



**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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	20
4. Verfahrensablauf .....	20
5. Beschluss .....	22
6. Anhang.....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>28</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	28
2. Bewertungsentscheidung .....	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2 Nutzenbewertung .....	28
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	28
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28
2.2.4 Therapiekosten.....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1 Stellungnahme Desitin Arzneimittel GmbH .....	37

5.2	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	47
5.3	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	52
5.4	Stellungnahme Eisai GmbH.....	58
5.5	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	64
5.6	Stellungnahme UCB Pharma GmbH .....	71
5.7	Stellungnahme Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM).....	78
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>85</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	85
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	92

## **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 vollständiges 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](http://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 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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie.

### 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. Für die Indikation zugelassen sind folgende Wirkstoffe: Brivaracetam, Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
- 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.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie zweckmäßig ist. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob eine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Kombinationsbehandlung fokaler bzw. partieller epileptischer Anfälle (mit oder ohne Generalisierung) stehen die bereits unter 1. genannten Wirkstoffe Brivaracetam, Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid zur Verfügung.

Darüber hinaus werden folgende für die Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe und in der Versorgung verwendeten sowie in Leitlinien neben den zugelassenen Alternativen empfohlen: Pregabalin, Perampanel, Phenobarbital, Eslicarbazepin, Tiagabin.

Eine Überlegenheit für einen der oben genannten Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Valproinsäure für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis unter 7 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Eine chirurgische Intervention zur Behandlung der Epilepsie („Epilepsiechirurgie“) kann bei Patienten mit einer therapieresistenten Epilepsie erwogen werden und kommt somit im Anwendungsgebiet grundsätzlich als therapeutische Option in Frage. Da nur bei einem geringen Teil der Patienten eine chirurgische Intervention letztendlich durchgeführt wird, kommt diese Option nicht regelhaft infrage und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 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.“

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 wurde eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie 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 mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden“ ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Vigabatrin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

## 2.2 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 Epilepsie-Patientenzahlen werden zwei Quellen herangezogen. In einem Review von Forsgren et al. (2005)<sup>1</sup> wurden europäische Studien von 1970 bis 2003 betrachtet und die Prävalenz der aktiven Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen auf 4,5 bis 5 pro 1000 geschätzt. Eine weitere Publikation (Hamer et al., 2012)<sup>2</sup>, in welcher Diagnose- und Verschreibungsdaten aus einer Datenbank mit einer Stichprobe von 7,2 Millionen deutschen Patientinnen und Patienten um Jahr 2009 ausgewertet wurden, errechnete eine Prävalenz von 5,2 pro 1000 Kindern und Jugendlichen, die antikonvulsive Medikamente einnehmen. Aus den Quellen abgeleitet wird mit einer Prävalenz der aktiven Epilepsie von 4,5 bis 5,2 pro 1000 Kindern und Jugendlichen gerechnet.

<sup>1</sup> Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A. & Sillanpaa, M. 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 12(4), 245-53. Epub 2005/04/05.

<sup>2</sup> Hamer, H. M., Dodel, R., Strzelczyk, A., Balzer-Geldsetzer, M., Reese, J. P., Schoffski, O., et al. 2012. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of Neurology*, 259(11), 2376-84. Epub 2012/05/01.

Ausgehend von der Epilepsie-Prävalenz wird der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen anhand von zwei Quellen bestimmt. Bei Forsgren et al. (2005)<sup>1</sup> wurde angegeben, dass fokale Anfälle bei 42 bis 60 % der Kinder auftreten. Eine weitere Quelle (Pfäfflin, 2011)<sup>3</sup> gibt generalisierte Epilepsien bei 50 bis 65 % der Kinder an, wodurch sich im Umkehrschluss eine fokale Epilepsie bei 35 bis 50 % der Patienten ergibt. Aus beiden Quellen zusammengefasst ergibt sich somit eine Spanne von 35 bis 60 % mit fokaler Epilepsie.

Eine Erhebung der Bevölkerungszahl in Deutschland im Indikationsgebiet (Alter: 1 Monat bis unter 7 Jahre) wurde mithilfe der Datenbank der Gesundheitsberichterstattung des Bundes<sup>4</sup> durchgeführt. Anhand einer Extraktion der Anzahl der 1-monat bis 6-jährigen aus den Bevölkerungszahlen der Neugeborenen bis 10-jährigen in Deutschland am Stichtag des 31.12.2018 ergibt sich hieraus eine Bevölkerungszahl von ca. 5,3 Millionen.

Berechnet mit oben hergeleiteter Prävalenz für fokale Anfälle im Kindesalter ergibt sich in Deutschland ein Patientenkollektiv von ca. 8.400 bis 16.600 Kindern.

Bezugnehmend auf die Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind im Jahr 2018 87,7 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Somit resultiert eine Anzahl von ca. 7.300 bis 14.500 Patientinnen und Patienten.

Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar, da entsprechend der Angaben in der Fachinformation Vigabatrin nur indiziert ist, wenn alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen sich als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

### **2.3 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 Kigabeg<sup>®</sup> (Wirkstoff: Vigabatrin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kigabeg-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kigabeg-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vigabatrin darf nur durch Fachärzte 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.

---

<sup>3</sup> Pfäfflin, M. 2011. Epidemiologie der Epilepsien. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc.id,387,aid,4163.html> [Zugriff am: 26.11.2019]

<sup>4</sup> <http://www.gbe-bund.de/>; Stichtag der Datenerhebung: 31.12.2018; Zugriff am 30.07.2019

## 2.4 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 <sup>5</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vigabatrin TSE	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam LSE + FTA	2 x täglich	365	1	365
Carbamazepin SUS (< 1 Jahr)	1 x täglich	365	1	365
Carbamazepin SUS (6 Jahre)	3 x täglich	365	1	365
Carbamazepin TAB (ab 1 Jahr)	1 - 2 x täglich	365	1	365
Carbamazepin TAB (6 Jahre)	3 x täglich	365	1	365
Clobazam SUE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Gabapentin LSE + HKP	3 x täglich	365	1	365
Lacosamid	2 x täglich	365	1	365

<sup>5</sup> Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH ([https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02\\_ifa\\_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien\\_Darreichungsformen.pdf](https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf)). FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUS: Suspension

Bezeichnung der Therapie <sup>5</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
SIR + FTA				
Lamotrigin TSE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Levetiracetam LSE	2 x täglich	365	1	365
Oxcarbazepin SUE + FTA	2 x täglich	365	1	365
Phenytoin TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Primidon SUS (< 1 Jahr)	2 x täglich	365	1	365
Primidon SUS + TAB (6 Jahre)	2 - 3 x täglich	365	1	365
Primidon TAB (2 Jahre)	2 x täglich	365	1	365
Topiramate FTA	2 x täglich	365	1	365
Valproinsäure LSE + FTA	2 - 4 x täglich	365	1	365
Zonisamid HKP	1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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“<sup>6</sup> zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von unter 1-jährigen

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.08.2019]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Kindern beträgt 7,6 kg, von 1-Jährigen 11,6 kg, von 2-Jährigen 14,1 kg, von 3-Jährigen 16,2 kg, von 4-Jährigen 18,5 kg und von 6-Jährigen 23,6 kg.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 1 Monat bis < 7 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis in Abhängigkeit des Alters als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zweimal täglich“ berechnet.

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, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ein ggf. anfallender Verwurf nach Ablauf der Haltbarkeit mit eingerechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vigabatrin TSE	< 1 Jahr	152 mg	40 mg/ kg = 304 mg	3 x 100 mg	1095 x 100 mg
	6 Jahre	500 mg - 750 mg	1 g - 1,5 g	2 x 500 mg - 3 x 500 mg	730 x 500 mg - 1095 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brivaracetam LSE	4 Jahre	9,25 mg - 37 mg	1 - 4 mg/kg = 18,5 mg - 74 mg	2 x 10 mg - 2 x 37 mg	7.300 mg - 27.010 mg
	6 Jahre	11,8 mg - 47,2 mg	1 - 4 mg/kg = 23,6 mg - 94,4 mg	2 x 12 mg - 2 x 47 mg	8.760 mg - 34.310 mg
Brivaracetam FTA	4 Jahre	9,25 mg - 37 mg	1 - 4 mg/kg = 18,5 mg - 74 mg	2 x 10 mg - (2 x 25 mg + 2x 10mg)	730 x 10 mg - (730 x 25 mg + 730x10mg)
	6 Jahre	11,8 mg - 47,2 mg	1 - 4 mg/kg = 23,6 mg - 94,4 mg	2 x 10 mg - 2 x 50 mg	730 x 10 mg - 730 x 50 mg
Carba- mazepin SUS	< 1 Jahr	76 mg - 152 mg	10 - 20 mg/kg = 76 -152 mg	1 x 100 mg <sup>7</sup> - 1 x 200 mg	36.500 mg - 73.000 mg
	6 Jahre	78,7 - 157,3 mg	10 – 20 mg/kg = 236 - 472 mg	3 x 100 mg - (2 x 200 mg + 1 x 100 mg)	109.500 mg - 182.500 mg

<sup>7</sup> 5 ml Suspension (= 1 Messlöffel) enthält 100 mg Carbamazepin. Die geringste Dosierung laut Fachinformation ist 1 mal täglich 100 mg Carbamazepin.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Carbamazepin TAB	1 Jahr	58 -116 mg	10 - 20 mg/kg = 116 - 232 mg	1 x 0,5 x 200 mg <sup>8</sup> - 2 x 0,5 x 200 mg	(182,5 x 200 mg) - (365 x 200 mg)
	6 Jahre	78,7 - 157,3 mg	10 - 20 mg/kg = 236 - 472 mg	3 x 0,5 x 200 mg - (2 x 200 mg + 1 x 0,5 200 mg)	547,5 x 200 mg - (912,5 x 200 mg)
Clobazam SUE	< 1 Jahr	0,38 mg	0,1 mg/kg = 0,76 mg	2 x 0,4 mg	292 mg
	6 Jahre	7,08 mg - 23,6 mg	0,3-1,0 mg/kg = 7,08 - 23,6 mg	1 x 7 mg - 1 x 23,6 mg	2.555 mg - 8.614 mg
Clobazam TAB	6 Jahre	7,08 mg - 23,6 mg	0,3 - 1,0 mg/kg = 7,08 - 23,6 mg	0,5 x 10 mg - 1,25 x 20 mg	182,5 x 10 mg - 456,25 x 20 mg
Gabapentin LSE	6 Jahre	196,67 mg - 275,33 mg	25 - 35 mg/kg = 590 - 826 mg	3 x 200 mg - 3 x 275 mg	219.000 mg - 301.125 mg
Gabapentin HKP	6 Jahre	196,67 mg - 275,33 mg	25 - 35 mg/kg = 590 - 826 mg	6 x 100 mg - (2 x 300 mg + 2 x 100 mg)	2190 x 100 mg - 730 x 300 mg +730 x 100 mg
Lacosamid SIR	4 Jahre	37 mg - 111 mg	4 -12 mg/kg = 74 - 222 mg	2 x 37,5 mg - 2 x 110 mg	27.375 mg - 80.300 mg

<sup>8</sup> Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	6 Jahre	47,2 mg - 141,6 mg	4 -12 mg/kg = 94,4 - 283,2 mg	2 x 47,5 mg - 2 x 142,5 mg	34.675 mg - 104.025 mg
Lacosamid FTA	4 Jahre	37 mg - 111 mg	4 - 12 mg/kg = 74 - 222 mg	2 x 50 mg - 2 x 100 mg	730 x 50 mg -  730 x 100 mg
	6 Jahre	47,2 mg - 118 mg	4 - 10 mg/kg = 94,4 - 236 mg	2 x 50 mg - (2 x 100 mg)	730 x 50 mg - 730 x 100 mg
Lamotrigin TSE	2 Jahre	7,05 mg - 105,75 mg	1 - 15 mg/kg = 14,1 - 211,5 mg <sup>9</sup>	(2 x 5 mg + 2 x 2 mg) <sup>10</sup> - (2 x 100 mg + 2 x 5 mg)	(730 x 5 mg + 730 x 2 mg) - (730 x 100 mg + 730 x 5 mg)
	6 Jahre	11,8 mg - 177 mg	1 - 15 mg/kg = 23,6 mg - 354 mg <sup>7</sup>	(4 x 5 mg) <sup>6</sup> - (2 x 100 mg + 2 x 50 mg + 2 x 25 mg + 2 x 2 mg)	(1.460 x 5 mg) - (730 x 100 mg + 730 x 50 mg + 730 x 25 mg + 730 x 2 mg)

<sup>9</sup> Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

<sup>10</sup> Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Lamotrigin TAB	2 Jahre	14,1 mg - 105,75 mg	1 - 15 mg/kg = 14,1 - 211,5 mg <sup>7</sup>	0,5 x 25 mg <sup>6,11</sup> - 2 x 100mg	182,5 x 25 mg - 730 x 100 mg
	6 Jahre	11,8 mg - 177 mg	1 - 15 mg/kg = 23,6 - 354 mg <sup>7</sup>	0,5 x 25 mg <sup>6,7</sup> - (2 x 100 mg + 2 x 50 mg +2 x 25 mg)	182,5 x 25 mg - (730 x 100 mg + 730 x 50 mg + 730 x 25 mg)
Levetiracetam LSE	< 1 Jahr	76 mg - 228 mg	20 – 60 mg/kg = 152 - 456 mg	2 x 75 mg - 2 x 225 mg <sup>12</sup>	54.750 mg - 164.250 mg
	6 Jahre	236 mg - 708 mg	20 - 60 mg/kg = 472 - 1416 mg	2 x 225 mg - 2 x 700 mg <sup>13</sup>	164.250 mg - 511.000 mg
Oxcarbazepin SUE	6 Jahre	354 mg - 542,8 mg	30 - 46 mg/kg = 708 - 1085,6 mg	2x 360mg - 2x 540mg <sup>14</sup>	262.800 - 394.200 mg

<sup>11</sup> Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

<sup>12</sup> Eine Flasche zu 150 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 3 ml (für bis zu 300 mg Levetiracetam) skaliert von 1 ml bis 3 ml. Um eine möglichst genaue Dosierung sicherzustellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren verordnet werden.

