

DIE ARZT-INFO DER TGKK

**KOMED**

In Kooperation mit der  
Ärztchammer für Tirol

Ausgabe Nr. 1  
Mai 2012

## INHALT

Orphan Drugs  
Seite 1

Die neuen  
Generikafirmen:  
MSD, Pfizer, Teva  
Seite 3

Auseinzeln  
Seite 4

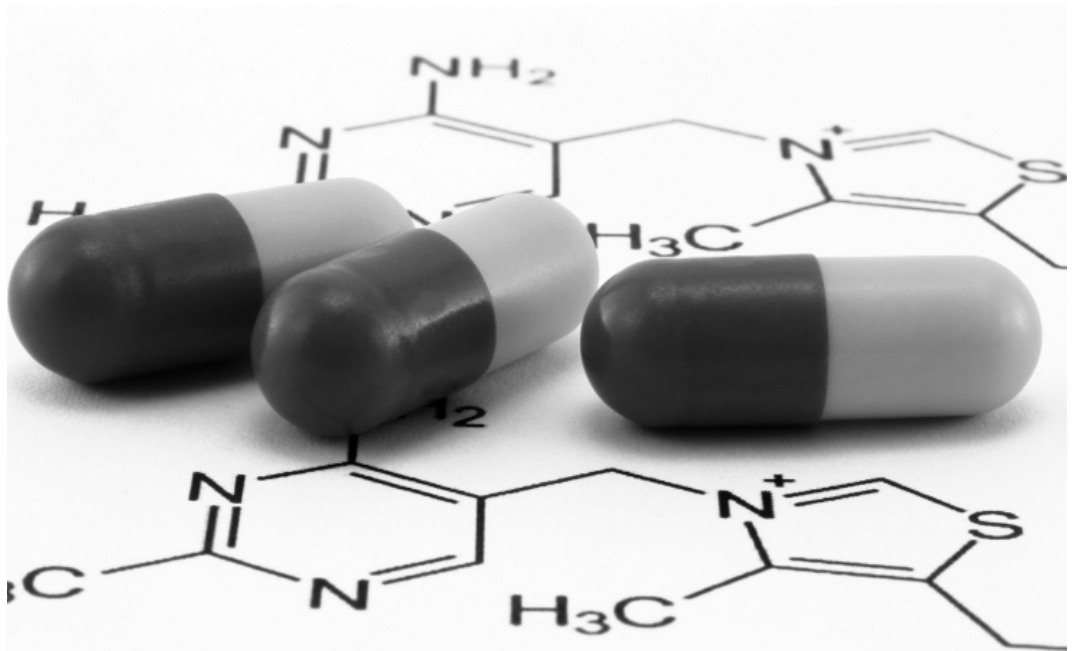
Arzneimittel-  
versorgung in der  
Onkologie  
1. Teil  
Seite 6

Unterversorgung  
mit TNF-Blockern?  
Seite 9

Wieviel kostet ein  
neues Medikament?  
Seite 11

## Orphan Drugs

*Orphan Drugs sind Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen. Bei diesen Krankheiten handelt es sich meist um schwerwiegende chronische Leiden, die oft lebensbedrohlich sind. Ein weiteres Charakteristikum der seltenen Erkrankungen ist, dass sie schwer zu diagnostizieren sind, sodass die Patientinnen und Patienten oft viele verschiedene Ärztinnen und Ärzte aufsuchen, bis ihre Erkrankung erkannt wird. 80% dieser Krankheiten sind genetisch bedingt und 50% manifestieren sich erst im Erwachsenenalter. 1, 2)*



Um als seltene Erkrankung eingestuft zu werden, darf in Europa nicht mehr als eine Person von 2.000 Einwohnern davon betroffen sein. In Österreich leiden rund 400.000 Personen an seltenen Erkrankungen, die Hälfte davon sind Kinder. Weltweit gibt es rund 8.000 seltene Erkrankungen. Als Beispiele für seltene Erkrankungen können das familiäre maligne Melanom, Morbus Gaucher, zystische Fibrose, pulmonale arterielle Hypertonie, Nierenzellkarzinom und chronische myeloische Leukämie genannt werden.<sup>2)</sup>

