbar sind oder alleine nicht ausreichen.
Nitrazepam N05CD02 z.B. Nitrazepam- neuraxpharm 5 und 10 mg Tabletten	<ul style="list-style-type: none">– Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes. Aus FI 4.2: Bei BNS-Krämpfen Säuglinge und Kleinkinder erhalten als Tagesdosis 2,5 - 5 mg Nitrazepam in einer Einzelgabe mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juli 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-155z (Vigabatrin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Juli 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AEDs	anti-epileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	infantile spasms
KD	ketogenic diet
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre zur Behandlung als Monotherapie von infantilen Spasmen (West-Syndrom).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation infantile Spasmen (West-Syndrom) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.07.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 181 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Prezioso G et al., 2018 [3].

Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review.

Fragestellung

In this systematic review, we focus on the efficacy of the KD as adjunctive therapy for IS patients.

Methodik

Population:

- Patients with infantile spasms (IS)

Intervention:

- ketogenic diet (KD)

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- Primary outcome: overall seizure reduction of greater than 50% after a 1-to 6-month follow-up period
- Secondary outcomes: rate of seizure-free patients after at baseline and after 1-,3-,and 6-month follow-up period; (ii) the effect of gender, etiology of IS, age at onset of spasms, age at start of KD on a complete response to KD; (iii) rate of seizure-free patients after 12 and 24 months of follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- In February 2017, a computer search was performed using Medline (PubMed version), EMBASE (Ovid) database, the Cochrane Library, and the National Institutes of Health clinical trial registry.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies (341 patients) were included in the final analysis: four prospective and nine retrospective studies.

Charakteristika der Population:

- The rate of males vs females and UE vs SGM etiology was not uniformly reported. Among the eight studies reporting gender distribution data, 143 of 249 patients (57.4%) were males; among the 10 studies reporting etiology data, 105 of 290 patients (36.2%) presented with UE spasms and 185 patients (63.8%) had SGM spasms.
- The mean age at IS onset was stated only in four studies with an overall range of 0-14 months.
- Most of the studies selected patients with refractory IS, that is, after inadequate response to ≥ 2 anti-epileptic drugs (AEDs).
- Diet duration was not uniformly reported

Qualität der Studien:

- Whereas the review did not include RCTs, but only lower quality evidence studies, the “risk of bias” assessment was not performed.

Studienergebnisse:

- A median rate of 64.7% of patients experienced a spasm reduction $>50\%$ (IQR: 38.94%).
- The median spasm-free rate was 34.61% (IQR: 37.94%).
- IS of unknown etiology seemed to have an increased probability of achieving freedom from seizures (RR: 1.72, 95%CI: 1.18-2.53).
- Long-time follow-up data revealed a median seizure-free rate of 9.54% (IQR: 18.23%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although the literature is still lacking in high-quality studies, which could provide a stronger level evidence, our findings suggest a potential benefit of KD for drug-resistant IS patients.

Kommentare zum Review

- no RCT included

3.4 Leitlinien

NICE, 2012 [2].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Epilepsies: diagnosis and management (last updated: April 2018)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

10.9 Infantile Spasms (West syndrome)

- First-line treatment in infants with infantile spasms
 - Discuss with, or refer to, a tertiary paediatric epilepsy specialist when an infant presents with infantile spasms. [new 2012]
Quality of evidence: There was no evidence sought for this recommendation. The recommendation was based on GDG expertise.
 - Offer a steroid (prednisolone or tetracosactide) or vigabatrin as first-line treatment to infants with infantile spasms that are not due to tuberous sclerosis. Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin or steroids. [new 2012]
Quality of evidence: Overall number and quality of studies was limited. There was heterogeneity of cause of infantile spasms, dosage of interventions, and duration of the treatment and follow-up. All of the studies were of limited power and do not exclude the possibility of significant differences between the treatments.
 - Offer vigabatrin as first-line treatment to infants with infantile spasms due to tuberous sclerosis. If vigabatrin is ineffective, offer a steroid (prednisolone or tetracosactide). Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin or steroids. [new 2012]

Quality of evidence: Overall number and quality of studies was limited. Heterogeneity of cause, dosage of interventions, and duration of the treatment and follow-up. All of the studies were of limited power and do not exclude the possibility of significant differences between the treatments.