<sup>13</sup> Eine Flasche zu 300 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 10 ml (skaliert von 0,5 ml bis 10 ml mit Skalierungsschritten von jeweils 0,25 ml (entspricht 25 mg).

<sup>14</sup> Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 60 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,5 ml möglich.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Oxcarbazepin TAB	6 Jahre	354 mg - 542,8 mg	30 - 46 mg/kg = 708 - 1.085,6 mg	2 x 300 mg - 2 x 600 mg	730 x 300 mg - 730 x 600 mg
Phenytoin TAB	< 1 Jahr	38 - 60,8 mg	5 - 8 mg/kg = 38 - 60,8 mg <sup>15</sup>	0,5 x 100 mg	182,5 x 100 mg
	6 Jahre	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	730 x 100 mg
Primidon SUS	< 1 Jahr	76 mg	20 mg/kg = 152 mg	2 x 75 mg	54.750 mg
	6 Jahre	236 mg	20 mg/kg = 472 mg	2 x 237,5 mg	164.250 mg
Primidon TAB	2 Jahre	141 mg	20 mg/kg = 282 mg	2 x 0,5 x 250 mg	365 x 250 mg
	6 Jahre	236 mg	20 mg/kg = 472 mg	2 x 250 mg	730 x 250 mg
Topiramamat FTA	2 Jahre	35,25 mg - 63,45 mg	5 - 9 mg/kg = 70,5 - 126,9 mg	(2 x 0,5 x 50 mg + 2 x 0,5 x 25 mg) - (2 x 0,5 x 100 mg + 2x0,5 x 25 mg)	(365 x 50 mg + 365 x 25 mg) - (365 x 100 mg + 365 x 25 mg)

<sup>15</sup> Laut Fachinformation ist bei Kindern unter 6 Jahren die ab dem 2. Behandlungstag verabreichte Dosis nach der Phenytoin-Plasmakonzentration festzulegen. Daher kann an dieser Stelle lediglich die Initialdosis zugrunde gelegt werden.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	6 Jahre	59 mg - 106,2 mg	5 – 9 mg/kg = 118 - 212,4 mg	(2 x 50 mg + 2 x 0,5 x 25 mg) - 2 x 100 mg	(730 x 50 mg + 365 x 25 mg) - 730 x 100 mg
Valproinsäure LSE	< 1 Jahr	114 mg	30 mg/kg = 228 mg <sup>16</sup>	2 x 111,6 mg <sup>17</sup>	81.468 mg <sup>18</sup>
	6 Jahre	354 mg	30 mg/kg = 708 mg <sup>12</sup>	2 x 353,3 mg <sup>19</sup>	257.909 mg <sup>20</sup>
Valproinsäure FTA	< 1 Jahr <sup>21</sup>	114 mg	30 mg/kg = 228 mg	2 x 150 mg <sup>22</sup>	730 x 150 mg
	6 Jahre	354 mg	30 mg/kg = 708 mg	2 x 300 mg + 1 x 150 mg	730 x 300 mg + 365 x 150 mg
Zonisamid HKP	6 Jahre	141,6 - 188,8 mg	6 - 8 mg/kg = 141,6 - 188,8 mg	(1 x 100 mg + 1 x 50 mg) - 2 x 100 mg	(365 x 100 mg + 365 x 50 mg) - 730 x 100 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

<sup>16</sup> Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Natriumvalproat. 1 ml der Lösung zum Einnehmen entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

<sup>17</sup> Die Dosierung von 111,6 mg Valproinsäure entspricht 12 Tropfen der Lösung.

<sup>18</sup> Die Jahresgesamtdosis von 81.468 mg entspricht 8.760 Tropfen der Lösung.

<sup>19</sup> Die Dosierung von 353,3 mg Valproinsäure entspricht 38 Tropfen der Lösung.

<sup>20</sup> Die Jahresgesamtdosis von 257.909 mg entspricht 27.740 Tropfen der Lösung.

<sup>21</sup> Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden.

<sup>22</sup> Die niedrigste mögliche Dosierung mit Filmtabletten bei einer 2-mal täglichen Gabe ist 300 mg täglich. Das entspricht einer mittleren Erhaltungsdosis von 1-jährigen Kindern.

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.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	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					
Brivaracetam 10 mg/ml	300 ml LSE	114,16 €	1,77 €	5,71 €	106,68 €
Brivaracetam 10 mg	14 FTA	35,06 €	1,77 €	1,33 €	31,96 €
Brivaracetam 25 mg	168 FTA	299,86 €	1,77 €	15,99 €	282,10 €
Brivaracetam 50 mg	168 FTA	299,86 €	1,77 €	15,99 €	282,10 €
Carbamazepin 20mg/ml	250 ml SUS	19,19 €	1,77 €	1,05 €	16,37 €
Carbamazepin 200 mg <sup>23</sup>	200 TAB	23,51 €	1,77 €	0,99 €	20,75 €
Clobazam 1 mg/ml	150 ml SUE	158,94 €	1,77 €	64,20 €	92,97 €
Clobazam 2 mg/ml	250 ml SUE	272,00 €	1,77 €	33,04 €	237,19 €
Clobazam 10 mg <sup>23</sup>	50 TAB	18,87 €	1,77 €	0,62 €	16,48 €
Clobazam 20 mg <sup>23</sup>	50 TAB	23,59 €	1,77 €	1,00 €	20,82 €
Gabapentin 50 mg/ml	450 ml LSE	170,96 €	1,77 €	8,86 €	160,33 €
Gabapentin 100 mg <sup>23</sup>	200 HKP	24,78 €	1,77 €	1,09 €	21,92 €
Gabapentin 300 mg <sup>23</sup>	200 HKP	56,60 €	1,77 €	3,61 €	51,22 €
Lacosamid 10 mg/ml	200 ml SIR	77,55 €	1,77 €	3,69 €	72,09 €
Lacosamid 50 mg	168 FTA	354,62 €	1,77 €	105,70 €	247,15 €
Lacosamid 100 mg	168 FTA	462,60 €	1,77 €	25,00 €	435,83 €
Lamotrigin 2 mg <sup>23</sup>	30 TSE	11,03 €	1,77 €	0,00 €	9,26 €
Lamotrigin 5 mg <sup>23</sup>	60 TSE	11,33 €	1,77 €	0,03 €	9,53 €
Lamotrigin 25 mg <sup>23</sup>	42 TSE	12,15 €	1,77 €	0,09 €	10,29 €
Lamotrigin 50 mg <sup>23</sup>	196 TSE	35,64 €	1,77 €	1,95 €	31,92 €
Lamotrigin 100 mg <sup>23</sup>	196 TSE	63,82 €	1,77 €	4,18 €	57,87 €

<sup>23</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lamotrigin 25 mg <sup>23</sup>	200 TAB	22,78 €	1,77 €	0,93 €	20,08 €
Lamotrigin 50 mg <sup>23</sup>	200 TAB	36,39 €	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin 100 mg <sup>23</sup>	200 TAB	65,41 €	1,77 €	4,30 €	59,34 €
Levetiracetam 100 mg/ml <sup>23</sup>	150 ml LSE	67,03 €	1,77 €	4,43 €	60,83 €
Levetiracetam 100 mg/ml <sup>23</sup>	300 ml LSE	94,43 €	1,77 €	6,60 €	86,06 €
Oxcarbazepin 60 mg/ml	250 ml SUE	50,71 €	1,77 €	5,03 €	43,91 €
Oxcarbazepin 300 mg	200 FTA	91,80 €	1,77 €	3,84 €	86,19 €
Oxcarbazepin 600 mg	200 FTA	171,53 €	1,77 €	7,62 €	162,14 €
Phenytoin 100mg <sup>23</sup>	200 TAB	18,74 €	1,77 €	0,61 €	16,36 €
Primidon 25mg/ml <sup>23</sup>	250 ml SUS	20,34 €	1,77 €	0,00 €	18,57 €
Primidon 250 mg <sup>23</sup>	200 TAB	33,95 €	1,77 €	1,82 €	30,36 €
Topiramamat 25 mg <sup>23</sup>	200 FTA	49,42 €	1,77 €	3,04 €	44,61 €
Topiramamat 50 mg <sup>23</sup>	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Topiramamat 100 mg <sup>23</sup>	200 FTA	147,23 €	1,77 €	10,78 €	134,68 €
Valproinsäure 300 mg/ml <sup>23</sup>	100 ml LSE	22,76 €	1,77 €	0,93 €	20,06 €
Valproinsäure 150 mg <sup>23</sup>	200 FTA	24,55 €	1,77 €	1,07 €	21,71 €
Valproinsäure 300 mg <sup>23</sup>	200 FTA	33,86 €	1,77 €	1,81 €	30,28 €
Zonisamid 50 mg <sup>23</sup>	98 HKP	121,83 €	1,77 €	8,77 €	111,29 €
Zonisamid 100 mg <sup>23</sup>	196 HKP	315,21 €	1,77 €	24,06 €	289,38 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 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 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 (Epilepsie)**

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 17.01.2020 B2

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

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

- 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.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen sich alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vigabatrin in Kombination mit anderen Antiepileptika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

#### Patientenpopulation

ca. 7.300 bis 14.500 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](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 Fachärzte 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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatin TSE	1.312,91 € - 5.610,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Brivaracetam LSE + FTA	259,59 € - 2892,28 €
Carbamazepin SUS + TAB	18,93 € - 597,51 €
Clobazam SUE + TAB	60,14 € - 4.086,31 €
Gabapentin LSE + HKP	240,02 € - 2.145,75 €
Lacosamid SIR + FTA	986,73 € - 3.749,58 €
Lamotrigin TSE + TAB	18,32 € - 738,47 €
Levetiracetam LSE	222,02 € - 1.465,89 €
Oxcarbazepin SUE + FTA	314,59 € - 1.153,95 €
Phenytoin TAB	14,93 € - 59,71 €
Primidon SUS + TAB	55,41 € - 488,02 €
Topiramate FTA	219,84 € - 491,58 €
Valproinsäure LSE + FTA	62,76 € - 198,73 €
Zonisamid HKP	953,39 € - 1077,79 €

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

<sup>1</sup> Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH ([https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02\\_ifa\\_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien\\_Darreichungsformen.pdf](https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf)).

FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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](http://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 im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 17. Januar 2020  
BAnz AT 17.01.2020 B2  
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 (Epilepsie)**

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**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

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

– 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.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder ab einem Monat bis unter sieben Jahre, mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen sich alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vigabatrin in Kombination mit anderen Antiepileptika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Patientenpopulation

ca. 7 300 bis 14 500 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<sup>®</sup> (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](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 Fachärzte 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 Infoseite



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie*	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Vigabatrin TSE	1 312,91 € – 5 610,34 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Brivaracetam LSE + FTA	259,59 € – 2 892,28 €
Carbamazepin SUS + TAB	18,93 € – 597,51 €
Clobazam SUE + TAB	60,14 € – 4 086,31 €
Gabapentin LSE + HKP	240,02 € – 2 145,75 €
Lacosamid SIR + FTA	986,73 € – 3 749,58 €
Lamotrigin TSE + TAB	18,32 € – 738,47 €
Levetiracetam LSE	222,02 € – 1 465,89 €
Oxcarbazepin SUE + FTA	314,59 € – 1 153,95 €
Phenytoin TAB	14,93 € – 59,71 €
Primidon SUS + TAB	55,41 € – 488,02 €
Topiramal FTA	219,84 € – 491,58 €
Valproinsäure LSE + FTA	62,76 € – 198,73 €
Zonisamid HKP	953,39 € – 1 077,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

\* Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH ([https://www.ifaftm.de/mandanten/1/documents/02\\_ifa\\_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien\\_Darreichungsformen.pdf](https://www.ifaftm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf)).

FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **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](http://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"*

## **B. 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 Ärztegesellschaften 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 (Epilepsie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vigabatrin (Epilepsie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vigabatrin
- **Handelsname:** Kigabeq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie (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 867.04 kB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vigabatrin (Kigabeq®)

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

- 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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie

Stand der Information: September 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 trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht*

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/472/>

01.10.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vigabatrin (Epilepsie) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
(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 159.69 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vigabatrin - 2019-07-01-D-471*). 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](mailto: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 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/472/>

01.10.2019 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.11.2019 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Desitin Arzneimittel GmbH	22.10.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.10.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	21.10.2019
Eisai GmbH	21.10.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2019
UCB Pharma GmbH	22.10.2019
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	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	Vigabatrin/ 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"><li>1. Kigabeq® hat einen besonderen Nutzen aufgrund der Zulassung als PUMA-Arzneimittel</li><li>2. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht</li><li>3. Die Zielpopulation ist überschätzt</li></ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Kigabeq® hat einen besonderen Nutzen aufgrund der Zulassung als PUMA-Arzneimittel</b></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.<sup>1</sup> Welcher Wirkstoff zum Einsatz kommt wird Patientenindividuell durch den erfahrenen Arzt entschieden.</p> <p>Hat sich der behandelnde Arzt für die Therapie mit Vigabatrin entscheiden, stand bisher lediglich 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).<sup>2</sup></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<sup>®</sup> gedeckt.</p> <p>Die beschriebenen Risiken infolge einer Über- oder Unterdosierung von Vigabatrin, mit der bisherigen Darreichungsform, können durch Kigabeq<sup>®</sup> 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.<sup>3</sup> Die durch die individuell angepasste Dosierungsmöglichkeit mit Kigabeq<sup>®</sup> 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.<sup>4</sup></p>	

Stellungnehmer: Desitin Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fazit</b></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><b>2. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht</b></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><b>3. Zielpopulation Infantile Spasmen (West-Syndrom) für Kigabeq® ist überschätzt</b></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.<sup>1</sup></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.<sup>1, 5</sup></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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> Somit erkranken von ca. 780.000 Lebendgeburten jährlich<sup>8</sup> 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	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	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](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](http://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 der therapieresistenten partiellen Epilepsie bei Kindern ab 1 Monat bis unter 7 Jahre) Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Vigabatrin ist ein seit 1991 zugelassenes Antiepileptikum mit den Anwendungsgebieten (1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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,</li><li>• als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).</li></ul> <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"><li>• zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom),</li><li>• 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.</li></ul> <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 therapieresistente partielle Epilepsie.</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><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 600 1189 727"> <tr> <td data-bbox="315 600 510 651"><b>Indikation</b></td> <td data-bbox="510 600 1189 651">therapieresistente partielle Epilepsie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 651 510 727"><b>ZVT</b></td> <td data-bbox="510 651 1189 727">Patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie</td> </tr> </table> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung des G-BA zu.</p>	<b>Indikation</b>	therapieresistente partielle Epilepsie	<b>ZVT</b>	Patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<b>Indikation</b>	therapieresistente partielle Epilepsie					
<b>ZVT</b>	Patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie					
G-BA Nutzen- bewertung S. 2	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></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><b><u>Fazit</u></b></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](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 / Kigabeg® (Epilepsie)
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 wird<sup>1</sup>.</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 Report<sup>11</sup> 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 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</i></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>recognized and acknowledged by the Paediatric Working Party in the Assessment of the paediatric needs - Epilepsy (EMA/377174/2006)<sup>iii</sup> and by PDCO Draft inventory of paediatric therapeutic needs - Neurology ((EMA/562919/2013)<sup>iv</sup>.</i></p> <p>Weiterhin heißt es im Abschnitt „2.1.5. Management“ auf Seite 11: <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 additional benefit for small and/or severely sick children who are unable to swallow.</i>) ebenso wie patientenrelevante Vorteile bereits behördlich festgestellt wurden.</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:	

## **Literaturverzeichnis**

<sup>ii</sup>Assessment report Kigabeg (EMA/549064/2018)

<sup>iii</sup>Assessment of the paediatric needs - Epilepsy (EMA/377174/2006)

<sup>iv</sup>PDCO Draft inventory of paediatric therapeutic needs - Neurology (EMA/562919/2013)

#### 5.4 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	21.10.2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin/Kigabeq® (partielle Epilepsie, Patienten ab 1 Monat bis unter 7 Jahre; Vorgangsnummer 2019-07-01-D-471)
Stellungnahme von	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. die Antiepileptika Fycompa® (Perampanel), Zonegran® (Zonisamid) und Zebinix® (Eslicarbazepinacetat) in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Fycompa® lautet: <i>“Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.</i></p> <p><i>Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).“ (Eisai GmbH 2018a).</i></p> <p>Das Anwendungsgebiet von Zonegran® lautet: <i>„Zonegran wird angewendet als:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>• Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);</i></li><li><i>• Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ (Eisai GmbH 2018b).</i></li></ul> <p>Das Anwendungsgebiet von Zebinix® lautet: <i>„Zebinix ist indiziert als:</i></p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie.</i></li><li>• <i>Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.“ (Bial 2019).</i></li></ul> <p>Das Anwendungsgebiet von Kigabeq® lautet: „Kigabeq wird angewendet bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>zur Behandlung als Monotherapie bei infantilen Spasmen (West-Syndrom).</i></li><li>• <i>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.“ (Desitin 2019)</i></li></ul> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) beinhaltet zudem Zonisamid.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Vigabatrin betroffen und somit zur Stellungnahme berechtigt sind.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Vigabatrin vom 01.10.2019 berechnet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Seite 3 den Umfang der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulation. Demnach umfasst die Zielpopulation ein Patientenkollektiv von ca. 8.400 bis 16.600 bzw. 7.300 bis 14.500 Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahren in der GKV-Zielpopulation. Der vom G-BA vorgenommene Weg zur Berechnung der Patientenpopulation, die für eine Therapie mit Vigabatrin in Frage kommen, steht jedoch nicht in Einklang mit dem Anwendungsgebiet von Vigabatrin gemäß der aktuell gültigen Fachinformation (Stand Februar 2019). Demnach umfasst die Zielpopulation von Vigabatrin <u>„Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie (...) wenn alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen sich als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.“</u> (Desitin 2019). Der G-BA unterlässt bei der Berechnung des Umfangs der Zielpopulation eine Beschränkung auf therapieresistente Patienten sowie eine ansatzweise Operationalisierung der Therapieresistenz im Anwendungsgebiet vorzunehmen. Darüber hinaus unterbleibt ebenfalls der Versuch einer Beschränkung der Zielpopulation auf nur solche Patienten, bei denen alle anderen verfügbaren bzw. möglichen Arzneimittelkombination zu einem unzureichenden Ergebnis geführt haben bzw. vom Patienten nicht vertragen wurden. Zusammenfassend ist demnach von einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation und folglich der GKV-Zielpopulation für Vigabatrin auszugehen.</p>	<p>(Kigabeg - 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>

## 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:	

## Literaturverzeichnis

1. BIAL – Portela & Ca, SA 2019. Fachinformation Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten. Stand Juni 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 17.10.2019.
2. Desitin - ORPHELIA Pharma SAS 2019. Fachinformation Kigabeg® 100mg/500mg Tabletten. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 17.10.2019.
3. Eisai GmbH 2018a. Fachinformation Fycompa® Filmtabletten. Stand August 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 17.10.2019.
4. Eisai GmbH 2018b. Fachinformation Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 17.10.2019.

## 5.5 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin (Kigabeq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender 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><b>Hintergrund</b></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 u.a. 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> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie 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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausmaß der festgestellten formalen Unvollständigkeit unklar</b></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 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>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>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></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</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 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.</p> <p>Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie zweckmäßig ist. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>den Therapiewechsel und den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob eine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist.</p> <p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Kombinationsbehandlung fokaler bzw. partieller epileptischer Anfälle (mit oder ohne Generalisierung) stehen die bereits unter 1. genannten Wirkstoffe Brivaracetam, Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramamat, Valproinsäure und Zonisamid zur Verfügung.</p> <p>Darüber hinaus werden folgende für die Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe und in der Versorgung verwendeten sowie in Leitlinien neben den zugelassenen Alternativen empfohlen: Pregabalin, Perampanel, Phenobarbital, Eslicarbazepin, Tiagabin.</p> <p>Eine Überlegenheit für einen der oben genannten Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Valproinsäure für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis unter 7 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine chirurgische Intervention zur Behandlung der Epilepsie („Epilepsiechirurgie“) kann bei Patienten mit einer therapieresistenten Epilepsie erwogen werden und kommt somit im Anwendungsgebiet grundsätzlich als therapeutische Option in Frage. Da nur bei einem geringen Teil der Patienten eine chirurgische Intervention letztendlich durchgeführt wird, kommt diese Option nicht regelhaft infrage und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</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:

## 5.6 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

Datum	22. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin (Kigabeq®)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2019 die vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vigabatrin (Kigabeq<sup>®</sup>) zur Behandlung der therapieresistenten partiellen Epilepsie bei Kindern ab 1 Monat bis unter 7 Jahre veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo vertreibt in Deutschland die Arzneimittel Briviact<sup>®</sup> (Wirkstoff Brivaracetam), Vimpat<sup>®</sup> (Wirkstoff Lacosamid) sowie Keppra<sup>®</sup> und Levetiracetam UCB<sup>®</sup> (Wirkstoff Levetiracetam) jeweils auf Grundlage einer für die UCB Pharma S.A. beziehungsweise für die UCB Pharma GmbH erteilten Zulassung.</p> <p>Briviact<sup>®</sup> „wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie“ [1,2].</p> <p>Vimpat<sup>®</sup> „ist indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie“ [3,4].</p> <p>Keppra<sup>®</sup> und Levetiracetam UCB<sup>®</sup> sind indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.</li><li>• zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie (ab 4 Jahren</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beim Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.</li><li>• zur Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie [5-10].</li></ul>	

## 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)
S. 18 - 20	<p><b>Berücksichtigung des Generikarabattes für festbetragsgebundene Arzneimittel:</b></p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung zu Vigabatrin (Kigabeq®) nicht adäquat umgesetzt, da eine pauschalisierte Berücksichtigung des Generikarabatts für festbetragsgebundene Arzneimittel stattgefunden hat. In der Versorgungsrealität zeigt sich, dass für verfügbare festbetragsgebundene Präparate der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Ablösung des Generikarabatts gemäß § 130a Absatz 3b Satz 2 SGB V stattfindet. Daher entspricht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgenommene pauschalisierte Berücksichtigung des Generikarabatts nicht der Versorgungsrealität.</p> <p>Die nochmalige Berücksichtigung eines schon abgelösten Generikarabatts würde die anfallenden Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung verfälschen. Aus diesem Grund sind aus Sicht der UCB Pharma GmbH ausschließlich die tatsächlichen in der LAUERTAXE® ausgewiesenen Herstellerabschläge zu berücksichtigen.</p> <p>Dies gilt es für die folgenden festbetragsgebundenen Wirkstoffe der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>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.</p>

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)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen: Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Primidon, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid [11].	
S. 21	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Vigabatrin (Kigabeq®) werden die Jahrestherapiekosten für Brivaracetam nicht adäquat dargestellt. Zurückzuführen ist dies insbesondere auf die obere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung zieht der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Behandlung von Kindern im Alter von 4 Jahren die oral feste Darreichungsform (Brivaracetam Filmtabletten) heran. Aus Sicht der UCB Pharma GmbH spiegelt dies nicht die Versorgungsrealität in der Behandlung mit Brivaracetam wider. Gemäß der Fachinformation von Brivaracetam sollte der Arzt „die je nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen“ [1,2]. Dabei ist die Lösung zum Einnehmen für Kinder im Alter von vier Jahren, um eine genaue, dem Körpergewicht angepasste, Dosierung zu gewährleisten, besser geeignet. Weiterhin ist das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V zu berücksichtigen. Demnach müssen Leistungen wie die Verordnung eines Arzneimittels „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vigabatrin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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)
	<p>Folglich würde der behandelnde Arzt bei Patienten im Alter von vier Jahren, auch bei einer Dosis von vier mg/kg Körpergewicht, für den Wirkstoff Brivaracetam auf die Lösung zum Einnehmen zurückgreifen. Die obere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten würde sich folglich aus der Therapie eines sechsjährigen Patienten mit einer Dosis von vier mg/kg Körpergewicht ergeben – wobei hierbei die Behandlung mit der oral festen Darreichungsform angenommen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Folglich ergibt sich für die Jahrestherapiekosten von Brivaracetam für die Behandlung der vorliegenden Patientenpopulation folgende Spanne: 259,59 € - 1.225,79 €</p>	

## Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten. Stand Juli 2018.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand Juli 2018.
3. UCB Pharma S.A. Fachinformation Vimpat® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten. Stand Juli 2018.
4. UCB Pharma S.A. Fachinformation Vimpat® 10 mg/ml Sirup. Stand September 2019.
5. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra® 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand März 2019.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand März 2019.
7. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2019.
8. UCB Pharma GmbH Fachinformation Levetiracetam UCB® Filmtabletten. Stand Mai 2019.
9. UCB Pharma GmbH Fachinformation Levetiracetam UCB® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand Mai 2019.
10. UCB Pharma GmbH Fachinformation Levetiracetam UCB® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2019.
11. GKV-Spitzenverband Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand 15. Oktober 2019.