## Zulassung von Orphan Drugs

Allen seltenen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie aufgrund ihrer geringen Prävalenz und damit der vergleichsweise kleinen Anzahl an zu behandelnden Personen bei gleichzeitig hohen Forschungs- und Entwicklungskosten kaum Anreize für die Pharmaindustrie bieten, Arzneimittel zu ihrer Behandlung auf den Markt zu bringen. Aus diesem Grund befinden sich die meisten Orphan Drugs wie beispielsweise die Proteinkinaseinhibitoren Glivec, Nexavar und Sutent, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Tracleer und Volibris sowie die Enzymersatztherapeutika Replagal, Elaprased und Fabrazyme im absoluten Hochpreissektor der Heilmittel.

Um die Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs zu fördern, haben das europäische Parlament und der Rat am 16. Dezember 1999 die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 verabschiedet. Durch diese Richtlinie wurden den Pharmaherstellern eine Marktexklusivität für Orphan Drugs von zehn Jahren sowie reduzierte Zulassungsgebühren garantiert. Weitere Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs wurden mit der kostenlosen Beratung bei Zulassungsangelegenheiten und der Beschleunigung des Zulassungsverfahrens geschaffen<sup>3)</sup>.

Auf Basis der EU-Verordnung wurde innerhalb der European Medicines Agency (EMA) ein Ausschuss für seltene Leiden (COMP) eingesetzt, der die Anträge auf Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug prüft. Weitere Aufgaben sind die wissenschaftliche Beratung der Antragsteller sowie die Beratung der EU-Kommission bei der Ausarbeitung und Festlegung einer Politik für Orphan Drugs. Das Komitee setzt sich aus je einem Mitglied jedes EU-Staates, drei von der Kommission benannten Vertreterinnen und Vertretern von Patientenorganisationen sowie drei Mitgliedern auf Empfehlung der EMA zusammen<sup>4)</sup>.

Kriterien für die Anerkennung eines Arzneimittels als Orphan Drug innerhalb der EU sind – neben der bereits erwähnten geringen Prävalenz der zu behandelnden Erkrankung – deren Schwere sowie fehlende Behandlungsalternativen. Außerdem muss das Arzneimittel einen „Significant benefit“ aufweisen<sup>3)</sup>. Dabei kann es sich beispielsweise um eine orale Applizierbarkeit anstatt einer 24-Stunden-Dauerinfusion handeln. Die Überlegenheit gegenüber einem allenfalls vorliegenden

Vergleichspräparat muss gegeben sein. Nach der Erteilung der Orphan-Drug-Designation erfolgt eine zentrale Zulassung durch die EMA auf Basis der Entscheidung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

## Aktivitäten in Österreich zur Förderung von Orphan Drugs

Seltene Erkrankungen gehören zu den Prioritäten des EU-Gesundheitsprogrammes 2007 bis 2013<sup>1)</sup>.

Im Zuge dessen wurden die Mitgliedsstaaten verpflichtet, bis spätestens 2013 einen nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen zu erstellen. In Österreich wurde dazu eine Unterkommission für seltene Erkrankungen vom Bundesministerium eingerichtet und mit der Erstellung eines österreichischen Aktionsplanes beauftragt<sup>2)</sup>.

Mit 1. Jänner 2011 wurde in Kooperation mit der Medizinischen Universität Wien in der Gesundheit Österreich GmbH die Nationale Koordinationsstelle für seltene Erkrankungen (NKSE) eingerichtet. Sie bezeichnet sich selbst als Informationsdrehscheibe für alle Gesundheitsberufe, Betroffene und Angehörige. Zu ihren Aufgaben gehören die Identifikation von medizinischen Leistungsangeboten sowie die Entwicklung von Konzepten für strukturierte Angebote. Weiters erarbeitet sie die Grundlagen für den bereits erwähnten nationalen Aktionsplan<sup>1)</sup>.

