

Ökonomie in der Praxis

3_2011

■ Serviceblatt für Behandlungsökonomie

Ökonomische
Arzneimittel-
verschreibung –
Beurteilung von
Pharmaökonomie-
Studien 2

Generika – eine
Einstellungssache 5

Links und inter-
essante Studien 6

Sicherstellung einer
effizienten Arznei-
mittelversorgung
in der Onkologie 7

Präparate bei
seltenen
Erkrankungen 10

Das Öko-Eck:
Pramipexol 12



Ökonomische Arzneimittelverschreibung – Beurteilung von Pharmaökonomie-Studien

Im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung der Vorarlberger Gebietskrankenkasse und der Ärztekammer für Vorarlberg im November 2010 beleuchtete Dr. Etzel Gysling, Herausgeber der Schweizer Pharmakritik, anhand der Beispiele Oseltamivir, Cholinesterasehemmer und Statine interessante Aspekte der Gesundheitsökonomie.



Die Problematik beginnt bei den unterschiedlichen Sichtweisen von Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen. Für einen betroffenen Kranken steht das Gesundwerden an oberster Stelle und der Einsatz sämtlicher Mittel ist aus dessen Sicht gerechtfertigt. Die Gesellschaft hingegen hat für eine faire Verteilung der zur Verfügung stehenden

Ressourcen an Alle zu sorgen (Equity-Gerechtigkeit) wofür es notwendig ist, medizinischen Technologien und Produkten einen Stellenwert hinsichtlich Kosten und Nutzen zuzuordnen.

Hierzu eignen sich folgende Begrifflichkeiten:

Kosten-Effektivität

- Für eine bestimmte Intervention lässt sich feststellen, wie groß die Kosten (direkt und indirekt) für einen definierten Nutzen sind.
- Während sich die Kosten – besonders bei Medikamenten – relativ leicht feststellen lassen – ist die Erfassung des Nutzens schwieriger
- Quality Adjusted Life Years (QALY) als mögliches Maß des Nutzens

Effektivität („effectiveness“)

- Effektivität wird auch als „Nutzen“ oder „Nutzwert“ umschrieben
- Im Gegensatz zur „Wirksamkeit“ geht es hier um eine umfassendere „naturalistische Beurteilung, bei der die Studienbedingungen mehr dem klinischen Alltag entsprechen
- In der Literatur werden die Begriffe nicht einheitlich verwendet

QALY

- QALY = Quality Adjusted Life Year
- Das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) beurteilt Arzneimittel anhand der QALYs
- Konkret kann die Frage folgendermaßen lauten:
Was kostet es, um mit einem neuen Medikament im Vergleich mit den bisher verwendeten Mitteln ein (1) QALY dazuzugewinnen?
- Unklar ist jedoch, wieviel (Geld) ein QALY kosten darf

Zur Beurteilung des Nutzens neuer medizinischer Technologien und Produkte werden in der Regel Studien herangezogen. Um den Wert von Studienergebnissen realistisch interpretieren zu können, sind Hintergrundinformationen, eine kritische Betrachtung von möglichen Fehlerquellen und die Frage nach externer Validität unerlässlich. Anhand verschiedener Medikamentengruppen trägt Dr. Gysling diesem Problemfeld in seinem Vortrag Rechnung:

Hohe Statin-Dosis nach akutem koronarem Ereignis

Hohe Statindosen zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse werden kontrovers diskutiert.

Laut Daten der Studie Ara R et al. Health Technol Assess 2009 (July); 13: 75-118 ist Rosuvastatin 40 mg/d (56 Prozent) am effektivsten zur Senkung von LDL-Cholesterin, gefolgt von Atorvastatin 80 mg/d (52 Prozent) und Simvastatin 40 mg/d (37 Prozent).

Rosuvastatin stellt demnach die optimale Behandlung zur Sekundärprävention dar, allerdings handelt es sich bei dem Endpunkt LDL-Cholesterin um einen Surrogatparameter. Die Studiendaten werden in der Annahme interpretiert, dass eine stärkere LDL-Senkung auch von einer entsprechenden Reduktion klinischer Ereignisse begleitet ist.

Gemäß der Annahme, eine einprozentige LDL-Senkung führte zu einer relativen Risikoreduktion größerer koronarer Ereignisse um ein Prozent, wäre zwar die relative

Risikoreduktion bekannt und konstant, die absolute Risikoreduktion jedoch mit Abnahme der Ausgangs-LDL-Werte zunehmend geringer.

Die im November 2010 publizierte Studie „Cholesterol Treatment Trialists‘ Collaboration“, zeigte, dass eine höher dosierte Statin-Therapie eine um durchschnittlich 9,6 mg/dl (0,51 mmol/l) stärkere LDL-Senkung herbeiführen konnte.

Damit wurde eine signifikante Reduktion gefährlicher Herz-Kreislauf-Ereignisse assoziiert. Mit einer 38,5 mg/dl (1,0 mmol/l) starken LDL-Senkung ging eine relative Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Komplikationen um 22 Prozent einher. Damit profitieren Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko unabhängig vom Ausgangs-LDL-Wert von einer intensiven Statin-Therapie während bei Personen mit niedrigem Risiko der Nutzen geringer ist.

Die Number Needed to Treat (NNT) am Beispiel der SEARCH-Studie:

Nach einem Herzinfarkt wurden rund 12.000 Personen für fast sieben Jahre mit Simvastatin behandelt, entweder mit 20 oder mit 80 mg/Tag. Um ein „grösseres“ kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, mussten 84 Patienten mit einer intensiven Statin-Therapie behandelt werden.