Wilmshurst JM et al., 2015 [4].

International League Against Epilepsy (ILAE)

Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to recommend a logical, viable approach to the standard and optimal management of the infant with seizures, wherever possible according to evidence-based data.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

Evidence tool used	Quality of the research	Class	Description
AAN practice parameters	Quality of the research	Class 1	A statistical, population-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. All patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations
		Class 2	A statistical, nonreferral-clinic-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. Most (>80%) patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations
		Class 3	A selected, referral-clinic-based sample of patients studied during the course of the condition. Some patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation by someone other than the treating physician
		Class 4	Expert opinion, case reports, or any study not meeting criteria for class I-III
AAN practice parameters	Strength of the practice recommendation based on the reviewed literature	Level A	Established as effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level B	Probably effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level C	Possibly effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level U	Data are inadequate or conflicting; treatment, test or predictor unproven
GRADE	Grade of the recommendation	1A	Strong recommendation/high-quality evidence
		1B	Strong recommendation/moderate quality evidence
		1C	Strong recommendation/low or very low quality evidence
		2A	Weak recommendation/high quality evidence
		2B	Weak recommendation/moderate quality evidence
		2C	Weak recommendation/low or very low quality evidence
Committee consensus	Expert opinion		Group consensus in the setting where the AAN and GRADE assessments failed to provide an adequate level of evidence to direct intervention

Recommendations

(...) West syndrome is characterized by an electroclinical triad of (1) epileptic spasms, (2) hypsarrhythmia on EEG study, and (3) developmental stagnation or regression. The incidence is estimated to be around 2–3 per 10,000 live births. (...)

Epilepsy type	AED therapy	Recommendation Seizures	Strength Efficacy	AAN recommendations A, B, C, U
Focal seizures	Levetiracetam	Effective	Strong	A
	Topiramate	Ineffective	Strong	A
	Lamotrigine	Ineffective	Strong	A
	Gabapentin	Ineffective	Strong	A
	Oxcarbazepine	Ineffective	Strong	A
	Felbamate	No data		U
	Tiagabine	No data		U
Generalized seizures	Zonisamide	No data		U
	Levetiracetam	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Clobazam	Possibly effective	Weak	C
	Epileptic spasms	Low dose ACTH	Probably effective	Strong
High dose ACTH		Probably effective	Strong	B
Prednisone		Possibly effective	Weak	C
Vigabatrin		Possibly effective	Weak except tuberous sclerosis complex	C
Benign infantile convulsions	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
	Phenobarbital	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
Dravet syndrome	Stiripentol ^d	Effective	Strong	A
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Zonisamide	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Bromide	Possibly effective	Weak	C
	Ketogenic diet	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Exacerbate	Strong	A
	Carbamazepine	Exacerbate	Strong	A
	Phenytoin	Exacerbate	Strong	A
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
Benign myoclonic epilepsy of infancy	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Clonazepam	Possibly effective	Weak	C
	Ohtahara syndrome	Topiramate	Poorly effective	Weak
Conventional AEDs		Poorly effective	Weak	C
ACTH, prednisone		Poorly effective	Weak	C
Pyridoxine		Poorly effective	Weak	C
Provoked or situational seizures	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
	Phenobarbital	Ineffective	Weak	B

Columns marked in bold correlate where recommendations are supported by strong level of evidence.
^dIn combination with valproate and clobazam.

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), 2014 [1].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie bezieht sich auf die Therapie der BNS-Epilepsie („infantile spasms“) im oben definierten Sinne, unabhängig von ihrer jeweiligen Ätiologie. Für die Bewertung wurden folgende Aspekte beurteilt:

- Welche Rahmenbedingungen führen am wahrscheinlichsten zu einer erfolgreichen Therapie?

- Welche Therapie führt rasch zu einem nachhaltigen Sistieren der BNS-Anfälle und Verschwinden der Hypsarrhythmie?
- Welche Therapie hat die wenigsten Nebenwirkungen?
- Welche Therapie ist bei bestimmten ätiologischen Untergruppen der BNS-Epilepsie besonders gut wirksam?
- Unter welcher Therapie wird das beste neurologische und kognitive Ergebnis erzielt?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

	Studien (RCT) oder RCT mit einem sehr niedrigen Bias-Risiko.
1 ⁺	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem niedrigen Bias-Risiko.
1 ⁻	Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem hohen Bias-Risiko.
2 ⁺⁺	Hochwertige systematische Reviews von Fallkontroll- oder Kohortenstudien, hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der hohen Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2 ⁺	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der mittleren Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2 ⁻	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit einem signifikanten Risiko, dass die dargestellte Beziehung nicht kausal ist.
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Einzelfallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.