## Versorgung mit Orphan Drugs in Österreich

Bisher erhielten 68 Arzneimittel mit europäischer Orphan-Drug-Designation die europäische Marktzulassung. Vier Produkte (Xyrem, Sutent, Affinitor und Ilaris) wurden auf Antrag des Zulassungsinhabers aus dem Community-Register der Arzneimittel für seltene Leiden gestrichen; zwei Präparate (Thelin und Onsenal) wurden vom Markt genommen<sup>1)</sup>.

Von den verbleibenden 62 Orphan Drugs werden 51 in Österreich vermarktet und zum Teil sogar im Erstattungskodex angeführt. Auswertungen auf Basis der maschinellen Heilmittelabrechnung der

neun Gebietskrankenkassen zeigen, dass im Zeitraum von Jänner bis Oktober 2011 für insgesamt 3.244 Patientinnen und Patienten Orphan Drugs verordnet wurden. Die Kosten dafür von rund 56,7 Mio. Euro entsprechen 3,48 % des gesamten Heilmittelaufwandes der Gebietskrankenkassen. Die

Verordnungen von Orphan Drugs betragen im Analysezeitraum hingegen nur 0,03 % von allen Heilmittelverordnungen. Der durchschnittliche Kassenpreis pro Packung machte bei den Orphan Drugs rund € 2.600,- aus. Zum Vergleich kostete eine Packung eines Heilmittels generell nur rund € 21,-.

***Die Tatsache, dass das österreichische Gesundheitssystem – angesichts des immanenten Kostendrucks für eine vergleichsweise kleine Gruppe von Erkrankten – eine derart hochpreisige, oft lebenslange Versorgung leisten kann und will, ist ein Indikator für ein sozial gerechtes Gesundheitssystem in Österreich.***

#### Literatur

- 1) Orphanet index – Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs, online unter: <http://www.orpha.net> (Zugriff am 12. 1. 2012)
- 2) Arzneimittel für seltene Erkrankungen, Folder der PHARMIG, online unter: [http://www.pharmig.at/uploads/ArzneimittelfrselteneErkrankungen\\_6219\\_DE.pdf](http://www.pharmig.at/uploads/ArzneimittelfrselteneErkrankungen_6219_DE.pdf) (Zugriff am 12.1.2012)
- 3) K. Roll et al., Zulassung und Erstattung von Orphan Drugs im internationalen Vergleich; Gesundheitswesen. 2011 Aug; 73 (8 – 9): 504-14
- 4) Vortrag Univ.-Prof. Dr. B. Blöchl-Daum bei der Pharma-Plattform der Gesundheit Österreich GmbH am 23. 11. 2011

## Die neuen Generikafirmen: MSD, Pfizer, Teva

*Die forschende Pharmaindustrie hat sich in der Vergangenheit von den Generikafirmen oft distanziert und deren unterschiedliches Konzept betont: Forschung versus Nachahmung nach Patentablauf. Auch die Firma Novartis, die in beiden Kategorien zu den führenden Anbietern gehört, hat eine konzernintern konkurrierende Strategie: Die Generika-Division hat als „Sandoz“ sogar einen eigenen Firmennamen.*

Die letzten Monate haben eine neue Perspektive für das österreichische Gesundheitssystem gebracht:

- Pfizer ist mit mehreren Produkten im Generikasegment, die bereits im Grünen Bereich des EKO gelistet sind, vertreten. Weitere patentabgelaufene Substanzen werden zur Aufnahme in den EKO eingereicht.
- MSD bietet neben Cosaar nach Patentablauf auch Losartan „MSD“ und Losartan/HCT „MSD“ an.
- Nach der Übernahme von Ratiopharm bietet Teva/Ratiopharm ihre Produkte auch unter „Teva“ an. Teva ist eine der größten Generikafirmen weltweit, gleichzeitig Produzent und Zulassungsinhaber von patentgeschützten Erstanbieterpräparaten.