Selbst inhaltlich gegensätzliche Standpunkte lassen sich durch Studien untermauern: Je niedriger der LDL Wert, desto besser (Cannon CP. JAMA 2005; 294: 2492-73,



Argumentation z. B. unter Berücksichtigung zusätzlicher Endpunkte in IDEAL).

Im Gegensatz dazu gibt es die Feststellung, dass es keine eindeutige Aussage darüber gibt, ob niedrige LDL Werte vorteilhaft bzw. verträglich sind (Hayward RA et al. Ann Intern Med 2006; 145: 520-30).

Cholinesterasehemmer auch bei leichter Demenz?

Das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) hat sich 2007 negativ zur Behandlung mit Cholinesterasehemmern bei leichter Demenz ausgesprochen und wiederholte diese Aussage auch 2009.

Gemäss einer Cochrane-Analyse sind Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) alle bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit wirksam (Birks J. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD 005593).

Eine andere Meta-Analyse kommt dagegen zum Schluss, der Nutzen der Cholinesterasehemmer sei bestenfalls marginal und die entsprechenden Studien methodisch unbefriedigend: (Kaduszkiewicz H et al. BMJ 2005; 331: 321-7).

Das britische NICE empfiehlt Cholinesterasehemmer nur zur Behandlung von mittel-schweren Fällen von Alzheimer-Demenz. Diese Empfehlung wurde von den Herstellern und Angehörigen-Organisationen kritisiert und trotz eines Gerichtsentscheides, der NICE dazu verurteilte seine Methoden offen zu legen, gilt die restriktive Empfehlung nach wie vor.

Drei Aspekte haben im Rahmen der Empfehlung des NICE Bedeutung:

Fast alle Studien sind "Firmenstudien" – das heißt Studien, die im Zusammenhang mit der Zulassung durchgeführt wurden. Die in den Studien verwendeten Skalen und ihre relative Wertung sind umstritten – es ist nicht klar, ob sie wirklich den klinischen Verlauf adäquat wiedergeben. Außer Memantin, dessen Stellenwert nicht restlos geklärt ist, stehen keine anderen Medikamente zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zur Verfügung.

Dr. Gysling selbst ist, nach Rückfrage aus dem Publikum, mit medikamentöser Therapie bei leichter Demenz sehr zurückhaltend, da mit der derzeitigen Datenlage kein

Beweis für die Wirksamkeit verfügbarer Medikamente bestehe.

Oseltamivir zur Verhütung von Influenza-assoziierten Komplikationen

In der Fachwelt wurde basierend auf Studienergebnissen zu Oseltamivir dessen Einsatz im Rahmen der Influenza unkritisch befürwortet.

Nachdem bekannt wurde, dass viele Autoren der verschiedenen Studien direkt oder indirekt Gelder des produzierenden Pharmakonzerns erhalten haben, wurde auch Oseltamivir kritisch beleuchtet.

Kaiser L (et al. Arch Intern Med 2003; 163: 1667-72) untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen von 10 doppelblinden Phase 3 - Multicenterstudien.

Zehn Doppelblind-Studien werden angeführt, allerdings wurden nur zwei dieser zehn vorhandenen Studien in der Fachpresse auch veröffentlicht. Von den anderen acht existieren öffentlichkeitszugänglich nur Abstracts. Bei genauerem Nachfragen wurde signalisiert, dass die „Rohdaten“ den Autoren nicht mehr vorlägen, sie wären beim Hersteller zu finden. Dieser allerdings scheint kein Interesse daran zu haben, die Daten der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

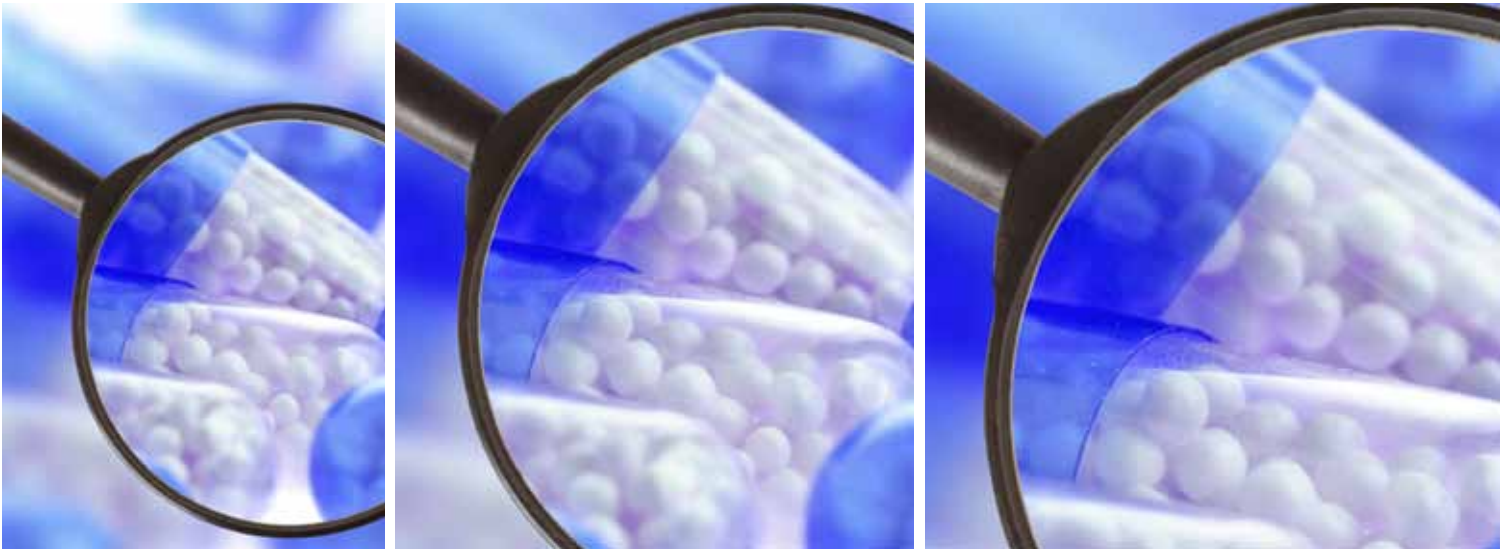
Das Hauptproblem bei der wissenschaftlichen Analyse der Wirksamkeit von Oseltamivir ist daher die fehlende Transparenz. Solange die detaillierten Studiendaten nicht einsehbar sind, können die Aussagen nicht wirklich überprüft werden und die vorliegenden pharmakökonomischen Studien bleiben problematisch.