**5.7 Stellungnahme Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)**

Datum	22.10.2019
Stellungnahme zu	Vigabatrin / Kigabeg
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)</i> <i>Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: IKAM / BAH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kigabeq (Vigabatrin) ist für Kinder ab 1 Monat bis unter 7 Jahren zugelassen. Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie- oder Nervensystemstörungen spezialisiert ist. Das Arzneimittel ist in Form von löslichen Tabletten zu 100 oder 500 mg erhältlich, die mit einem Sollbruchstelle versehen sind, damit sie halbiert werden können. Die Tabletten werden in Wasser gelöst, um eine Lösung für den Patienten zum Trinken zu erhalten. Bei Patienten, die nicht trinken können, kann es durch einen Schlauch in den Magen gegeben werden.</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenbewertung vom 01.10.2019 als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Kigabeq (Vigabatrin) für die therapieresistente partielle Epilepsie, eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie.</p> <p>Darüber hinaus führt das IQWiG für die zweckmäßige Vergleichstherapie an, dass die Wirkstoffe Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid gemäß Fachinformation erst für Kinder ab 6 Jahren, die Wirkstoffe Brivaracetam und Lacosamid ab 4 Jahren, Lamotrigin und Topiramal ab 2 Jahren zugelassen sind.</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG aus, dass bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv die Entscheidung dem Arzt obliegt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: IKAM / BAH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 1 Monat bis &lt; 7 Jahren darstellt. <u>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, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.</u></p>	
<p>Aus diesem Grund ist festzuhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Das IQWiG lässt in seiner Bewertung eines Zusatznutzens völlig außer Acht, dass der pharmazeutische Unternehmer der sogenannten „Pediatric Need“-Liste der EMA gefolgt ist, die Europaweit für den Wirkstoff Vigabatrin in seiner Anwendung im Bereich der Epilepsie bei Kindern das Fehlende einer altersgerechten Darreichungsform festgestellt hat. Der pU hat für die pädiatrische Verwendung extra eine kindgerechte Darreichungsform entwickelt und ermöglicht es den Ärzten so, altersgerecht zu dosieren, ohne auf- und abrunden zu müssen (s.o.). Auf Basis der erteilten Zulassung durch die EU-Kommission und der vorangegangenen Bewertung und Genehmigung des hierfür notwendigen pädiatrischen Prüfkonzeptes durch den Pädiatriciausschuss der EMA <u>sollte man per se von einem Zusatznutzen ausgehen und diesen auch anerkennen</u> bzw. PUMA Zulassungen vom ergänzenden</li></ul>	<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: IKAM / BAH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachweis zum Nutzen bzw. Zusatznutzen vor dem G-BA freistellen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die Arzneimittel, die innerhalb der vom IQWiG angeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwenden sind, sind größtenteils nicht in kindgerechten Darreichungsformen verfügbar. Eine exakte Dosisanpassung ist in diesen Fällen nicht möglich. Das vom IQWiG angeführte Auf- oder Abrunden auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis ist nicht vertretbar angesichts der Verfügbarkeit eines Arzneimittels in skalierbarer Form. <u>Hierbei handelt es sich um einen Zusatznutzen, der durch die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform erzielt wurde.</u></li><li>- Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung auf, dass nicht alle verfügbaren Arzneimittel innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Altersklassen im Bereich 1 Monat bis unter 7 Jahre zugelassen sind. Stellt der zuständige Arzt, der auf die Behandlung von Epilepsie- oder Nervensystemstörungen spezialisiert ist, fest, dass einer dieser Wirkstoffe außerhalb der zugelassenen Altersklasse anzuwenden ist, so bleibt nur ein Off-Label Use dieser Arzneimittel. <u>Kigabeg bietet eine Therapiealternative mit einer altersgerechten skalierbaren Darreichungsform.</u> Ohne die Bewertung mit einem Zusatznutzen für Kigabeg obliegt es dem pU eine betriebswirtschaftliche Berechnung auf Basis des zu erwartenden niedrigen Erstattungsbetrages durchzuführen</li></ul>	

Stellungnehmer: IKAM / BAH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und zu entscheiden, ob damit ein wirtschaftlicher Vertrieb in Deutschland möglich ist.	

## 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:	

## **Literaturverzeichnis**

Barnscheid L, Kakkanattuparambil J, Yildirim H, Breitzkreutz J. Hydrochlorothiazid – Kapsel-Herstellung auf dem Prüfstand. Pharm. Ztg. 151: 4812-4816 (2006)

EDQM, Background and Mission, [www.edqm.eu/en/background-mission-1](http://www.edqm.eu/en/background-mission-1), zuletzt aufgerufen am 04.09.2018

Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, Schutjens MDB, Neef C. Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Eur J Hosp Pharm 24: 218-223 (2017)

**C. 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-156-z Vigabatrin**

Stand: August 2019

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

### Vigabatrin (2019-B-156-z)

#### Zur Zusatzbehandlung therapieresistenter partieller Epilepsie

##### 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.

ggf. Epilepsiechirurgie

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

*Beschlüsse in ähnlichem Anwendungsgebiet*

- *D-371 Brivaracetam (Beschluss vom 17.01.2019)*
- *D-325 Perampanel (nAWG, Beschluss vom 17.05.2018)*
- *D-208 Brivaracetam (Beschluss vom 04.08.2016)*
- *D-106 Perampanel (Beschluss vom 06.11.2014)*
- *D-089 Retigabin (Beschluss vom 03.07.2014)*

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: Zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre 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.
Oxcarbazepin <sup>1</sup> N03AF02 z.B. Oxcarbazepin HEXAL 60, 150, 300, 600 mg Filmtabletten	Zur Behandlung von <b>fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen</b> . Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab 6 Jahren</b> .
Valproinsäure N03AG01 z.B. Convulex® 300 und 500mg magensaftresisten te Kapsel	Zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen,</li> <li>– <b>fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen</b>- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.</li> </ul> <p><i>Hinweis:</i> <b>Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl</b>; Convulex sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für <b>Kinder ab 3 Monaten</b>.</p>
Lamotrigin N03AX09 z.B. Lamotrigin acis 25, 50, 100 und 200 mg Tabletten	Kinder und Jugendliche von <b>2 bis 12 Jahren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zusatztherapie bei <b>partiellen</b> und generalisierten <b>Anfällen</b> einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.</li> <li>– Monotherapie typischer Absencen.</li> </ul>

<sup>1</sup> Im AWG nur für Kinder im Alter von 6 Jahren zugelassen

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Topiramat N03AX11 z.B. Topamax® 25, 50, 100 und 200 mg Filmtabletten</p>	<p>Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab 6 Jahren</b> mit <b>fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen</b> und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei <b>Kindern ab 2 Jahren</b>, Jugendlichen und Erwachsenen mit <b>fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung</b> oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind.</p>
<p>Gabapentin<sup>1</sup> N03AX12 z.B. Gabapentin - 1A Pharma® 100, 300 und 400 mg Hartkapseln</p>	<p>Zusatztherapie bei Erwachsenen und <b>Kindern von 6 Jahren und älter</b> mit <b>partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung</b> indiziert.</p>
<p>Levetiracetam N03AX14 Keppra®</p>	<p>Indiziert zur Zusatzbehandlung <b>partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung</b> bei Erwachsenen, Jugendlichen, <b>Kindern und Säuglingen ab 1 Monat</b> mit Epilepsie.</p>
<p>Zonisamid<sup>1</sup> N03AX15 Zonegran®</p>	<p>Zusatztherapie für die Behandlung von <b>fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung</b> bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab 6 Jahren</b>.  Aus FI 4.2: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten.</p>
<p>Lacosamid N03AX18 Vimpat®</p>	<p>Indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung <b>fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung</b> bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab 4 Jahren</b> mit Epilepsie.</p>
<p>Clobazam<sup>1</sup> N05BA09 Frisium®</p>	<p>Zusatztherapie bei <b>Patienten mit epileptischen Anfällen</b>, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für <b>Kinder ab 6 Jahren</b>)</p>
<p>Brivaracetam N03AX23 Briviact®</p>	<p>Zusatzbehandlung <b>fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung</b> bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab 4 Jahren</b> mit Epilepsie.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carbamazepin N03AF01 z.B. Carbadura® 200, 300, 400 und 600 mg Retardtabletten	Epilepsie – generalisierte tonisch-klonische Anfälle – <b>partielle Anfälle</b> (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für <b>Kinder ab unter 1 Jahr</b> )
Primidon N03AA03 z.B. Primidon Holsten 250 mg Tabletten	<b>Partielle Anfälle</b> mit und ohne Generalisation zu tonisch-klonischen Anfällen, primär generalisierende tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle des Jugendlichen. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für <b>Kinder ab 6 Monaten</b> )
Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydan®	<b>Fokal eingeleitete generalisierende</b> und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen bereits für <b>Kinder unter 6 Jahren</b> )

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-156z (Vigabatrin)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. August 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 .....	6
3.3 Systematische Reviews.....	20
3.4 Leitlinien.....	34
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	38
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	39
Referenzen .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

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
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
AED	antiepileptic drug
(S)AE	(serious) adverse events
AED	antiepileptic drug
BMI	body mass index
KD	ketogenic diet
MAD	modified Atkins diet

## **1 Indikation**

Zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre 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.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation fokale Anfälle/Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.05.2019 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 632 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 16 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2019 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren)

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2018):**

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren.

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin<sup>1</sup>, Gabapentin<sup>2</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>2</sup>, Perampanel<sup>3</sup>, Topiramat, Valproinsäure<sup>4</sup>, Zonisamid<sup>2</sup>

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

1 Zulassung für Kinder über 6 Jahre

2 Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

3 Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

4 Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Krishnaiah B et al., 2018 [6].**

New search for studies and content updated (no change to conclusions)

Subpial transection surgery for epilepsy

### **Fragestellung**

To assess the effects of subpial transection for focal-onset seizures and generalised tonic-clonic seizures in children and adults.

### **Methodik**

#### Population:

Children or adults with refractory focal-onset seizures (simple focal, complex focal or secondary generalised tonic-clonic seizures) or generalised-onset tonic-clonic seizures (with or without other generalised seizure types).

#### Intervention:

- Subpial transection versus antiepileptic drug therapy (monotherapy or multi-drug therapy)
- Subpial transection versus another type of epilepsy surgery or vagal nerve stimulation
- Subpial transection versus sham surgery

#### Komparator: keine Angabe

#### Endpunkte:

- Seizure outcomes at one year, two years and five years after surgery: free of disabling seizures, completely seizure-free, improved, not improved
- Time to achieve one- or two-year seizure remission
- Quality of life outcomes, assessed by generic and disease specific validated scales
- Employment outcomes: postoperative unemployment, underemployment, employment
- Activities of daily living and driving
- Medication - postsurgical requirement of antiepileptic medication: increased, decreased, stopped, monotherapy or polytherapy
- Changes in cognitive function and behaviour following surgery (assessed by validated scales)
- Mortality
- Morbidity: infection, new neurological deficits and other surgical complications

#### Recherche/Suchzeitraum:

- on 7 August 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

We found no relevant studies.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found no evidence to support or refute the use of subpial transection surgery for patients with medically refractory epilepsy. Well designed randomised controlled trials are needed to guide clinical practice.

---

**Martin-McGill KJ et al. 2018 [7].**

New search for studies and content updated (no change to conclusions)

Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy

**Fragestellung**

To assess the effects of KDs for drug-resistant epilepsy by reviewing the evidence from randomised controlled trials.

**Methodik**Population:

- Adults and children with a diagnosis of drug-resistant epilepsy irrespective of their seizure type or epilepsy syndrome.