Die oft wertende Kategorisierung in „forschende Pharmafirma“ oder „Generikaanbieter“ sollte einer rationaleren Bewertung weichen, die den Nutzen für den Patienten und das Gesundheitssystem in den Vordergrund stellt:

- Gängige Strategien der Pharmafirmen zum längeren Erhalt der Marktexklusivität dürfen nicht mit Innovation verwechselt werden.
- Ein hoher Preis ist kein zwingender Indikator für Qualität, Innovation oder Patientennutzen.
- Die Einteilung in forschende Pharmaindustrie und Generikaanbietern ist überholt und nicht relevant.

***Die Patienten müssen Medikamente in jener Dosierung und Darreichungsform erhalten, die sie benötigen.***

***Um diese Zielsetzung abzusichern und umzusetzen, gilt es wirtschaftlich zu verordnen. Das Ökool hilft Ihnen dabei.***

## Auseinzeln

*Seit 1. Jänner 2012 besteht die Möglichkeit, die Abgabe psychotroper Substanzen in Teilmengen für PatientInnen, die an einem Substitutionsprogramm teilnehmen, für die Dauer eines Monats, als Auseinzelnung zu rezeptieren. Das heißt, die PatientInnen bekommen in der Apotheke jeweils Teilmengen und nicht den ganzen Monatsbedarf bei einem Apothekenbesuch.*

Häufig erhalten PatientInnen, die an einem Substitutionsprogramm teilnehmen, zusätzlich Verordnungen verschiedener anderer psychotroper Substanzen, v. a. aus der Gruppe der Benzodiazepine, als sogenannten Beikonsum mit dem Ziel der stufenweisen Reduktion. Bei der Verschreibung sollten langsam anflutende Benzodiazepine (z. B. Oxazepam, Diazepam, Clonazepam) bevorzugt werden. Die benötigte Dosis ist teilweise so hoch, dass der Patient mit der frei verschreibbaren Menge nur wenige Tage auskommt und deshalb mehrmals in der Woche in einer Ordination vorstellig werden müsste.

Grundsätzlich sollte nur der die Substitutionsbehandlung durchführende Arzt über einen allfälligen Beikonsum von Benzodiazepinen entscheiden. Wie die Erfahrungen zeigen, liegt im Fall des Beikonsums die für die Dauer eines Monats benötigte Menge an Benzodiazepinen über der im Erstattungskodex als frei verschreibbar definierten, sodass in der Regel ohnehin schon für die Verordnung des Arzneimittels eine Bewilligung des Ärztlichen Dienstes des leistungszuständigen Krankenversicherungsträgers erforderlich ist. Die Bewilligungsanfrage für die Arzneyspezialität und das Auseinzeln kann im Rahmen eines ABS-Antrages erfolgen. Die Bewilligung hat aufgrund der Bestimmungen der Heilmittel-Bewilligungs- und Kontroll-Verordnung (HBKV) der behandelnde Arzt für den Patienten einzuholen<sup>1)</sup>.

Um einen etwaigen Missbrauch der verschriebenen Benzodiazepine möglichst hintanzuhalten, ist es üblich, größere Mengen nicht auf einmal, sondern in Teilmengen („ausgeezelt“) abzugeben. Bis zum Inkrafttreten der Änderung der Österreichischen Arzneitaxe konnte diese Leistung den Krankenversicherungsträgern nicht in Rechnung gestellt werden. Aus gesundheitspolitischen Erwägungen und zum Schutz der Versicherten wurde vereinbart, die Kosten für das Auseinzeln durch die soziale Krankenversicherung zu tragen, wenn die verordnete Menge dem Monatsbedarf entspricht und ein Missbrauch weitgehend ausgeschlossen ist.