Fazit:

In einem spannenden Vortrag demonstriert Dr. Gysling erneut, dass zur Beurteilung der externen Validität von Studienergebnissen fundiertes Hintergrundwissen als auch eine kritische Betrachtung unerlässlich sind. Leser der Pharmakritik, deren Herausgeber Dr. Gysling ist, schätzen diese objektive Durchleuchtung der Studien und Hintergründe, und gerade für den Bereich der Gesundheitsökonomie stellen Recherchen dieser Art ein fundamentales Instrument dar.

Generika – eine Einstellungssache

Zwei häufig genannte Argumente gegen die Generikaverordnung sind der fehlende Preisvorteil und der Zusatzaufwand für die Umstellung. Sind dies nachvollziehbare Argumente oder Vorwände?



Mit einer Analyse auf Basis der bei den SV-Trägern geführten Datenbanken soll diese Fragestellung beantwortet werden.

Die Kombination des Ökotools mit den Realverordnungen zeigt das Einsparpotenzial pro Substanz. Im

Gegensatz zur Hürde der Medikamentenumstellung wird die Neueinstellung auf ein Generikum in der Regel als problemlos bewertet. Wie hoch ist die Neueinstellungsrate bei den Substanzen, die mit großem Preisvorteil generisch verfügbar sind?

Substanzen mit dem höchsten Einsparpotenzial und jährliche Neueinstellungsraten

ATC-Code	Bezeichnung ATC Gruppe	Kostenreduktions-Potenzial (alle SV-Träger) pro Quartal in Euro	Neueinstellungsrate 2010 in %
A02BC05	Esomeprazol	2.057.078	59,3
C10AA01	Simvastatin	2.017.972	27,1
C08CA01	Amlodipin	1.828.168	29,6
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	1.694.434	19,3
A02BC02	Pantoprazol	1.413.523	58,3
L04AA06	Mycophenolsäure	1.315.223	18,7
C07AB12	Nebivolol	1.174.151	35,5
M05BA07	Risedronsäure	1.164.112	21,4
C09DA01	Losartan und Diuretika	1.067.162	22,8
L04AD02	Tacrolimus	1.043.765	25,1

Daten von 8 GKKs

Dieses auf Basis der Verordnungen von Februar bis April 2011 und dem Preisunterschied zur kostengünstigsten Alternative (Preisbasis Juni 2011) aufgezeigte Einsparpotenzial beträgt allein bei den zehn angeführten Substanzen insgesamt 14,8 Millionen Euro im Dreimonatswert.

Zusätzlich zeigt der Abgleich mit dem Ökotool, dass mit Ausnahme von Simvastatin der Originäranbieter jeweils den höchsten Preis hat. Bei Simvastatin ist auch das Preisband bei den Generika groß, von 0,24 bis 0,39 Euro für eine Filmtablette Simvastatin 40 mg, und der Marktanteil des Originärs (alle Wirkstoffstärken) ist mit < drei Prozent bedeutungslos.

Die angeführten jährlichen Neueinstellungsraten zeigen, dass der Generikaanteil bei den meisten angeführten Sub-

stanzen nur über die Neueinstellungen um 20 bis 60 Prozent pro Jahr erhöht werden kann.

Resümee:

Generika sind kostengünstiger als Originalpräparate.

Allein über die Neueinstellungen kann der Generikaanteil innerhalb weniger Jahre auf über 80 Prozent gesteigert werden.

Red.

Links und interessante Studien

■ Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind placebo-controlled trial

The Lancet 2011; 379 (9789): 403-411; 30 July 2011

<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960830-1/abstract>

(Zugriff am 8. 8. 2011)

Die bisher größte randomisierte klinische Studie zum Einsatz von Antidepressiva bei Demenzpatienten, die in England an neun Zentren durchgeführt wurde, kam zu dem Ergebnis, dass Sertralin und Mirtazapin, die beiden am häufigsten angewendeten Mittel, nicht besser als Placebo wirken. Zudem kam es unter der Antidepressivatherapie häufiger zu Nebenwirkungen. Der Einsatz dieser Antidepressiva als first-line Therapie einer Depression bei Alzheimerkrankheit sollte daher neu überdacht werden.