Qualität der Evidenz	Empfehlungsformulierung	Symbolik
hoch in der Regel EK 1++ und 1+, in begründeten Fällen auch EK 2++ oder 2+	Patienten sollen	↑↑
mittel in der Regel EK 2++ und 2+, in begründeten Ausnahmen auch EK 3 oder abgewertete EK 1++ oder 1+	Patienten sollten	↑
schwach in der Regel EK 3, in begründeten Ausnahmefällen auch abgewertete EK 2++ oder 2+	Patienten können	↔

Sonstige methodische Hinweise

- Version 2.0 1. Aktualisierung Oktober 2014

Empfehlungen

(...) Ein West-Syndrom liegt vor, wenn die BNS-Anfälle mit Hypsarrhythmie im EEG assoziiert sind.

Medikamente

Empfehlung 4

Hoch	Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollten primär mit ACTH, Glucocorticoiden oder Vigabatrin behandelt werden. Abstimmung: 12/12	↑
------	---	---

Statement 4

Eine generelle Priorität für eines der Medikamente ergibt sich aus der Studienlage nicht. Bei unbekannter Ätiologie ergibt sich möglicherweise eine Priorität für ACTH oder Glucocorticoide gegenüber Vigabatrin.
Abstimmung: 12/12

Statement 5

Eine evidenz-basierte Empfehlung für ein bestimmtes Therapieschema kann nicht gegeben werden. Im Rahmen einer Expertenmeinung (EK4) halten wir folgende Therapieschemata für praktikabel (detaillierte Angaben: siehe Lux et al 2004)

- Prednisolon 40-60mg/Tag per os: Dauer jeweils 2 Wochen + 2 Wochen schrittweise Beendigung
- Depot ACTH (Tetracosactide): 40 IE i.m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os
- Vigabatrin 100-150mg/kg/Tag: 3 Monate + 1 Monat schrittweise Beendigung

Abstimmung: 11/11

Kommentar zu Empfehlung 4 und Statement 4 und 5: Obwohl die Wirksamkeit dieser Medikamente mit einem hohen Evidenzgrad belegt ist, wird nur eine mittlere Empfehlung ausgesprochen. Die Gründe liegen in den nicht unerheblichen potentiellen Nebenwirkungen, die eine individuell abweichende Therapieentscheidung erforderlich machen kann.

Grundsätzlich wird ein genaues Studium der jeweiligen Therapieregime vor ihrer Anwendung empfohlen. Für eine konkrete Empfehlung von Dosierung und Behandlungsdauer reicht die Studienlage nicht aus. In Statement 5 werden 3 Therapieschemata aufgeführt, die von den Autoren der Leitlinie als praktikabel bewertet werden. Die Überlegenheit dieser Schemata gegenüber anderen Therapieschemata ist nicht belegt. Deshalb werden im Folgenden auch andere Schemata kurz erwähnt.

ACTH steht im deutschsprachigen Raum nur als synthetisches Produkt zur Verfügung (Synacthen®, Depot-Synacthen®). Durch die vorliegende Literatur ist recht gut abgesichert, dass niedrige ACTH-Dosen ebenso wirksam sind wie hohe und auch mit kurzen Therapieprotokollen (Lux et al. 2004) ein guter Therapieerfolg erzielt werden kann.

- Japanische Autoren verabreichen sehr niedrige Dosierungen von 0,2-1 IU/kg synthetischem ACTH täglich über 4 bis 6 Wochen.
- Vigevano und Cilio (1997) behandeln mit 10 IU Depot-ACTH täglich über 40 Tage.