Mit 1. Jänner 2012 ist die Änderung der Österreichischen Arzneitaxe, mit folgender neu geschaffener Position in Kraft getreten:

*„Zusatzvergütung für die Abgabe psychotroper Substanzen in Teilmengen für PatientInnen, die an einem Substitutionsprogramm teilnehmen, für die Dauer eines Monats.“*

Pro PatientIn darf diese Zusatzvergütung somit nur einmal pro Monat verrechnet werden. Voraussetzung dafür, dass der Patient diese Leistung auf Kosten der sozialen Krankenversicherung erhält, ist zunächst die Einholung einer Bewilligung beim chef(kontroll)ärztlichen Dienst.

<sup>1)</sup> siehe §§ 6 ff HBKV.

Folgende Punkte sind bei der Verschreibung zu beachten:

- Das „Auseinzeln“ ist nur für den Beikonsum von psychotropen Substanzen (im Sinne der Psychotropenverordnung) für PatientInnen im Substitutionsprogramm bei Verschreibung eines Monatsbedarfes vorgesehen.
- Um ein Doctorhopping zum Zweck des Sammelns kleinerer, noch nicht bewilligungspflichtiger Mengen an Benzodiazepinen möglichst hintanzuhalten, sind zusätzliche Einzelrezepte für diese Präparate zu vermeiden.
- Für den Beikonsum ist ein Kassenrezept über die benötigte Menge auszustellen.
- Die amtsärztliche Vidierung auf Substitutionsverschreibungen gilt nur für die Substitutionsmedikation.
- Die gewünschte Packungsanzahl (Monatsbedarf) eines bestimmten Benzodiazepins ist zur Bewilligung per ABS mit Angabe der täglichen Dosierung einzureichen. Im selben ABS-Antrag ist als weitere „Verordnung“ Auseinzeln einzureichen, wobei bei der Befüllung der Pflichtfelder auf die Arzneispezialität verwiesen werden kann.
- Nach erteilter Bewilligung ist das Rezept auf der Rückseite mit einem Sichtvermerk (z.B. Stempel und Vermerk „bewilligt“) als Nachweis für eine erfolgte Bewilligung zu versehen bzw. der Ausdruck der ABS-Bewilligung beizulegen.
- Der Monatsbedarf ist – wenn möglich – durch die Verordnung von ganzen Packungen abzude-

cken, wobei hinsichtlich der Monatslänge ein Interpretationsspielraum von 28 bis 31 Tagen akzeptiert wird.

- Der Beginn der Therapie sowie der Abgabemodus für das Wochenende sind am Rezept zu vermerken.
- Ist der Monatsbedarf des Beikonsums frei verschreibbar, so ist für die Arzneispezialität keine Bewilligung einzuholen, für das „Auseinzeln“ jedoch schon. Bei der Einholung der Bewilligung ist jedenfalls anzugeben, für welches Medikament das „Auseinzeln“ erfolgen soll.

Nur unter diesen Voraussetzungen kann der Beikonsum tatsächlich auf Kosten der sozialen Krankenversicherung ausgeeinzelt und die Leistung von der Apotheke mit der Kasse verrechnet werden.

Folgende Vorteile ergeben sich aus dem „Auseinzeln“ des Benzodiazepin-Beikonsums sowohl für den betreuenden Arzt als auch für den Patienten:

- Der Arzt kann sicher sein, dass der Patient nur die verordnete Teilmenge (im Regelfall die Tagesdosis) erhält, was missbräuchliche Verwendung erschwert, da der Monatsbedarf bzw. das „Auseinzeln“ einer cheförzlichen Kontrolle unterliegt und damit dokumentiert ist.
- Arzt und Patient haben einen geringeren Zeitaufwand, da der Patient nicht so häufig in der Ordination vorstellig werden muss.