Intervention:

- Any diet that is designed to produce ketones. There are several KDs that have been used depending upon the proportion of the different types of lipids. The main types of diet are classical KD, medium-chain triglyceride (MCT) KD, modified Atkins diet (MAD) and low glycaemic index treatment (LGIT).
- We will also include studies which compare different types of KDs or different KD regimes (fasting versus gradual initiation).

Komparator:

- Placebo/usual/sham diet given as a standard treatment that is thought to have no effect on epilepsy. Any treatment with known antiepileptic properties.

Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Seizure freedom (100% reduction in seizure frequency)
  - Seizure reduction (50% or greater reduction in seizure frequency)
  - Adverse effects
- Secondary outcomes
  - Cognitive and behaviour outcomes, as measured by validated rating scales
  - Quality of life, as measured by validated rating scales
  - Attrition rate

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run for the original review in March 2005 and subsequent searches were run in July 2007, January 2010, June 2011, March 2015, and April 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 randomised controlled trials (RCTs) identified: recruited 778 patients (66 adults)

### Charakteristika der Population (nur Ergebnisse für Kinder):

- 712 children and adolescents
  - aged 4 months to 18 years
  - all seizure types included
  - drug-resistant epilepsy

### Qualität der Studien:

- all trials applied an intention-to-treat analysis with varied randomisation methods
- all 11 studies at low to unclear risk of bias for the following domains: random sequence generation, allocation concealment and selective reporting
- other domains (blinding, incomplete outcome data, other bias): assessments varied (low, unclear and high risk of bias)
- We could not conduct a meta-analysis due to the heterogeneity of the studies and the quality of the evidence was low to very low (GRADE ratings)

### Studienergebnisse (nur Ergebnisse für Kinder):

- **seizure freedom**
  - rates reached as high as 55% in a classical 4:1 KD group after three months
  - seizure reduction reached as high as 85% in a classical 4:1 KD group after three months (GRADE rating low).
  - no significant difference between fasting-onset and gradual-onset KD for rates of seizure freedom, and seizure reduction in the gradual-onset KD group
  - efficacy of the MAD: seizure freedom rates of up to 25% and seizure reduction rates of up to 60% in children.
  - simplified MAD (sMAD): seizure freedom rates of 15% and seizure reduction rates of 56% in children
- **Adverse effects** of the dietary interventions experienced in all studies
  - most commonly reported: gastrointestinal syndromes
  - adverse effects reason for participants dropping out of trials (GRADE rating low)
  - Other reasons for dropout: lack of efficacy and non-acceptance of the diet (GRADE rating low)
  - classical 4:1 KD was consistently associated with more adverse effects
- One study assessed the effect of dietary interventions on **quality of life, cognition and behavioural functioning**, reporting participants in the KD group to be more active, more productive and less anxious after four months, compared to the control group.
  - no significant difference found in quality-adjusted life years (QALYs) between the KD group and control group at four or 16 months (GRADE rating very low)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The RCTs discussed in this review show promising results for the use of KDs in epilepsy. However, the limited number of studies, small sample sizes and the limited studies in adults, resulted in a low to very low overall quality of evidence.

There were adverse effects within all of the studies and for all KD variations, such as short-term gastrointestinal-related disturbances and increased cholesterol. However, study periods were short, therefore the long-term risks associated with these adverse effects is unknown. Attrition rates remained a problem with all KDs and across all studies; reasons for this being lack of observed efficacy and dietary tolerance.

Only one study reported the use of KDs in adults with epilepsy; therefore further research would be of benefit.

Other more palatable but related diets, such as the MAD, may have a similar effect on seizure control as the classical KD, but this assumption requires more investigation. For people who have medically intractable epilepsy or people who are not suitable for surgical intervention, KDs remain a valid option; however, further research is required.

---

**Panebianco M et al., 2018 [13].**

New search for studies and content updated (no change to conclusions)

Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy

**Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

**Methodik**Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal or secondary generalised tonic-clonic seizures).

Intervention:

- gabapentin in addition to conventional AED

Komparator:

- matched placebo, different dose of gabapentin or alternative AED in addition to conventional AED

Endpunkte:

- reduction in seizure frequency of 50% or more, seizure freedom, treatment withdrawal, adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Studies (CRSWeb, 20 March 2018), MEDLINE (Ovid, 1946 to 20 March 2018), ClinicalTrials.gov (20 March 2018) and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, 20 March 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials representing 2 607 randomised participants
- one trial recruited children only (Appleton 1999): parallel trial compared gabapentin to a placebo, children aged less than 12 years with a minimum of four seizures during the six weeks baseline period, treatment period of 12 weeks, 128 participants received placebo and 119 participants received gabapentin dose dependent on body weight
- one Indian trial included 52 children and adults aged 10 – 60 years (notes: as no clear baseline period, excluded from meta-analysis)

Referenzen aus dem Review:

Appleton R, et al. and the Gabapentin Paediatric Study Group. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12 week, multicentre, double blind placebo controlled study. *Epilepsia* 1999;40(8): 1147–54.  
Sethi A, et al. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurology India* 2002;50(3):359–63.

### Charakteristika der Population:

- all participants (adults and children) were previously taking at least one antiepileptic medicine and were continuing to have seizures

### Qualität der Studien:

- studies rated at low to unclear risk of bias due to information on each risk of bias domain not being available
- overall quality of evidence (using the GRADE approach) as low to moderate due to potential attrition bias:
  - missing outcome data,
  - imprecise results with wide confidence intervals

### Studienergebnisse:

- overall RR for reduction in seizure frequency of 50% or more compared to placebo: 1,89 (95% confidence interval (CI) 1,40 to 2,55; 6 trials, 1 206 participants; moderate-quality evidence)
- RR for treatment withdrawal compared to placebo: 1,05 (95% CI 0,74 to 1,49; 6 trials, 1 206 participants; moderate-quality evidence)
- Adverse effects significantly associated with gabapentin compared to placebo (RRs as follows):
  - ataxia 2.01 (99% CI 0.98 to 4.11; 3 studies, 787 participants; low-quality evidence),
  - dizziness 2.43 (99% CI 1.44 to 4.12; 6 studies, 1206 participants; moderate-quality evidence),
  - fatigue 1.95 (99% CI 0.99 to 3.82; 5 studies, 1161 participants; low-quality evidence) and
  - somnolence 1.93 (99% CI 1.22 to 3.06; 6 studies, 1206 participants; moderate quality evidence)
- no significant differences for adverse effects of headache or nausea
- **Appleton 1999:** seizure reduction was low
  - data not included in dose regression models, as participants were not randomised to a specific daily dose
  - 3/119 participants receiving gabapentin seizure-free compared to 1/128 participants receiving placebo
- no important heterogeneity identified - no subgroup analysis conducted

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Gabapentin has efficacy as an add-on treatment in people with drug-resistant focal epilepsy. However, the trials reviewed were of relatively short duration and provide no evidence for the long-term efficacy of gabapentin beyond a three-month period. The results cannot be extrapolated to monotherapy or to people with other epilepsy types.

---

**Ramaratnam S et al., 2016 [14].**

Edited (no change to conclusions)

Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy

**Fragestellung**

To determine the effects of lamotrigine on (1) seizures, (2) adverse effect profile, and (3) cognition and quality of life, compared to placebo controls, when used as an add-on treatment for people with refractory partial epilepsy.

**Methodik**Population:

- individuals of any age with partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial, or secondarily generalized tonic-clonic seizures) who had failed to respond to at least one AED (drug-resistant epilepsy)

Intervention:

- lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment

Komparator:

- conventional AED treatment plus a matched placebo, or 'no treatment' control

Endpunkte:

- greater than 50% reduction in seizure frequency, treatment withdrawal, adverse effects, cognitive effects, quality of life

Recherche/Suchzeitraum (for this update):

- Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (28 May 2015), CENTRAL (The Cochrane Library 2015, Issue 4), MEDLINE (Ovid, 1946 to May 2015), and reference lists of articles, the manufacturers of lamotrigine (GlaxoSmithKline) contacted

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- no new studies for this update identified, results are unchanged
- five parallel add-on studies and eight cross-over studies plus
- one parallel add-on study with a responder-enriched design in infants (Piña-Garza JE, et al. 2008)
- total: 1 958 participants (38 infants, 199 children, and 1 721 adults)
- Duchowny 1999 recruited only children (27% less than 6 years old, 60% between 6 to 12 years and 11% over 12 years age)
- Piña-Garza 2008 enrolled only infants aged one to 24 months of age

Referenzen aus dem Review:

Duchowny M, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999;53(8):1724–31.

Piña-Garza JE, et al. Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. *Neurology* 2008;70:2099–108.

- Baseline phases ranged from 4 to 12 weeks; treatment phases from 8 to 36 weeks.

#### Charakteristika der Population:

- adults or children with refractory focal epilepsy

#### Qualität der Studien:

- eleven studies (1 243 participants) with low risk of bias
- three (715 participants) with unclear risk of bias due to lack of reported information around study design
- effective blinding reported in three studies (504 participants)
- overall: high to moderate quality of evidence, due to incomplete data for some outcomes

#### Studienergebnisse (for children):

- 50% or greater reduction in **seizure frequency**
  - RR was 2.64; 95% CI 1.59 to 4.38 (Duchowny 1999), indicating that lamotrigine significantly more effective than placebo in reducing seizure frequency
  - no responder rates for the infants in Piña-Garza 2008 calculated: primary end point was exit due to treatment failure
- **treatment withdrawal** (for any reason)
  - 14 participants withdrew from treatment and 18 from control groups in a parallel study in children (Duchowny 1999)
  - 11 participants withdrew from treatment and 16 withdrew from control groups in a parallel study in infants (Piña-Garza 2008)
- **adverse events** significantly associated with lamotrigine in children: dizziness
  - more often reported with lamotrigine: ataxia, fatigue, nausea, somnolence
- limited data precluded conclusions about effects on **cognition** and **quality of life**
- no important heterogeneity between studies for any of the outcomes

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Lamotrigine as an add-on treatment for partial seizures appears to be effective in reducing seizure frequency, and seems to be fairly well tolerated. However, the trials were of relatively short duration and provided no evidence for the long-term. Further trials are needed to assess the long-term effects of lamotrigine, and to compare it with other add-on drugs.

Since we did not find any new studies, our conclusions remain unchanged.

---

**Michaelis R et al. 2017 [9].**

Psychological treatments for people with epilepsy

Edited (no change to conclusions)

**Fragestellung**

To assess the effects of psychological treatments for people with epilepsy on HRQoL outcomes.

**Methodik**Population:

- men, women, children of any age, with any type of epilepsy, treatment-responsive or treatment-resistant, with or without learning disabilities or intellectual disabilities, whether or not they were taking antiepileptic drugs (AEDs)

Intervention:

- For the operational definition of 'psychological treatments', we included a broad range of treatments that were designed to improve health-related quality of life (HRQoL), seizure frequency and severity, and reduce psychological and psychiatric comorbidities. We explained these different streams of psychological treatments in detail in the Description of the intervention:
  1. Psychological interventions
  2. Self-management
  3. Adherence interventions
  4. Educational interventions
  5. A combination of the above

Komparator:

- comparison of two or more of the above treatments, and comparisons to 'wait-list control' and 'treatment as usual'

Endpunkte:

- Primary outcomes: Mean of change from baseline, or comparisons of post intervention scores from validated HRQoL measures.
- Secondary outcomes
  - Comparisons of post-intervention scores from validated measures of psychiatric comorbidities, such as depressive and anxiety symptoms.
  - Comparisons of post-intervention data from validated seizure-related outcome measures.

Recherche/Suchzeitraum (for this update):

- on 20 September 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse (nur für Kinder)

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 completed RCTs, with a total of 2 439 participants
- 11 studies investigated psychological interventions: cognitive, behavioral, and mindfulness-based interventions
- educational interventions (N = 7), self-management interventions (N = 3), adherence interventions (N = 1), mixed interventions (N = 2)
- 2 studies investigated interventions for children and adolescents

### Referenzen aus dem Review

Jantzen S, et al. FLIP&FLAP-a training programme for children and adolescents with epilepsy, and their parents. *Seizure* 2009;18(7):478–86.

Rau J, et al. [Education of children with epilepsy and their parents by the modular education program epilepsy for families (FAMOSEs)--results of an evaluation study]. *Rehabilitation* 2006;45(1):27–39.

