

# Übersicht der Wirkstoffziele

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Praxisberatung@kvhh.de

Stand: 03. Januar 2022



## Generikaziele

### ➤ Wirkstoffgruppe: Antiepileptika (ATC-Code: N03)

#### Ziel 04 : Mindestanteil Generika und Rabattvertragsarzneimittel am Gesamtmarkt

##### Erläuterung

In diesem Ziel werden alle Antiepileptika mit dem ATC-Code N03 erfasst. Zur Zielerreichung tragen Verordnungen von generisch verfügbaren Wirkstoffen sowie von rabattierten Arzneimitteln bei.

##### Maßnahmen zur Umsetzung

Die generischen Wirkstoffe sollten unter Abwägung der patientenindividuellen Erfordernisse und Risiken bevorzugt eingesetzt werden, um das Wirtschaftlichkeitsziel zu erreichen.

Die Behandlung der Epilepsie ist zum Teil stark limitiert, da einige Wirkstoffe eine enge therapeutische Breite besitzen und daher nicht oder nur unter engen Voraussetzungen ausgetauscht werden sollten. Die Ersteinstellung auf ein Generikum eines pharmazeutischen Unternehmers ist problemlos möglich, die spätere Umstellung auf einen anderen Hersteller unter Umständen nicht (1).

Bei folgenden Wirkstoffen ist zu beachten, dass aufgrund der Substitutionsausschlussliste kein Austausch in Generika bzw. Rabattverträge durch den Apotheker mehr erfolgt, unabhängig davon, ob ein aut-idem-Ausschluss gesetzt wurde: Carbamazepin (retardiert), Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure (retardiert) (2). Die Verordnung muss hier eindeutig, das heißt unter namentlicher Angabe eines Fertigarzneimittels, erfolgen.

Die britische Commission on Human Medicines empfiehlt darüber hinaus, dass bei folgenden Wirkstoffen ein aut-idem Austausch erwogen werden könnte: Clobazam, Clonazepam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Perampanel, Rufinamid, Topiramat und Zonisamid. Die Entscheidung dafür sollte gemeinsam mit dem Patienten unter Berücksichtigung klinischer Parameter, der Behandlungshistorie und eventuell ohnehin notwendiger Anpassung der Arzneimitteltherapie erfolgen.

Die britischen Kollegen erachten bei folgenden Wirkstoffen einen Austausch der pharmazeutischen Hersteller als unproblematisch, sofern keine schwerwiegenden medizinischen Bedenken, wie das Risiko von Verwirrheitszuständen oder Dosierungsfehlern, dagegen sprechen: Levetiracetam, Lacosamid, Tiagabin, Gabapentin, Pregabalin, Ethosuximid und Vigabatrin (2).

Nach den deutschen und US-amerikanischen (3) Leitlinien stehen in der Gruppe der 1st-Line-Medikamente hauptsächlich generische Wirkstoffe wie vorrangig Lamotrigin und Levetiracetam oder alternativ Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Topiramate, Zonisamid und Valproat zur Verfügung. Bei Valproat sei trotz der nach wie vor überlegenen Wirksamkeit gegen generalisierte Epilepsien auch an dieser Stelle auf die erhöhte Teratogenität und zwingende Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen hingewiesen. Nur Lacosamid (Vimpat®) steht noch unter Patentschutz. Bei den 2nd-Line Wirkstoffen sind Clonazepam und Lorazepam generisch verfügbar. Als Reservemedikamente finden sich neben den patentgeschützten Originalen auch die generischen Wirkstoffe wie Primidon und Bromid (1).

Seit Frühjahr 2016 ist das Antiepileptikum Brivaracetam/Briviact® (Molekülvariante zu Levetiracetam) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung verfügbar. Im europäischen Beurteilungsbericht zur Zulassung wird darauf hingewiesen, dass Patienten, die bereits mit Levetiracetam behandelt werden, von einer zusätzlichen Gabe von Brivaracetam nicht profitieren, mutmaßlich aufgrund des ähnlichen Wirkungsmechanismus (4). Auch profitieren Patienten, die bereits zuvor mit Levetiracetam behandelt worden waren, weniger von Brivaracetam als solche, die Levetiracetam noch nie eingenommen haben.

