

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Vigabatrin (D-471)

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 ausgewählten 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 Vigabatrין-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 Vigabatrין 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