### Charakteristika der Population:

- Janzen et al. 2009: diagnosis of epilepsy, taking antiepileptic drugs, sufficient German literacy, willingness of the child and at least one caregiver to participate in the education programme, age range: 6 to 17 years
- Rau et al. 2006: children with epilepsy, able to read and write in German, parents of children with epilepsy, whether or not they could read and write German, age: 8 to 13 years

### Qualität der Studien:

- Quality of the evidence (GRADE): moderate

### Studienergebnisse:

- interventions were geared towards the education of children, adolescents, and their parents
- **HRQoL** outcome measures:
  - **Jantzen 2009** reported that children and adolescents in the treatment group showed a significant increase in the social exclusion subscale in DISABKIDS, indicating better quality of life, based on post-intervention scores [P value was not provided; d = 0.3 (Cohen)]
  - The three remaining studies did not report a significant post-intervention difference in meanQoL scores between groups. **Rau 2006** used the self-reported German questionnaire, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Auswirkungen der Epilepsie, (HRQoL and psychosocial consequences of epilepsy (intervention mean 70.62 (SD 13.29) versus wait-list control mean 77.25 (SD 15.0); P = 0.075).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Implications for practice: Psychological interventions and self-management interventions improved QoL, and emotional well-being, and reduced fatigue in adults and adolescents with epilepsy. Adjunctive use of psychological treatments for adults and adolescents with epilepsy may provide additional benefits to QoL in those who incorporate patient-centered management.

Implications for research: Authors should strictly adhere to the CONSORT guidelines to improve the quality of reporting on their interventions. A thorough description of the intervention protocol is necessary to ensure reproducibility.

When researching psychological treatments for people with epilepsy, the use of Quality of Life in Epilepsy Inventories (QOLIE-31, QOLIE-31-P, and QOLIE-89) would increase comparability. There is a critical gap in pediatric RCTs for psychological treatments, particularly those that use an epilepsy-specific measure of HRQoL.

Finally, in order to increase the overall quality of study designs, adequate randomization with allocation concealment and blinded outcome assessment should be pursued when conducting RCTs. As attrition is often high in research that requires active participant participation, an intention-to-treat analysis should be carried out.

---

**West S et al., 2015 [15].**

Surgery for epilepsy

New, published in Issue 7, 2015

### **Fragestellung**

The primary objective is to assess the overall outcome of epilepsy surgery according to evidence from randomised controlled trials.

The secondary objectives are to assess the overall outcome of epilepsy surgery according to non-randomised evidence and to identify the factors that correlate to remission of seizures postoperatively.

### **Methodik**

#### Population:

- children, adolescents and adults considered surgical candidates, having drug-resistant partial seizures and secondarily generalised seizures of temporal or extratemporal origin, i.e. seizures that continue despite treatment with anticonvulsant medication

#### Intervention:

- surgical treatment

#### Komparator:

- medical treatment or no treatment, or comparisons of different surgical techniques

#### Endpunkte:

- Seizure outcome (proportion achieving a good outcome from surgery)
- Seizure outcome according to prognostic factors of interest: Pre-operative factors, Operative factors, Postoperative factors

#### Recherche/Suchzeitraum (for this update):

- up to 4 July 2013

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for RCTs
- Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool for non-randomised studies
- Quality in Prognostic Studies (QUIPS) tool for multivariate analyses

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 177 studies (16 253 participants)
- 4 studies were RCTs (including one that randomised participants to surgery or medical treatment)
- All other studies were of a non-randomised design and did not include a control group in the study design.

- 21 studies included children only (12% of total studies, 1147 participants) and 103 studies included both adults and children (58% of total studies, 10 374 participants)

#### Charakteristika der Population:

- Anmerkung: keine Extraktion wegen der großen Informationsmenge

#### Qualität der Studien:

- The risk of bias in the RCTs was unclear or high, limiting our confidence in the evidence that addressed the primary review objective.
- most of the remaining 173 non-randomised studies had a retrospective design; were of variable size, were conducted in a range of countries, recruited a wide demographic range of participants, used a wide range of surgical techniques and used different scales used to measure outcomes: provided moderate or weak evidence
- For 29 studies reporting multivariate analyses we determined that very few studies were at low risk of bias across the domains.

#### Studienergebnisse

- Anmerkung: Die Autorengruppe beschreibt keine Ergebnisse für die Subgruppe der Kinder.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The study design issues and limited information presented in the included studies mean that our results provide limited evidence to aid patient selection for surgery and prediction of likely surgical outcome. Future research should be of high quality, have a prospective design, be appropriately powered and focus on specific issues related to diagnostic tools, the site-specific surgical approach and other issues such as the extent of resection. Prognostic factors related to the outcome of surgery should be investigated via multivariable statistical regression modelling, where variables are selected for modelling according to clinical relevance and all numerical results of the prognostic models are fully reported. Protocols should include pre- and postoperative measures of speech and language function, cognition and social functioning along with a mental state assessment. Journal editors should not accept papers where adverse events from a medical intervention are not recorded. Improvements in the development of cancer care over the past three to four decades have been achieved by answering well-defined questions through the conduct of focused RCTs in a step-wise fashion. The same approach to surgery for epilepsy is required.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Chen D et al., 2019 [3].**

A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy

#### **Fragestellung**

The objective of this study was to investigate the efficacy and safety profile of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- refractory epilepsy, regardless of age and gender

##### Intervention:

- levetiracetam

##### Komparator:

- k.A.

##### Endpunkte:

- responder or seizure freedom rate, adverse events (AEs) including dropouts owing to AEs and SAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from inception up to May 31, 2018: EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library PubMed, Google Scholar, Chinese National Knowledge Infrastructure and Wanfang Data databases

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs with 3 205 participants included in current meta-analysis
- three involved children [10,26,28] with age ranging from 1 month

Referenzen aus dem Review:

10. Piña-Garza JE, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009;50(5):1141–1149.

26. Glauser TA, et al. Double-blind placebocontrolled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006;66(11):1654–1660.

28. Levisohn PM, et al, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009;50(11):2377–2389.

- two used maximum dosage of 60 mg/kg/day [26,28], the remaining one used slightly less, at a maximum of 50 mg/kg/day [27]

- trial of Piña-Garza et al only lasted 7 days, which may bring about potential risk of bias for outcomes

#### Charakteristika der Population:

- 15 RCTs involved patients with refractory partial-onset seizures

#### Qualität der Studien:

- all to be double-blind trials, quality assessment for all not very high
- Glauser TA, et al.2006: low risk of bias, because sequence generation and allocation method described
- Piña-Garza JE, et al. 2009 und Levisohn PM, et al, 2009: risk of selection bias, mainly because insufficient information for random list generation and allocation concealment not reported
- Piña-Garza JE, et al. 2009: high risk of bias, for the number of patients reported after treatment was not consistent with the initial number
- no potential publication bias across included studies

#### Studienergebnisse (subgroup analysis based on age <16 years vs. >16 years):

- **50% reduction from baseline:** adult patients treated with levetiracetam had a slightly better efficacy of responder rate than children (RR =2.08, 95% CI 1.83–2.34 and RR =1.94, 95% CI 1.46–2.57).
- **Seizure freedom** from baseline: no statistically significant difference between groups of age
- **SAE and side effects leading to withdrawal:** no statistically significant difference between children and adults
- **most common AEs:**
  - somnolence, asthenia (fatigue): no statistically significant difference between children and adults, even though children had a higher occurrence
  - other side effects: dizziness, infection, nasopharyngitis, nausea, anxiety, irritability

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Levetiracetam is an effective anti-epileptic drug for both adults and children with generalized or partial-onset refractory seizures at 1,000–3,000 or 60 mg/kg/day, with a favorable adverse event profile.

#### *Kommentare zum Review*

- *The authors report no conflicts of interest in this work.*
- *Keine Informationen zur Finanzierung der Arbeit*
- *There were only three trials that involved children and one of them had a study period of only 7 days - results for children should be regarded with caution.*
- *Subgruppenanalyse "Kinder vs. Erwachsene" beantwortet nur indirekt die Fragstellung.*
- *In der Subgruppe der Erwachsenen sind verschiedene Epilepsieformen summiert.*

---

**Cao Y et al., 2019 [2].**

Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) as adjunctive treatment in children (0–18 years) with focal-onset seizures (FOS) with a larger dataset.

**Methodik**Population:

- children (0–18 years) with partial epilepsy, of any gender, ethnicity, and seizure severity

Intervention:

- LEV in addition to conventional AEDs treatment (LEV group)

Komparator:

- placebo in addition to conventional AEDs treatment (placebo group)

Endpunkte:

- 50% responder rate, seizure freedom rate, median percentage reduction rate, treatment-emergent adverse event, withdrawal rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (Medline), Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, US NIH Clinical Trials Registry (<http://www.clinicaltrials.gov>), last search was performed in January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool and Methodological index for non-randomized studies (MINORS)

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 articles (1 763 patients): 18 prospective self-controlled studies and 13 retrospective studies
  - 3 RCTs (Glauser et al., 2006; Levisohn et al., 2009; Pina-Garza et al., 2009)

Charakteristika der Population:

- characteristics of the included studies summarized in Supplementary 1 (Anmerkung: liegt nicht vor)

Qualität der Studien:

- RCTs: low risk

#### Studienergebnisse (nur RCTs):

- **50% responder rate:** 412 patients (LEV, n=225; placebo, n=187), no statistically significant heterogeneity, Fixed-effect model RR=1.98 (95% CI: 1.49–2.63), LEV group significantly more effective than placebo group
- **seizure freedom rate:** LEV, n=250; placebo, n=212; no statistically significant heterogeneity, fixed-effect model RR=5.12 (95% CI: 2.09–12.51), LEV group significantly more effective than placebo group
- **median percentage reduction rate:** keine Meta-Analyse aus den RCTs
- **TEAE rate:** RR=1.03 (95% CI: 0.93–1.13), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **adverse drug reactions (ADR) related treatment emergent adverse events (TEAE) rate:** RR=1.45 (95% CI: 1.13–1.86), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **withdrawal rate and ADR-related withdrawal rate** compared LEV group and placebo group, no statistically significant heterogeneity, no statistical significant differences

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The meta-analysis suggested that add-on LEV can significantly reduce seizure frequency and fairly tolerated compared to placebo.

#### *Kommentare zum Review*

- *study supported by National Natural Science Foundation of China ..., Natural Science Foundation of Guangdong Province, China ..., Fundamental Research Funds for the Central Universities ...*
- *research conducted in absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest*
- *Qualitätsbewertung der Studien positiver als bei Chen D, et al. 2019*
- *Quellenangaben der eingeschlossenen Studien entsprechen Chen D, et al. 2019 (siehe oben)*

---

**Boon P et al., 2018 [1].**

Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response

**Fragestellung**

In this study, we systematically reviewed each of these neurostimulation modalities. For each neurostimulation modality, we addressed two primary questions: is the treatment efficacious? Is the treatment well tolerated?

We further addressed the following two secondary questions: are there contraindications for the treatment? Are there predictors for response to the treatment?

**Methodik**Population:

- patients with drug-resistant epilepsy (DRE), unsuitable surgery candidates

Intervention:

- Neurostimulation modalities: vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS), responsive neurostimulation (RNS), transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS), transcranial magnetic stimulation (TMS), trigeminal nerve stimulation (TNS), transcranial direct current stimulation (tDCS)

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- seizure outcome data (change in seizure frequency and responder rates ( $\geq 50\%$  reduction in seizure frequency), quality of life (QoL) data, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE database searched (14/2–2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Preexisting systematic reviews were only selected if they fulfilled the following eight criteria:
  - clearly defined questions or objectives with provided answers to at least one of the primary questions;
  - methodologically transparent with systematic data collection and literature evaluation according to a clearly specified protocol;
  - the collection and evaluation of literature performed by more than one independent investigator;
  - application of the GRADE scoring system for evaluation of the quality of the evidence reviewed;
  - excluding case report evidence, retrospective evidence or prospective studies with less than 10 patients;
  - including the most recently published RCTs for the relevant neurostimulation modality;
  - the focus of the systematic review on neurostimulation for epilepsy.

- RCTs were critically appraised with regard to bias risks according to the GRADE procedure

## **Ergebnisse (nur Ergebnisse zu Kindern)**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- primary questions regarding efficacy and safety of VNS
  - two systematic reviews [7,8] used

Referenzen aus dem Review

7. Panebianco M, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD002896.

8. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2013; 13:1–37.

- secondary questions regarding contraindications and predictors for response
  - three prospective studies [19,26,27] and
  - 11 registry studies [6,46,47,50,52,54–57,59,60]

### Charakteristika der Population :

- Chambers A, et al. 2013: three RCTs in adults [40,42,43] and one RCT in children (<18 years) [39] with focal DRE

Referenzen aus dem Review

39. Klinkenberg S, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol 2012; 54:855–861.

- Panebianco M, et al. 2015: four RCTs [37,39,42,43] in both children and adults with partial epilepsies

Referenzen aus dem Review

37. Michael JE, et al. Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up. J Neurosci Nurs 1993; 25:362–366.

39. Klinkenberg S, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol 2012; 54:855–861.

42. Handforth A, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology 1998; 51:48–55.

43. [No authors listed]. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology 1995; 45:224–230.