- Prinzipiell kann auch das Schema des Königsteiner Arbeitskreises verwendet werden: 15 IU/m² synthetisches Depot-ACTH täglich für 2 Wochen, bei Erfolglosigkeit Steigerung auf 30 IU/m² für weitere 2 Wochen. Bei Erfolg schrittweise Reduktion durch wöchentliche Vergrößerung der Injektionsintervalle um je einen Tag über 18 Wochen. Es ist allerdings fraglich, ob die sehr lange Behandlungszeit Vorteile gegenüber den zuletzt publizierten kurzen Therapieschemata aufweist.

Orale Glucocorticoide: Für die Therapie stehen Prednisolon, Prednison und Hydrocortison zur Verfügung. Am besten untersucht sind Prednisolon und Prednison in Dosierungen von 2mg/kg/Tag bis 60 mg/Tag (entsprechend etwa 7,5mg/kg/Tag). Niedrigere Dosen von Prednison sind möglicherweise weniger wirksam (Baram et al. 1996, Hrachovy et al. 1979, 1983) als höhere Dosen von Prednisolon (Lux et al. 2004). Daher kann eine Dosierung von 5mg/kg/Tag Prednisolon über 2 Wochen, mit der Option, bei Nichtansprechen nach 1 Woche auf 7,5mg/kg/Tag zu steigern, empfohlen werden (entspricht in etwa 40-60mg/Tag bei Lux et al. 2004).

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 4 bis 16 Wochen. Bei kurzer Behandlungsdauer (4 Wochen) ist die Rezidivrate möglicherweise höher (Lux et al. 2005) als bei längerer Dauer (Snead et al. 1983). Daher kann ein „therapeutisches Ausschleichen“ über weitere 4 bis 6 Wochen in Betracht gezogen werden (z.B. um 1mg/kg/Tag pro Woche).

Bei Non-Respondern (nach 2 Wochen) empfiehlt sich ein Wechsel auf ein anderes Therapieschema. Dabei entfällt das therapeutische, nicht aber das endokrinologische Ausschleichen (siehe unten).

Ausschleichen der ACTH-/Corticoid-Dosis unter endokrinologischen Gesichtspunkten.

Nach Veröffentlichung der Leitlinie auf der Homepage der Gesellschaft für Neuropädiatrie (Januar bis März 2009) gab es kritische Diskussionsbeiträge zur Beendigung von ACTH und Glucocorticoiden, die im Text berücksichtigt sind.

- Es gibt keine Studie, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung ein bestimmtes Vorgehen bei der Beendigung von ACTH oder Glucocorticoiden (Ausschleichen) nahe legt.
- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von ACTH oder Glucocorticoiden. Insbesondere bei kurzen Therapieprotokollen wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit dem Absetzen von ACTH und Glucocorticoiden beobachtet bzw. beschrieben (z. B. Lux et al 2003, persönliche Mitteilung J. Osborne 2008).
- Es gibt keine Daten, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche Corticoidsubstitution Störungen vermeiden kann.
- Dennoch gibt es nicht nur theoretische Hinweise darauf, dass im Anschluss an eine Therapie mit ACTH oder Glucocorticoiden Komplikationen im Zusammenhang mit einer supprimierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und damit einer unzureichenden Cortisol-Antwort bei körperlichem Stress (z.B. Fieber, Trauma, Operation) auftreten können. Dieses Risiko ist umso höher, je länger die Therapie durchgeführt wurde.
- Die Datenlage reicht für eine generelle Empfehlung nicht aus, rechtfertigt aber die

Darstellung von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die ein solches Risiko mindern können. Klinische Studien zur entsprechenden Risikoabschätzung sind unbedingt anzustreben.

Um das Risiko einer akuten Krise infolge Cortisolmangels zu vermindern, wird insbesondere nach längerer Therapie mit Glucocorticoiden folgendes Reduktionsschema vorgeschlagen: Wenn im Rahmen der therapeutischen Reduktion von Prednisolon die physiologische Prednisolon-Dosis von 2,5-3mg/m²/Tag erreicht ist, sollte eine Umstellung auf die Äquivalenzdosis 10-12mg/m²/Tag Hydrocortison in 2-3 Einzeldosen erfolgen. Anschließend Reduktion um 2mg/m²/Woche bis auf 50% der physiologischen Hydrocortisondosis (5-6mg/m²/Tag) über mehrere Wochen. In dieser Reduktionsphase kann die Messung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum alle 4 Wochen bis

zur Normalisierung insofern von Bedeutung sein, als dass bei Erreichen der Normalwerte individuell Hydrocortison abgesetzt werden kann. Es ist aber zu beachten, dass eine ausreichende hormonelle Antwort der Nebennierenrinde auf körperlichen Stress damit möglicherweise noch nicht gewährleistet ist.