■ Neue Sicherheitsbedenken gegen Multaq

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/46582/Neue_Sicherheitsbedenken_gegen_Multaq.htm

(Zugriff am 8. 8. 2011)

Die europäische Arzneimittelagentur EMA wird nun nach Abbruch einer klinischen Studie (PALLAS-Studie) ihre Sicherheitsprüfung zum Antiarrhythmikum Multaq® (Wirkstoff: Dronedaron) ausweiten. Neben der Frage einer Hepatotoxizität gilt es jetzt auch jene eines möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Risikos bei der Off-Label-Anwendung zur Behandlung eines anhaltenden Vorhofflimmerns zu klären. Eine Einschränkung der Anwendung wurde vorerst nicht ausgesprochen, da die Einschlusskriterien der PALLAS-Studie sich nicht mit den zugelassenen Indikationen decken.

■ Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fractures

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf

(Zugriff am 8. 8. 2011)

Epidemiologische Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von atypischen Femurfrakturen mit der Gabe von Bisphosphonaten veranlassen eine umfassende Bewertung auf Basis der vorhandenen Daten durch das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Ergebnis: Atypische Femurfrakturen sind seltene Ereignisse, die insbesondere bei langjähriger Anwendung auftreten können. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bisphosphonaten wird in allen zugelassenen Indikationen weiterhin als günstig eingestuft. Jedoch sollten Ärzte wegen des Risikos von atypischen Frakturen regelmäßig überprüfen, ob die Fortführung einer Behandlung mit Bisphosphonaten notwendig ist. Dies gilt insbesondere für Patienten, die bereits länger als fünf Jahre behandelt werden.

Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie

Prof. Dr. Gerd Glaeske vom Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen hat im Auftrag des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit ein Thesenpapier zur Arzneimittelversorgung in der Onkologie verfasst. Bei vorliegendem Artikel handelt es sich um eine Zusammenfassung dieses Thesenpapiers und folglich beziehen sich angeführte Daten und Schlussfolgerungen vorrangig auf das deutsche Gesundheitssystem.



Die Onkologie stellt mit dem Einsatz von antineoplastischen und immunmodulierenden Wirkstoffen eines der kostenintensivsten klinischen Fachgebiete der modernen Medizin dar und Arzneispezialitäten für diesen Indikationsbereich verzeichneten während der letzten Jahre weltweit enorm hohe Umsatzzuwächse. Dieses Marktpotenzial ist der Pharmaindustrie nicht entgangen, denn in Forschung und Entwicklung von Onkologika wird massiv investiert. Solche Medikamente sind mit hohen Entwicklungskosten verbunden, genießen häufig therapeutische Alleinstellung und werden zukünftig eine große Herausforderung für die Finanzierung durch gesetzliche Krankenversicherungsträger darstellen.

Im österreichischen Gesundheitssystem werden Arzneimittel, abgesehen von der Rezeptgebühr, grundsätzlich zur Gänze übernommen. Oben genannte Medikamente nehmen aufgrund fehlender Therapiealternativen eine Sonderstellung ein. Eine Vergleichbarkeit zu anderen Therapien ist oft nicht gegeben und Hersteller haben bei der Preisgestaltung enormen Spielraum. Auch valide Kosten-

Nutzen-Analysen sind aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht durchführbar. Somit kann entweder der vom Hersteller geforderte Preis akzeptiert werden, oder man erzielt in neuartigen Vertragsmodellen eine Einigung.

Zulassungsbehörden ihrerseits werden zukünftig vermehrt mit der Problematik konfrontiert sein trotz fehlender Langzeitdaten neuen onkologischen Wirkstoffen angesichts fehlender oder wenig wirksamer Therapiealternativen die Zulassung zu erteilen.

Im Sinne der Patientensicherheit wird es notwendig sein einerseits die Qualität von Zulassungsstudien zu erhöhen und andererseits den Wissensgewinn nach dem Zeitpunkt der Zulassung zu maximieren. Diesem Prozess sollten die Kriterien evidenzbasierter Medizin zugrunde liegen und seine Umsetzung bedarf einer unabhängigen Institution, wobei die pharmazeutische Industrie – zumindest finanziell - keinesfalls dieser Verantwortung entbunden werden darf!

Solche Institutionen werden im Sinne eines Horizon Scan-

ning System (HSS) Entwicklungen am pharmazeutischen Markt genau im Auge behalten und deren Relevanz frühzeitig bewerten müssen. Zusätzlich wird es Aufgabe solcher Institutionen sein, den Evidenzgewinn zu sichern und ihn, ebenfalls möglichst frühzeitig, einer validen Kosten-Nutzen-Analyse gegenüberzustellen.

In diesem Zusammenhang gewinnt Health Technology Assessment (HTA) als Form der Politikfeldforschung mit Fokus auf medizinische, organisatorische, wirtschaftliche und gesellschaftliche kurz- und langfristige Konsequenzen zunehmend an Bedeutung, weil es die Entscheidungsbildung auf unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitssystems unterstützt.

Vorliegender Artikel soll in drei Teilen Einblick in die aktuelle Situation bei Entwicklung, Zulassung und Finanzierung von onkologischen Arzneispezialitäten geben und dabei Problembereiche und mögliche Lösungsansätze

beleuchten. Darüber hinaus soll augenscheinlich gemacht werden, warum zur zukünftigen Finanzierung von Arzneimitteln die Dynamik des Arzneimittelmarktes genau und vorausschauend beobachtet und einer möglichst frühzeitigen Bewertung zugeführt werden muss.