### Qualität der Studien:

- for efficacy outcome
  - Chambers A, et al. 2013: RCT in children [39], rated as low-quality evidence
  - Panebianco M, et al. 2015: evidence was rated as moderate in quality
- for safety outcomes
  - Panebianco M, et al. 2015: moderate and low in evidence quality

### Studienergebnisse:

- Chambers A, et al. 2013: effectiveness of VNS in children not demonstrated
- Panebianco M, et al. 2015:
  - Seizure reduction: OR of 1.73 (95% CI: 1.13–2.64) in favor of the high-stimulation paradigm (assumed therapeutic dose) over a low-stimulation paradigm (assumed subtherapeutic dose)
  - safety of VNS by conducting meta-analyses to estimate the relative risk (RR) of adverse events between the high stimulation group and low-stimulation groups.
    - voice alteration or hoarseness: RR of 2.17 (99% CI: 1.47–3.17) - three RCTs [37,42,43]

- cough: RR of 1.09 (99% CI: 0.74–1.62) - three RCTs [37,42,43]
  - dyspnea: RR of 2.45 (99% CI: 1.07–5.60) - two RCTs [42,43]
  - pain and paresthesias: RRs of 1.01 (99% CI: 0.60–1.68) and 0.78 (99% CI: 0.39–1.53) - two RCTs [42,43]
  - nausea: RR of 0.89 (99% CI: 0.42–1.90)
  - headache: RR of 0.90 (0.48–1.69)
- Chambers A, et al. 2013: no meta-analyses on safety outcomes, but similar adverse events reported in the safety review of VNS in both children and adults
  - report on rare adverse events: two cases of vocal cord paralysis, two cases of lower facial muscle paresis, three cases of postsurgical infection, one case of fluid accumulation over the pulse generator, which required intervention

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, there is low-to-moderate quality evidence that VNS is well tolerated in both children and adults with drug-resistant partial epilepsies, whereas there is moderate quality evidence for the effectiveness of VNS in adults with drug-resistant partial epilepsies.

Head-to-head comparison of treatment modalities such as VNS, DBS and RNS across different epileptic syndromes are required to decide which treatment modality is the most effective for a given patient scenario. Such studies are challenging and it is unlikely that data will be available in the near future. Additional data collection on potentially promising noninvasive neurostimulation modalities like tVNS, TMS, TNS and tDCS is warranted to get a more precise estimate of their therapeutic benefit and long-term safety.

### *Kommentare zum Review*

- *Für die weiteren Verfahren liegen keine Daten aus Studien mit Kindern vor.*
- *Register of interest: P.B. has received consultancy and speaker fees from UCB Pharma, LivaNova, Medtronic and Eisai. E.D.C. has a loan agreement with a distributor of Soterix Medical. E.T. has received research funding from UCB, Biogen-Idec, Red Bull, Merck, Novartis. E.T. has received consultancy fees from Eisai, Ever Pharma, Novartis, Biogen Idec, Medtronic, LivaNova, Bial and UCB Pharma and speaker fees from Bial, Eisai, GL Pharma, Boehringer, Newbridge and UCB Pharma. P.B. has received free devices for research studies in normal volunteers and preclinical studies from LivaNova, Cerbomed, Neurosigma, Medtronic.*
- *P.B. is supported by grants of the 'Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek' (FWO) Flanders, the Ghent University Research Fund (BOF), Ghent University Hospital and E-Epilepsy (EU). E.D.C. is supported by a grant of the Ghent Institute of Neuroscience. A.M. is supported by an 'Aspirant' grant of the 'Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek' (FWO) Flanders. E.T. has received research funding from the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, and the Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung.*

---

**Mohd-Tahir NA et al., 2018 [10].**

Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children

**Fragestellung**

This study conducted a systematic review evaluating the effectiveness of newer antiepileptic drugs (AEDs) (namely, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, vigabatrin, zonisamide, oxcarbazepine, perampanel, gabapentin, and stiripentol) as add-on for treatment of focal epilepsy in children.

**Methodik**Population:

- children aged less than 18 years old with diagnosis and seizure outcome of focal seizure

Intervention:

- newer AEDs was used as adjunct treatment

Komparator:

- placebo or older AEDs treatment

Endpunkte:

- responder rate (more than 50% seizure reduction from baseline) or seizure free events, withdrawal rate due to adverse events and ineffective treatment, and total numbers of treatment-emergent adverse events (TEAE), adverse events of somnolence, nausea and/or vomiting, aggressive behaviour, dizziness, headache, rhinitis and rash

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, and Cochrane Library, from inception to January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- based on the recommendations from the Cochrane review

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 articles fulfilled the inclusion criteria

Study	Comparative treatment	Study design	n	Age ranges (years)
1 Appleton et al. (1999)	GBP vs PCB	6 weeks baseline, 12 weeks treatment	247	3–12
2 Chiron et al. (1996)	VGB vs PCB	8 weeks baseline, 16 weeks treatment	28	1.5–18.5
3 Chiron et al. (2006)	STP vs PCB	8 weeks	32	2.2–15.3
4 Duchowny et al. (1999)	LTG vs PCB	8 weeks baseline, 18 weeks treatment	199	2–16
5 Elterman et al. (1999)	TPM vs PCB	8 weeks baseline, 16 weeks treatment	86	2–16
6 Glauser et al. (2000)	OXC vs PCB	56 days baseline, 112 days treatment	267	3–17
7 Glauser et al. (2006)	LEV vs PCB	8 weeks baseline, 14 weeks treatment	198	4–16
8 Guerrini et al. (2013)	ZNS vs PCB	8 weeks baseline, 12 weeks treatment	207	6–17
9 Novotny et al. (2010)	TPM vs PCB	20 days treatment	149	1–24 mth
10 Pina-Garza et al. (2008)	LTG vs PCB	48 weeks treatment (maximum treatment duration)	204	1–24 mth
11 Pinea-Garza et al. (2009)	LEV vs PCB	2 days baseline, 5 days treatment	116	1 mth to <4 years
12 Rosenfeld et al. (2015)	PMP vs PCB	6 weeks titration, 13 weeks maintenance	143	12–17

GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrigine; LEV: Levetiracetam; n: No. of children; OXC: Oxcarbazepine; PCB: placebo; PMP: Perampanel; STP: Stiripentol; TPM: Topiramate; VGB: Vigabatrin; ZNS: Zonisamide; mth: month(s)

- median number of participants: 174 (range 28–267)
- median treatment duration: 147 days (range 7–336 days)

### Charakteristika der Population:

- children with inadequate control of epilepsy
- age ranged from 0 to 18 years old
  - two studies specifically evaluated the effectiveness of AEDs in infants (i.e 1–24 months old) and one study in children less than four years old respectively (Pina-Garza et al., 2008; Pinea-Garza et al., 2009; Novotny et al., 2010)
  - much younger than the other studies, also analysed separately to check for difference in treatment effect, result showed no significant difference from the main analysis where these studies were included

### Qualität der Studien:

- Heterogeneity and quality of the included studies were considered acceptable with about 40–50% of studies reporting low risk of bias
- Appleton et al. (1999): high risk of bias as it recruited patients based on the availability of interventions, not randomly generated
- most studies did not adequately describe the process of blinding of outcome assessment (65% of studies), and the amount, nature or handling of incomplete data (75% of studies) resulting in unclear risk of detection and attrition bias respectively
- most studies (60%) did not adequately report all the primary or secondary outcomes

### Studienergebnisse:

- OR for responder=2.15 (95%CI:1.72, 2.69)
- OR for seizure-free=1.99 (95%CI:0.72, 5.48)
- OR for withdrawal rates=0.69 (95%CI:1.13, 2.39)
- Adverse events comparatively higher than placebo (OR:1.64, 95%CI:1.13, 2.39)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In our updated review, newer AEDs as adjunct therapy for focal epilepsy in children have trends of better effectiveness compared to placebo. Newer AEDs are associated with statistically more children with >50% seizure reduction, and a trend of better seizure freedom. Their tolerability would also be considered acceptable with the observed low withdrawal rate. However, the relative lack of well-conducted RCTs evaluating their effectiveness against other active AED treatment in children would not facilitate evidence-based practice.

This highlights the knowledge gap and the need for more well-conducted RCTs against active treatments to ascertain the long term effectiveness and the role of newer AEDs in managing epilepsy in children.

### *Kommentare zum Review*

- *Stiripentol und Perampanel für die Fragestellung der Evidenzsynopse nicht relevant wegen fehlender Zulassung im Anwendungsgebiet (je 1 Studie)*
- *no conflicts of interests to declare with regard to the content of this article*
- *research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors*

---

**Jobst BC et al., 2015 [5].**

Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review

**Fragestellung**

To review resective surgery outcomes for focal epilepsy, to identify which patients benefit the most, and to discuss why epilepsy surgery may not be universally accepted.

**Methodik**Population:

- patients with focal seizures who do not respond to appropriate antiepileptic drug therapy consisting of 2 or more medications

Intervention:

- epilepsy surgery: resection of the medial structures of the temporal lobe, including the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex and may also involve resection of the temporal neocortex or the resection of neocortex in the remainder of the brain. Resections of the cortex are guided by imaging results and intracranial electroencephalography

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- seizure activity, seizure freedom, cognitive, psychiatric, quality-of-life, and psychosocial outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1993 to June 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- systematic reviews assessed by the Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) tool
- quantitative studies assessed using the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies Measurement (EPHPP) tool

**Ergebnisse (nur für Kinder)**Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three meta-analyses reported on epilepsy surgery outcomes for children.

18. Englot DJ, et al. Seizure outcomes after temporal lobectomy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(2):134-141.

19. Englot DJ, et al. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(2):126-133.

20. Ansari SF, et al. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in children: a meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(7):945-951.

- Englot et al, 2013 (18)
  - No. of Studies Included: 36
  - Pooled No. of Patients: 1318
- Englot et al, 2013 (19)

- No. of Studies Included: 36
- Pooled No. of Patients: 1259
- Ansari et al, 2010
  - No. of Studies Included: 17
  - Pooled No. of Patients: 95

Charakteristika der Population:

- Englot et al, 2013 (18)
  - Inclusion Criteria: temporal lobe epilepsy (TLE only)
- Englot et al, 2013 (19)
  - Inclusion Criteria: extratemporal, neocortical epilepsy (XTL only)
- Ansari et al, 2010
  - Inclusion Criteria: extratemporal, neocortical epilepsy (XTL only)

Qualität der Studien:

- Quality ratings of all included studies are reported in eTable 1 in the Supplement. (wird beschafft)

Studienergebnisse:

- on average, seizure-free outcomes of
  - 76% for temporal lobe epilepsy and
  - 34% to 56% for extra temporal lobe epilepsy
- Englot et al, 2013 (18)
  - Mean (Range), y
    - Follow-up Duration: >1 (NR)
    - Duration of Epilepsy: 5.4 (NR)
  - Seizure Free, No. (%): 1002 (76)
- Englot et al, 2013 (19)
  - Mean (Range), y
    - Follow-up Duration: >1 (NR)
    - Duration of Epilepsy: 7.1 (NR)
  - Seizure Free, No. (%): 705 (56)
- Ansari et al, 2010
  - Mean (Range), y
    - Follow-up Duration: >1 (NR)
    - Duration of Epilepsy: 6.4 (NR)
  - Seizure Free, No. (%): 32 (33.7)
- The long-term effect of performing epilepsy surgery at a younger age or soon after the onset of the seizure disorder is unknown as compared with performing surgery at a later age or later in the course of the disease.
- Epilepsy duration is not a consistent predictor of success, (17,18,27) although 1 RCT showed that early surgery is more successful. (Anmerkung: Quelle unklar)

17. McIntosh AM, et al. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001;42 (10):1288-1307.

27. Englot DJ, et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012;53(1):51-57.

- The mean duration of epilepsy was greater than 5 years showing that surgical referrals occur late in the disease.
- Several single-center studies found improved quality of life for children undergoing epilepsy surgery.

59. Mikati MA, et al. Quality of life after surgery for intractable partial epilepsy in children: a cohort study with controls. *Epilepsy Res*. 2010;90(3):207-213.

- Temporary neurologic complications occur in about 10% of patients and are more likely in children and in patients undergoing extratemporal resections.

50. Téllez-Zenteno JF, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130(pt 2):334-345.

- Discontinuation of Antiepileptic Medication After Surgery: The TimeToStop study, a retrospective study of 15 centers performing epilepsy surgery in children, found no difference in seizure outcome related to the time in which antiepileptic medications were discontinued after surgery.