Diese ausbleibende Stressreaktion kann bis zu einem Jahr nach Ende der ACTH- oder Corticoidtherapie beobachtet werden und zu schweren Komplikationen (z.B. lebensbedrohlichen Hypoglykämien) führen.

Die Durchführung eines Synacthentestes in 4-wöchentlichen Abständen, bis die Stressreserve wieder hergestellt ist (Peak-Cortisol >550nmol/l) bringt eine weitere Information: bis zur Normalisierung des Synacthentestes (oder wenn kein Synacthentest vorliegt) sollte bei Auftreten von Stress 25-30mg/Tag Hydrocortison in 3-4 Einzeldosen oral oder als Dauerinfusion verabreicht werden.

ACTH kann durch die negative Rückkopplung ebenfalls die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse supprimieren, allerdings ist diese Suppression weniger gut vorhersehbar und dokumentiert als bei der Corticoidtherapie. Vor Absetzen einer ACTH-Therapie sollte demnach ebenso eine Bestimmung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum und bei einer nicht ausreichenden Morgen-Cortisolkonzentration ein Ausschleichen über Hydrocortison nach dem oben genannten Schema erfolgen. In diesem Fall kann die intakte Stressreserve nur mittels eines CRH-Testes nachgewiesen werden. Die Beurteilungskriterien für diesen Test variieren in der Literatur aber erheblich und sind nicht explizit auf das Säuglingsalter bezogen. Bei Erwachsenen wird ein Cortisolanstieg um >200nmol/l und ein ACTH-Anstieg um mindestens 50% als ausreichend angesehen. Alle Patienten mit ACTH oder Glucocorticoiden sollten einen Notfallpass und eine entsprechenden Elterninformation erhalten (siehe Beilage).

Vigabatrin wird in den meisten Studien in Dosen von 75-150mg/kg verabreicht (Lux et al 2005, Vigevano et al. 1997, Capovilla et al. 2003). Meist erfolgt die initiale Einstellung in 1 bis 2 Schritten auf 75-100mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150mg/kg, wenn der Therapieerfolg ausbleibt (Lux et al. 2005). Bei Nicht- oder unzureichendem Ansprechen sollte Vigabatrin wegen der potentiellen Gefahr von späteren Gesichtsfeldeinschränkungen rasch wieder abgesetzt werden. Bei Therapierespondern kann wahrscheinlich nach ca. 6 onaten die Therapie beendet werden (Capovilla et al. 2003) (in der derzeit laufenden ICISS-Studie wird Vigabatrin nach 3 Monaten wieder ausgeschlichen).

Empfehlung 5

Hoch	Bei Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex soll Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Abstimmung: 10/10	↑↑
------	--	----

Kommentar zu Empfehlung 5: Tuberöse Sklerose Komplex ist eine häufige Ursache der BNS-Epilepsie (1-33%, im Durchschnitt 11%) (Frost et al. 2003). In allen Studien konnte eine gute Wirkung

von Vigabatrin bei BNS-Epilepsie im Zusammenhang mit Tuberöse Sklerose Komplex aufgezeigt werden.

Empfehlung 6

schwach	Sultiam, Topiramate, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine können eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl wirkungslos waren. Auch eine ketogene Diät kann in Betracht gezogen werden. Abstimmung: 10/10	⇔
---------	--	---

Empfehlung 7

schwach	Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden. Abstimmung: 11/11	↑
---------	---	---

Kommentar zu Empfehlung 7: In Anbetracht der ungünstigen Prognose einer therapierefraktären BNS-Epilepsie wurde bei schwacher Evidenz eine mittlere Empfehlung ausgesprochen. Die vorliegenden Daten sprechen für eine bessere Entwicklung der operierten Kinder im Vergleich zu nicht operierten Kindern in anderen publizierten Studien [176,179]. Hierbei fiel die Entwicklung umso besser aus, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war. Bei Non-Respondern sollte deshalb die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens früh evaluiert werden, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen. Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

- therapierefraktäre BNS-Epilepsie,
- keine Hinweise auf degenerative oder metabolische Erkrankung,

keine Kontraindikationen für eine Operation und keine inakzeptablen neuen neurologischen Defizite. Die Vorteile einer besseren Epilepsieeinstellung müssen gegen mögliche, operationsbedingte neurologische Defizite abgewogen werden.