1. Teil: Wirtschaftliche Entwicklungen des onkologischen Arzneimittelmarktes in Hinblick auf die Forschungsstrategien pharmazeutischer Unternehmen

2. Teil: Zulassungsstudien in der Onkologie & Erstattung und zukünftige Finanzierung innovativer onkologischer Arzneimittel

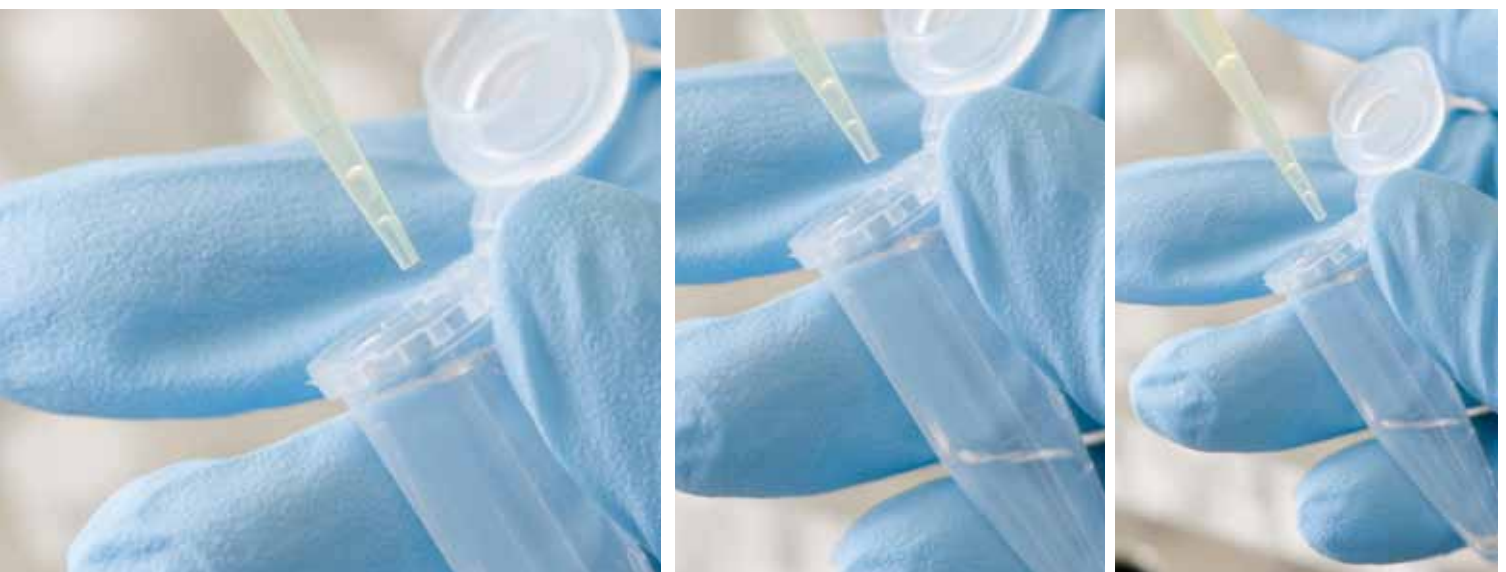
3. Teil: Infrastruktur zur Evidenzgewinnung, Dokumentation und Veröffentlichung versorgungsrelevanter Daten für die Erstattungsentscheidung und Leitlinienbildung

1. Teil

Wirtschaftliche Entwicklungen des onkologischen Arzneimittelmarktes in Hinblick auf die Forschungsstrategien pharmazeutischer Unternehmen

Laut dem deutschen Arzneiverordnungsreport erhöhte sich der Umsatz so genannter Spezialpräparate (Arzneimittel aus dem Bereich der Onkologie, Transplantati-

onsmedizin, Reproduktionsmedizin und HIV-Therapie) im Jahr 2008 um 750 Millionen Euro auf insgesamt sieben Milliarden Euro. Dies entspricht einem Viertel des



Gesamtumsatzes der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei einem Verordnungsanteil von lediglich zwei Prozent. Dies scheint wenig verwunderlich, bedenkt man, dass Jahrestherapiekosten von 30.000 bis 60.000 Euro und darüber [Einsatz von Lenalidomid (Revlimid®) beim multiplen Myelom mit Jahrestherapiekosten von 100.000 Euro] keine Seltenheit mehr sind.

Prognosen zufolge kann jährlich mit der Zulassung von ca. sechs neuen Wirkstoffen für die Krebstherapie gerechnet werden, was durchaus der Realität entspricht. 2009 wurden von der EMA 29 neue Wirkstoffe („new active substances“) zugelassen, darunter sechs Wirkstoffe für die Behandlung solider Tumore bzw. hämatologischer Erkrankungen. Biosimilars wurden dabei nicht berücksichtigt.

Doch nicht nur die Zulassung innovativer Produkte wird den Kostendruck auf gesetzliche Krankenversicherungsträger weiter steigern, sondern ein Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren: Der demographische Wandel und die damit steigende Prävalenz von Krebserkrankungen, die Zunahme neuer, teurer onkologischer Arzneimittel am Markt, die Verlängerung der Behandlungsdauer (beispielsweise steigt die Überlebenszeit bei manchen Krebsentitäten an, oder manche onkologische Präparate müssen auch als Dauertherapie verabreicht werden), sowie die Forschungsstrategie der pharmazeutischen Industrie und die damit verbundenen Preise.

Die Grundlagenforschung hat in den zurückliegenden Jahren wesentlich dazu beigetragen, die biologische Heterogenität von Tumorerkrankungen besser zu verstehen und diese Erkenntnisse für „personalisierte“ diagnostische sowie therapeutische Strategien zu nutzen. In einer „stratifizierten“ Medizin werden Patienten identifiziert und einer Gruppe zugeordnet, die sich von anderen Gruppen im unterschiedlichen Ansprechen auf verabreichte Therapien unterscheidet (Responder/Non-Responder).