66. Boshuisen K, et al; TimeToStop study group. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):784-791.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Epilepsy surgery reduced seizure activity in randomized clinical trials when compared with continued medical therapy. Long-term cognitive, psychiatric, psychosocial, and quality-of-life outcomes were less well defined. Despite good outcomes from high-quality clinical trials, referrals of patients with seizures refractory to medical treatment remain infrequent.

### *Kommentare zum Review*

- *Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Jobst reported receiving research support from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the American Epilepsy Society, Pfizer Inc, Neuropace Inc, UCB Inc, Upsher-Smith, and Lunbeck; serving on the scientific advisory committee of Neuropace Inc; and receiving royalties for medical writing from Medlink Inc. None of these activities represent a significant conflict of interest regarding the content of this review. Dr Cascino reported receiving research support from the National Institutes of Health; serving as an associate editor for the journal Neurology (American Academy of Neurology); receiving honoraria from the American Epilepsy Society and American Academy of Neurology for educational activities; and receiving royalty from the Mayo Foundation (Mayo Medical Ventures).*

---

**Mbizvo GK et al., 2014 [8].**

The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look

**Fragestellung**

By highlighting the common and uncommon adverse effects of levetiracetam and their relative importance in terms of statistical significance we update the information available on the adverse effects profile of levetiracetam.

**Methodik**Population:

- partial-onset seizures (with or without secondary generalisation) that were refractory to one to three AEDs

Intervention:

- levetiracetam in addition to conventional AED drug treatment

Komparator:

- matched placebo pills in addition to conventional AED drug treatment

Endpunkte:

- adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases EMBASE (1974–April 2015), MEDLINE (1946–April 2015), PubMed and the Cochrane library

Qualitätsbewertung der Studien:

- keine

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 trials included in review (1 831 participants)
  - 2 trials included children: 198 (children) Glauser 2006 [11], 98 (children) Levisohn 2009 [12]

Charakteristika der Population:

- nicht näher beschrieben

Qualität der Studien:

- adverse effects published if greater than 5% or 10% of the participants in any treatment group had been affected
- treatment period durations ranged between 12 and 24 weeks between the trials
  - titration ranging from zero to four weeks
  - maintenance ranging from 8 to 12 weeks
- Levetiracetam tested at a 60 mg/kg/d dose in paediatric trials

### Studienergebnisse:

- adverse effects (in decreasing order of frequency): somnolence; headache; asthenia; accidental injury; dizziness; infection; pharyngitis; pain; rhinitis; abdominal pain; flu syndrome; vomiting; diarrhoea; convulsion; nausea; increased cough; anorexia; upper respiratory tract infection; hostility; personality disorder; urinary tract infection; nervousness; depression; aggression; back pain; agitation; emotional liability; psychomotor hyperactivity; pyrexia; rash; ECG abnormalities; decreased appetite; nasal congestion; irritability; abnormal behaviour; epistaxis; insomnia; altered mood; anxiety; bloody urine; diplopia; dissociation; memory impairment; pruritis; increased appetite; acne; and stomach discomfort
- **Significant adverse effects** (analysis levetiracetam vs. placebo restricted to 296 children only)
  - none of the adverse effects (including those of words pertaining to infection) retained statistical significance
- **Behavioural effects** (across children)
  - these affected 40.6% and 21.4% on levetiracetam and placebo, respectively (RR 1.90, CI 1.16–3.11, Chi2 p = 0.64), demonstrating significance

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This review updates the adverse effects profile data on levetiracetam use by empirically reporting its common and uncommon adverse effects and analysing their relative importance statistically using data from a group of trials that possess low Risk of Bias and high Quality of Evidence GRADE scores.

### *Kommentare zum Review*

- *Pete Dixon was funded jointly by UCB and Eisai through their support of the National Audit of Seizure management in Hospitals (NASH). Gashirai Mbizvo and Tony Marson are employees of the National Health Service (NHS). Pete Dixon is employed by The University of Liverpool. Jane Hutton is employed by The University of Warwick. The views and opinions expressed within this article do not necessarily reflect those of the NHS, the HTA, or the Department of Health. The researchers are independent from the funders.*
- *Quellenangaben der eingeschlossenen Studien entsprechen Chen D, et al. 2019 (siehe oben)*

## 3.4 Leitlinien

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [11].**

Epilepsies: diagnosis and management

### **Fragestellung**

16. What AED treatment should be used in adults and children?

### **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 indirekt dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: aktuelle Version ist Ergebnis der zweijährlichen Überprüfung (siehe „Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137“ [12])

#### Recherche/Suchzeitraum:

- for Cochrane reviews between 11 September 2013 and 19 December 2017
- relevant ongoing research, National Institute for Health Research (NIHR) signals, policy and guidance documents

#### LoE/GoR

- GRADE-Systematik

#### Sonstige methodische Hinweise

- Overall decision
  - After considering the guideline content, all the evidence and views of topic experts, the surveillance team recommend that NICE guideline CG137 on epilepsies: diagnosis and management requires a full update.
- 1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures
  - Impact statements: The new evidence supports the current recommendations concerning the use of vigabatrin, lacosamide, eslicarbazepine acetate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, pregabalin, tiagabine, topiramate and zonisamide as adjunctive treatments for refractory focal seizures. The guideline does not recommend felbamate or stiripentol as adjunctive treatments and current evidence does not indicate that this would change. The evidence concerning the effectiveness and safety profile of losigamone and brivaracetam (which are not currently recommended) as an adjunctive treatment for focal seizures could be considered in an update, however losigamone is not currently available in the UK.

- Evidence concerning the use of perampanel as a first-line and adjunctive treatment should be considered during the update of this section. - New evidence identified that may change current recommendations.
- 1.11 Psychological interventions
  - Impact statement: The guideline makes broad recommendations concerning interventions to improve psychological difficulties associated with epilepsy including recommending relaxation and cognitive behaviour therapy; and recognises the psychological impact of epilepsy and that it should be identified and addressed. The evidence supports the current recommendation, and the findings of the most recent Cochrane review [116] may provide additional intervention details that could be reflected in the recommendation content. This section of the guideline should be updated.

116. Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, LaFrance JWC, Goldstein LH, Lundgren T, Reuber M: Psychological treatments for people with epilepsy. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

- New evidence identified that may change current recommendations.
- 1.13 Vagus nerve stimulation (VNS)
  - Impact statement: This section of the guideline should be updated. Evidence indicates that for focal seizures VNS appears to be effective and well tolerated and that VNS stimulation using a high stimulation paradigm is significantly better than low stimulation in reducing frequency of seizures, however there was limited information available 'so important differences between high and low stimulation cannot be excluded'. VNS is recommended in the guideline for people with refractory epilepsy and focal seizures but there is no mention of low versus high stimulation, as such the evidence in the review may impact on the recommendation.
  - New evidence identified that may change current recommendations.

*Anmerkung: Alle Informationen zur Evidenzbasis sind in Anhängen der Leitlinie enthalten. Unklar bleibt der Extrapolationsprozess für die Empfehlungen für Kinder. Perampanel hat eine Zulassung für Kinder ab 12 Jahren, Eslicarbazepin für Kinder über 6 Jahre. Alter der Kinder in den Studien zu nichtmedikamentösen Therapien unklar.*

### **1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures**

*First-line treatment in children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures*

#### Empfehlung 1.9.3.1 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer carbamazepine or lamotrigine as first-line treatment to children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures. [new 2012]

#### Empfehlung 1.9.3.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs[13]. Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate (provided the acquisition cost of levetiracetam falls to at least 50% of June 2011 value documented in the National Health Service Drug Tariff for England and Wales) if carbamazepine and lamotrigine are unsuitable or not tolerated. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these five AEDs. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

#### Empfehlung 1.9.3.3 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Consider adjunctive treatment if a second well-tolerated AED is ineffective (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2). [new 2012]

## *Adjunctive treatment in children, young people and adults with refractory focal seizures*

### Empfehlung 1.9.3.4 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer carbamazepine, clobazam[14], gabapentin[15], lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2) are ineffective or not tolerated. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

### Empfehlung 1.9.3.5 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

If adjunctive treatment (see recommendation 1.9.3.4) is ineffective or not tolerated, discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist. Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate[15], lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin[15], tiagabine, vigabatrin and zonisamide[15]. Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields. [new 2012]

[13] Estimated cost of a 1500 mg daily dose was £2.74 at June 2011. Cost taken from the National Health Service Drug Tariff for England and Wales.

[14] At the time of publication (January 2012), this drug did not have UK marketing authorisation for this indication and/or population (see appendix E for details). Informed consent should be obtained and documented.

[15] Treatment with AEDs is associated with a small risk of suicidal thoughts and behaviour; available data suggest that the increased risk applies to all AEDs and may be seen as early as 1 week after starting treatment.

**MHRA advice on valproate:** In April 2018, we added warnings that valproate treatment must not be used in girls and women including in young girls below the age of puberty, unless alternative treatments are not suitable and unless the conditions of the pregnancy prevention programme are met. Valproate must not be used in pregnant women. See also the MHRA toolkit to ensure female patients are better informed about the risks of taking valproate during pregnancy. See update information for more details.

## **1.11 Psychological interventions**

### Empfehlung 1.11.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Psychological interventions (relaxation, cognitive behaviour therapy) may be used in children and young people with drug-resistant focal epilepsy. [2004]

### Empfehlung 1.11.3 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Psychological interventions may be used as adjunctive therapy. They have not been proven to affect seizure frequency and are not an alternative to pharmacological treatment. [2004]

## **1.12 Ketogenic diet**

### Empfehlung 1.12.1 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Refer children and young people with epilepsy whose seizures have not responded to appropriate AEDs to a tertiary paediatric epilepsy specialist for consideration of the use of a ketogenic diet. [new 2012]

## **1.13 Vagus nerve stimulation (VNS)**

### Empfehlung 1.13.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Vagus nerve stimulation is indicated for use as an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in children and young people who are refractory to antiepileptic

medication but who are not suitable for resective surgery. This includes children and young people whose epileptic disorder is dominated by focal seizures[20] (with or without secondary generalisation) or generalised seizures[20]. [2004, amended 2012]

[20] Evidence from Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children, NICE interventional procedure guidance 50 (2004).

### **3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

Zur Fragestellung konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)  
am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] this term only
2	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees
3	(epilep* OR seizure* OR convulsion*):ti
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from May 2014 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	Epilepsies, Partial[mh]
2	(epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab])
3	((((((((((((partial[tiab] OR focal[tiab])) OR (benign[tiab] AND occipital[tiab])) OR (gelastic[tiab] OR amygdalo-hippocampal[tiab] OR rhinencephalic[tiab])) OR ("occipital lobe"[tiab]) OR ("temporal lobe"[tiab]) OR "lateral temporal"[tiab] OR ("frontal lobe"[tiab]) OR (cingulate[tiab] OR opercular[tiab] OR "orbito frontal"[tiab] OR "supplementary motor"[tiab])) OR (abdominal[tiab] OR digestive[tiab] OR subclinical[tiab] OR uncinata[tiab])) OR ("localization related"[tiab] OR "localisation related"[tiab])) OR psychomotor[tiab] OR (versive[tiab])) OR (sensory[tiab] OR gustatory[tiab] OR olfactory[tiab] OR vertiginous[tiab])
4	#2 AND #3
5	#1 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 ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	Epilepsy[mh:noexp]
2	Epilepsies, Partial[mh]
3	(epilep*[ti] OR seizure*[ti] OR convulsion*[ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E.** Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol* 2018;31(2):198-210.
2. **Cao Y, He X, Zhao L, He Y, Wang S, Zhang T, et al.** Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2019;153:40-48.
3. **Chen D, Bian H, Zhang L.** A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:905-917.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17\\_Geltende-Fassung\\_Brivaracetam-nAWG\\_D-371.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17_Geltende-Fassung_Brivaracetam-nAWG_D-371.pdf).
5. **Jobst BC, Cascino GD.** Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *Jama* 2015;313(3):285-293.
6. **Krishnaiah B, Ramaratnam S, Ranganathan LN.** Subpial transection surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(11):Cd008153. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008153.pub4>.
7. **Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN.** Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(11):Cd001903. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4>.
8. **Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.** The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci* 2014;124(9):627-634.
9. **Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, LaFrance Jr WC, Goldstein LH, et al.** Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(10):Cd012081. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012081.pub2>.
10. **Mohd-Tahir NA, Li SC.** Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children. *Epilepsy Res* 2018;139:113-122.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 04.2018. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 07.05.2019]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137 [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. (Surveillance report). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/surveillance-report-2018-epilepsies-diagnosis-and-management-2012-nice-guideline-cg137-pdf-6210373396165>.

13. **Panebianco M, Al-Bachari S, Weston J, Hutton JL, Marson AG.** Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10):CD001415. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub3>.
14. **Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG.** Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(6):CD001909. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001909.pub2>.
15. **West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al.** Surgery for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(7):Cd010541. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub2>.