Befunde, die ein epilepsiechirurgisches Vorgehen in Betracht ziehen lassen [186]:

- Fokale Anfälle vor und während der BNS-Epilepsie.
- Fokale strukturelle Veränderungen in CT oder MRT.
- Interiktaler fokaler Hypometabolismus oder iktaler fokaler Hypermetabolismus im PET (nur im Verbund mit CT/MRT oder EEG-Befund).
- Fokale EEG-Veränderungen vor der BNS-Epilepsie, interiktale fokale EEG Veränderungen: subklinische fokale Entladungen, dominanter fokaler SW-Fokus, fokale Verlangsamung, fokale verminderte beta-Wellen.
- lokale neurologische Zeichen.

Die prächirurgische Abklärung sollte nur an einem pädiatrisch erfahrenen Epilepsie-Zentrum durchgeführt werden. Bei nachgewiesener Therapieresistenz sollte der Operationszeitpunkt so früh als möglich gewählt werden.

Statement 6

Therapieansätze, deren Wirksamkeit nicht in einer prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen wurde, werden als methodisch nicht ausreichend geprüft angesehen und können nicht allgemein empfohlen werden.

Abstimmung: 11/11

Statement 7

Die Anwendung solcher Therapieansätze sollte in größerem Umfang nur im Rahmen kontrollierter, randomisierter Studien (RCT) erfolgen.

Individuell können sie bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach sorgfältiger Aufklärung der Sorgeberechtigten eingesetzt werden

Abstimmung: 12/12

Kommentar zu Statement 6 und 7: In Anbetracht vorhandener rasch wirksamer Medikamente, ist ein „Probieren“ mit nicht geprüften Therapien als initiale Maßnahme nicht zu rechtfertigen. Ungeprüfte Therapieansätze sind nur im Rahmen qualitativ akzeptabler Studien oder bei Therapieresistenz anzuwenden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2019)
am 10.07.2019**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees
#2	(west* NEXT syndrom*):ti,ab,kw OR (Hypsarrhythmia*):ti,ab,kw
#3	(spasm*):ti,ab,kw AND (infant* OR nodding OR nutans):ti,ab,kw
#4	(salaam* OR jackknife OR lightning):ti,ab,kw AND (attack* OR seizure*):ti,ab,kw
#5	{OR #1-#4}
#6	#5 with Cochrane Library publication date Between Jul 2014 and Jul 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.07.2019

#	Suchfrage
1	spasms, infantile[MeSH Terms]
2	((west syndrom*[Title/Abstract]) OR west's syndrom*[Title/Abstract]) OR Hypsarrhythmia*[Title/Abstract]
3	(Spasm*[Title/Abstract]) AND (infant*[Title/Abstract] OR nodding[Title/Abstract] OR nutans[Title/Abstract])
4	((Salaam*[Title/Abstract] OR jackknife[Title/Abstract] OR lightning[Title/Abstract])) AND (attack*[Title/Abstract] OR seizure*[Title/Abstract])
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
7	(#6) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.07.2019

#	Suchfrage
1	epilepsy[Major Topic]
2	spasms, infantile[MeSH Terms]
3	((west syndrom*[Title/Abstract] OR west's syndrom*[Title/Abstract]) OR Hypsarrhythmia*[Title/Abstract] OR epileps*[Title] OR seizure*[Title])
4	(Spasm*[Title/Abstract] AND (infant*[Title/Abstract] OR nodding[Title/Abstract] OR nutans[Title/Abstract])
5	((Salaam*[Title/Abstract] OR jackknife[Title/Abstract] OR lightning[Title/Abstract]) AND (attack*[Title/Abstract] OR seizure*[Title/Abstract])
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)**. Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom): S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 022-022. 31.10.2014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-022l_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf.
2. **National Clinical Guideline Centre (NCGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Epilepsies: diagnosis and management (last updated: April 2018) [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 04.07.2019]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>.
3. **Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A**. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):4-11.
4. **Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al**. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):1185-1197.