Biopharmazeutika und „small molecules“ mit molekularbiologisch definierten Angriffspunkten sind das Produkt dieser Entwicklung. Durch ihre hohe Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden Behandlungsalternativen bzw. durch ihre therapeutische Alleinstellung bringen sie pharmazeutischen Unternehmen hohe Umsätze und werden zunehmend zu einem lukrativen Fokus bei der Suche nach Absatzmärkten.

40 Prozent der Aufwendung in biomedizinischer For-

schung und Entwicklung fließen derzeit schon in den Bereich der onkologischen Arzneimitteltherapie. Bedenkt man, dass allein die Kosten für Forschung und Entwicklung von biosimilaren Produkten mit einem Investitionsvolumen von 80 bis 120 Millionen Euro verbunden ist, bekommt man eine Vorstellung von der wirtschaftlichen Größendimension dieses Arzneimittelsektors.

Zweifellos ist die Entwicklung und Herstellung von „Biologicals“ kostenintensiv, und pharmazeutische Hersteller möchten während der Vermarktungsperiode eines neuen Wirkstoffs diese Aufwendungen amortisieren. Häufig können diese Arzneimittel auch nur an einem kleinen Patientenkollektiv angewendet werden, was ebenfalls über hohe Abgabepreise kompensiert werden soll. Der stärkste kostentreibende Faktor ist vermutlich jedoch die Tatsache, dass pharmazeutische Hersteller überwiegend börsenorientierte Unternehmen sind und das primäre Interesse deren Aktionäre höchstmöglicher Profit ist.

Für pharmazeutische Unternehmen kann die Forschung und Entwicklung von Medikamenten für seltene Erkrankungen auch deshalb von großem Interesse sein, weil es für solche Präparate unter gewissen Bedingungen spezielle Zulassungsoptionen gibt.

Forscht ein Unternehmen beispielsweise an einem Wirkstoff für eine seltene Erkrankung (Prävalenz $\leq 5/10.000$ Personen), für die es bisher keine Therapie gab, kann es den sogenannten „**Orphan-Drug-Status**“ beantragen, mit welchem einige Vergünstigungen verknüpft sind (Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen und der Finanzierung von Studien, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren des Zulassungsverfahrens, 10-jähriges Recht auf Marktexklusivität innerhalb der EU ab Marktzulassung).

Zahlreiche Tumorerkrankungen gehören zur Gruppe der seltenen Erkrankungen, und viele der in der EU zugelassenen Arzneimittel mit einem Orphan-Drug-Status werden in der Krebstherapie eingesetzt (z.B. Imatinib unter dem Handelsnamen Glivec®). In Deutschland entfallen auf dieses Mittel zwischenzeitlich 40 Prozent des Umsatzes bei zytostatischen Therapien und es steht an dritter Stelle der umsatzstärksten Medikamente. Es ist zu bezweifeln, ob die mit dem Orphan-Drug-Status verknüpften Vergünstigungen unter diesen Umständen gerechtfertigt sind.

Teil 2 in Heft 4_2011

Präparate bei seltenen Erkrankungen



Blockbuster haben ihr Einsatzgebiet bei Erkrankungen in folgenden Bereichen:

- Herzkreislauf
- Stoffwechsel
- Psychiatrie
- Infektionen

Neben diesen „Medikamenten des täglichen Bedarfs“ stehen immer häufiger Medikamente für seltene Erkrankungen zur Verfügung. Ein weiterer Trend ist, dass diese Medikamente in oraler Form verfügbar werden bzw. die Folgeverordnung durch den niedergelassenen Arzt erfolgt. **Sowohl aus medizinischen als auch aus wirtschaftlichen Gründen stehen diese Medikamente oft im Gelben Bereich des EKO.** Ein Regelbestandteil ist z. B. „Diagnosestellung und Therapieführung durch ein Zentrum“. Trotz dieser Therapieführung durch ein Zentrum verbleibt ein wesentlicher Teil der Verantwortung beim niedergelassenen Arzt. Der Hausarzt ist der Rezeptaussteller und damit mitverantwortlich für den Inhalt und alle medizinischen Ereignisse. Außerdem ist der Hausarzt jener medizinische Experte, der den Patienten auch zwischen seinen Kontrollterminen beim Spezialisten sieht, gut kennt und bei Auffälligkeiten wie Nebenwirkungen, klinischen Hinweisen auf ein Nachlassen der Wirkung oder einer unerwarteten Progression der Erkrankung zeitgerecht bzw. sofort darauf reagieren kann, indem z. B. das Zentrum darüber informiert wird oder Rücksprache gehalten wird. Die **Herausforderung für den Hausarzt** ist dabei sowohl medizinisch als auch statistisch betrachtet enorm. Einerseits soll er die Zentren schon in der Diagnosestellung insofern unterstützen, als er Patienten mit der

fraglichen Diagnose möglichst rechtzeitig zur Abklärung an das Zentrum schickt, andererseits soll er aber nicht zu viele Patienten unnötigerweise an das Zentrum überweisen. Unter anderem können Awareness-Kampagnen diese Zielsetzung der rechtzeitigen Diagnosestellung seltener Erkrankungen unterstützen. Der Hausarzt soll den Zusammenhang zwischen Erkrankung und deren Verlauf im Rahmen der medikamentösen Therapie, die in seiner Berufslaufbahn selten vorkommt, kennen.