Der Bundesausschuss kam im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Brivaracetam nicht belegt ist. Basis der Bewertung war ein indirekter Vergleich in dem Brivaracetam gegen Lacosamid jeweils als Zusatztherapie zur bestehenden Basistherapie verglichen wurde.

Wieder erhältlich seit 1. Dezember 2017 ist das patentgeschützte Originalpräparat Perampnel (Fycompa®), welches neben dieser Indikation jetzt auch für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie zugelassen ist. Auch hier hat der G-BA keinen Zusatznutzen bescheinigt, da keine bewertbaren Daten vorlagen.

Cannabidiol (Epidyolex®) kam im Jahr 2020 auf den Markt. Es ist zugelassen bei den seltenen kindlichen Epilepsieformen Lennox-Gastaut-Syndrom und Dravet-Syndrom in Kombination mit Clobazam sowie für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC). Der Zusatznutzen gilt aufgrund des Orphan-Drug-Status durch die Zulassung in allen drei Indikationen als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V). Der G-BA entscheidet nur über das Ausmaß des Zusatznutzens. Die Neubewertung der ersten beiden Indikationen durch den G-BA

ergab jetzt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund von Vorteilen in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands. Im Zusammenhang mit TSC konnte der G-BA das Ausmaß nicht festgestellt werden, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Im Laufe des Jahres 2021 sind zwei neue antiepileptische Wirkstoffe in den deutschen Arzneimittelmarkt gekommen, die jedoch nur als Zusatztherapie in einem begrenzten Patientenkollektiv zum Einsatz kommen können. Als Originale dienen sie nicht der Zielerreichung. Fenfluramin (Fintepla®) als Zusatztherapie bei Kindern ab zwei Jahren mit Dravet-Syndrom ist als Wirkstoff bereits im letzten Jahrhundert als Appetitzügler bekannt gewesen und musste wegen pathologischer Veränderungen an den Herzklappen zum Teil mit letalem Ausgang wieder vom Markt genommen werden. Entsprechend aufwendig ist die Überwachung der Therapie mit diesem Wirkstoff. Der Verordner muss sich zuvor eine Arztidentifizierungsnummer besorgen, die zwingend auf jeder Verschreibung mit aufgebracht werden muss. Als Arzneimittel gegen seltene Leiden gilt der Zusatznutzen als mit der Zulassung belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA derzeit mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund von Vorteilen in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.

Für Cenobamat (Ontozyr®) als Zusatztherapie für Erwachsene bei fokalen Anfällen nach unzureichendem Ansprechen von mindestens zwei Vortherapien wurden dem G-BA keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vorgelegt, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Leitlinien des britischen NICE empfehlen den Einsatz neuer Antiepileptika fast nur bei Therapieversagen oder Unverträglichkeiten älterer Mittel, sowie ggf. bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Der zur Therapie neuropathischer Schmerzen zugelassene, antiepileptische Wirkstoff Pregabalin steht wie Gabapentin auch generisch zur Verfügung. Der aut-idem Austausch zwischen Original und Generika ist zulässig, da die zugelassenen Anwendungsgebiete der Präparate zumindest in einer Indikation übereinstimmen.

---

(1) C.Elger : 030 - 041 Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter S1 – Leitlinie : 2012 ; AWMF

(2) S.Ralston: Antiepileptic drugs: New advice on switching between different manufactures' product for a particular drug; 2013 ; COMMISSION ON HUMAN MEDICINES; London

(3) Kanner A. M. et al., Neurology 2018, 91 (2):74-81

(4)[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003898/human\\_med\\_001945.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003898/human_med_001945.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)