Die Regelvorgabe des EKO für diese Präparate bei seltenen Erkrankungen soll daher keine Zugangshürde für die Versorgung mit diesen meist sehr teuren Medikamenten sein, sondern eine Hilfestellung in der qualitätsgesicherten Verordnung. Noch problematischer sind Medikamente, deren **Aufnahme in den EKO aufgrund ihrer Monopolstellung gar nicht beantragt wird:** Glivec (Imatinib), Nexavar (Sorafenib), Sutent (Sunitinib), ... Im Interesse der Patienten und der niedergelassenen Ärzte sollte hier ein Prozess entwickelt werden, der mehr Transparenz in deren Rahmenbedingungen für die Verschreibung bringt. In loser Folge wollen wir uns den seltenen Therapieformen in Österreich widmen.

Temozolomid: Temodal und Generika

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Temozolomid sind maligne Gliome, vor allem das Glioblastom und das Astrozytom. Das Glioblastom ist der häufigste primär maligne Gehirntumor bei Erwachsenen. Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Diagnosestellung liegt üblicherweise bei einem Jahr und auch bei „günstigerem“ Verlauf sterben die meisten Patienten innerhalb von zwei Jahren.

Für Temozolomid konnte gezeigt werden, dass dessen tägliche Gabe gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie das durchschnittliche Überleben von 12,1 auf 14,6 Monate und die Zwei-Jahres-Überlebensrate von 10,4 auf 26,5 Prozent steigert¹. Temozolomid geht daher mit einem klinisch relevanten Überlebensvorteil und guter Verträglichkeit einher. Allerdings hat jeder zweite Patient in der Zulassungsstudie

die Therapie mit Temozolomid abgebrochen, vor allem wegen Progression der Grunderkrankung¹. Aktuell wird auch ein Zusammenhang mit schwerer Leberschädigung diskutiert⁴. Ein Abgleich der publizierten Daten zu Temozolomid und der Realversorgung, die aus den Abrechnungsdaten der neun Gebietskrankenkassen von 2008 bis 2010 erhoben wurde, zeigt folgendes Bild:

Parameter	Publiziert	Realversorgung mit Temozolomid (9 GKKs)
Häufigkeit	24 Glioblastome + 11 Astrozytome pro 1 Mio. EW ^{2,3}	82 pro 1 Mio. Anspruchsberechtigte
Geschlechterverteilung	37 % weiblich	44 % weiblich
Durchschnittsalter	57 Jahre ¹	53 Jahre
Einhajresmortalität	39 % ¹	40 %
Zweijahresmortalität	73 % ¹	66 %
Mittleres Überleben	14,6 Monate ¹	15,7 Monate

Diskussion der Versorgungsdaten

Die Darstellung der Realversorgung zeigt eine höhere Versorgungsprävalenz als in der Literatur angegeben. Eine Unterversorgung kann daher ausgeschlossen werden. Die übrigen Analyseergebnisse weisen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der klinischen Studien auf. Dies kann Indikator für die rechtzeitige Diagnosestellung sein, auf die Therapie analog der publizierten „Idealversorgung“ im Rahmen klinischer Studien hinweisen, und kann als sehr gute Versorgungsqualität in der täglichen Praxis, auch außerhalb von kontrollierten klinischen Studien, interpretiert werden.

Medikamentenkosten

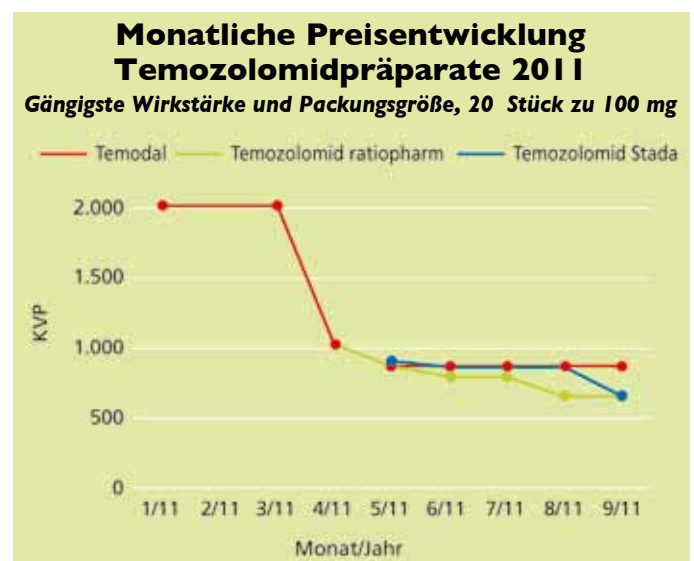
Temodal ist seit 1999 verfügbar. Bis zum Jahr 2011 kostete eine Monats Therapie durchschnittlich über 2.050,- Euro. Ab der generischen Verfügbarkeit im April 2011 zeigen die Temozolomidpräparate eine äußerst dynamische Preisentwicklung und die Kosten der Temozolomidtherapie haben sich um bis zu 70 Prozent reduziert.

Nach über 12 Jahren Verkauf des Monopolprodukts und einem kumulierten Umsatz von über 33 Millionen Euro ist ab August 2011 Temozolomid Ratiopharm auch im Grünen Bereich des EKO gelistet. Entsprechend dem Ampelprinzip ist ein Präparat aus dem Grünen Bereich zu bevorzugen. Dies sollte Motivation für die forschende Pharmaindustrie sein, in die Erforschung und Entwicklung neuer noch besser wirksamer Substanzen oder Kombinationstherapien zu investieren.

Literatur:

- 1 Stupp R et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96
- 2 Khan MK et al: Evidence-based adjuvant therapy for gliomas: current concepts and newer developments. *Indian J Cancer.* 2009 Apr-Jun;46(2):96-107
- 3 Larjavaara S et al: Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007 Jul;9(3):319-25
- 4 Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(14):790

Red.



H Das Öko-Eck

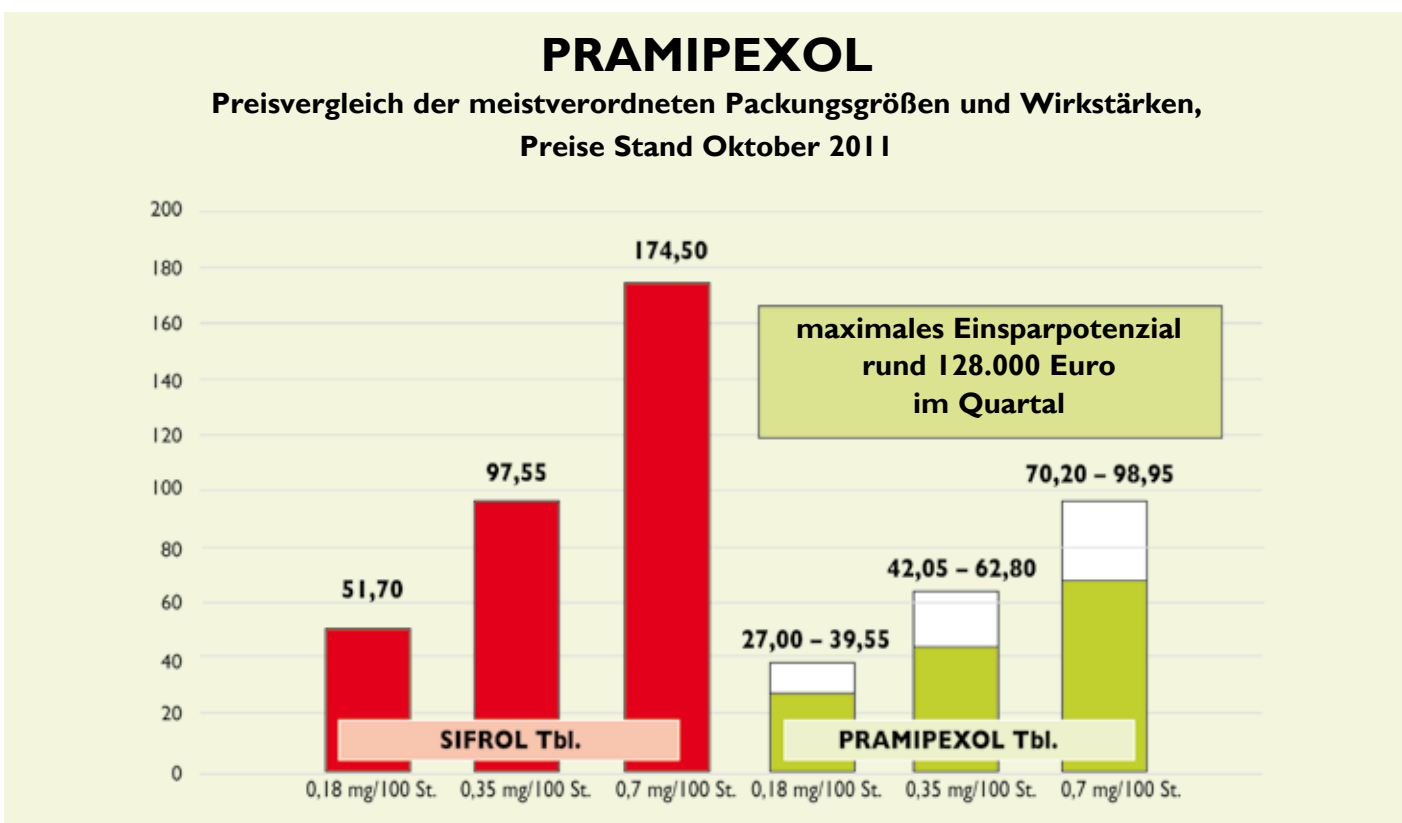
Pramipexol

Seit 1. 8. 2011 ist Pramipexol generisch im Grünen Bereich des Erstattungskodex (EKO) (N04BC05) mit einem großen Preisvorteil verfügbar.

Pramipexol-Tabletten werden von neun Firmen in verschiedenen Wirkstoffstärken und Packungsgrößen angeboten (siehe aktuelles Warenverzeichnis bzw. Öko-Tool).

Durch den großen Preisvorteil zum Erstanbieterpräparat Sifrol ergibt sich in Oberösterreich auf Basis der Verordnungen des vierten Quartals 2010 unter Berücksichtigung aller Wirkstoffstärken ein enormes Einsparpotenzial von 128.000 Euro!

Die Grafik zeigt den Preisvergleich der in OÖ am häufigsten verordneten Wirkstärken und Packungsgrößen:



Wir bitten Sie, diesen Preisvorteil zu nutzen, um finanzielle Ressourcen für wichtige neue Investitionen im Gesundheitssystem frei zu spielen!

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf gendergerechte Schreibweise verzichtet.

Impressum: Medieninhaber, Herausgeber und Redaktion: OÖ Gebietskrankenkasse, Gruberstraße 77, 4021 Linz. Druck: BTS/Treffling, Gestaltung: Direktionsbüro und Kommunikation, Ursula Macher.

Kontaktadresse: Dr. Hannes Schneiderbauer, c/o OÖ Gebietskrankenkasse, Behandlungsökonomie, Postfach 61, 4021 Linz, oder rufen Sie uns einfach an: 05 78 07 - 10 20 78, E-Mail: hannes.schneiderbauer@oogkk.at Redaktionsschluss: September 2011