***Von dieser Maßnahme erwartet sich die soziale Krankenversicherung einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Behandlung der SubstitutionspatientInnen.***

# 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 Scanning 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

**Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!**

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, Transplantationsmedizin, Reproduktionsmedizin und HIV-Therapie) im Jahr 2008 um € 750 Mio. auf insgesamt € 7 Mrd. Dies entspricht einem Viertel des Gesamtumsatzes der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei einem Verordnungsanteil von lediglich 2 %. Dies scheint wenig verwunderlich, bedenkt man, dass Jahrestherapiekosten von € 30.000,- bis € 60.000,- und darüber [Einsatz von Lenalidomid (Revlimid®) beim multiplen Myelom mit Jahrestherapiekosten von € 100.000,-] 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 % der Aufwendung in biomedizinischer Forschung 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 Mio. Euro verbunden ist, bekommt man eine Vorstellung von der wirtschaftlichen Größen-dimension 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, zehnjähriges 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 % 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.

## Lesen Sie in den nächsten Ausgaben von ÖKOMED:

### 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

***Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!***



# Unterversorgung mit TNF-Blockern?

**Dr. Peter Haubenberger**

*Stabsstelle Gesundheitsmanagement, Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft*

**Dipl.-Ing. Berthold Reichardt**

*Behandlungsökonomie, Burgenländische Gebietskrankenkasse*

## Patientenbezogene Versorgungsanalyse im Umfeld einer Therapie mit TNF-Blockern

*Die soziale Krankenversicherung ist immer wieder mit Vorwürfen konfrontiert, dass ihre Versicherten gerade mit neuen, meist teureren Medikamenten, wie etwa TNF-Blockern, bei Autoimmunerkrankungen unzureichend versorgt werden. Auch der Therapiebeginn wird als zu spät und der Zeitraum vom ersten Symptom bis zur wirksamen Therapie als zu lang angegeben <sup>1)</sup>.*

Die Burgenländische Gebietskrankenkasse (BGKK) und die Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft (SVA) haben im Rahmen einer Versorgungsanalyse aus ihren Abrechnungsdaten und Bewilligungsanträgen die Patientenversorgung mit TNF-Blockern bei Autoimmunerkrankungen ausgewertet. Im ersten Halbjahr 2010 wurden insgesamt 1.117 Versicherte mit einem TNF-Blocker behandelt. Bei 75% dieser Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten die Diagnose zugeordnet werden.

Tabelle 1: Diagnosenverteilung

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anteil an Patienten
Rheumatoide Arthritis	348	42 %
Psoriasis-Arthritis	159	19 %
Spondylitis ankylosans	139	17 %
Morbus Crohn	130	16 %
Plaque-Psoriasis	36	4 %
Colitis ulcerosa	26	3 %

Während beim Morbus Bechterew (78%), bei der Psoriasis-Arthritis (70%) und der Plaque-Psoriasis (92%) die Männer deutlich in der Überzahl sind, überwiegen die Frauen bei der Rheumatoiden Arthritis (67%). Bei den chronisch entzündlichen

Darmerkrankungen ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen.

Bei 106 Patienten, die im Beobachtungszeitraum des 1. Halbjahres 2010 neu auf einen TNF-Blocker eingestellt wurden, zeigt sich ein Trend zu einem häufigeren Einsatz der TNF-Blocker bei Morbus Crohn und Psoriasis-Arthritis, während der Anteil der Diagnose Rheumatoide Arthritis abnimmt.

Tabelle 2: Diagnosenverteilung bei Neueinstellungen

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anteil an Patienten
Rheumatoide Arthritis	32	30 %
Psoriasis-Arthritis	25	24 %
Spondylitis ankylosans	18	17 %
Morbus Crohn	22	21 %
Plaque-Psoriasis	5	5 %
Colitis ulcerosa	4	4 %

Zur Bewertung der Versorgungsqualität mit TNF-Blockern werden die Daten der beiden SV-Träger BGKK und SVA mit insgesamt 685.909 anspruchsberechtigten Erwachsenen mit publizierten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der angeführten Autoimmunerkrankungen verglichen.

Tabelle 3:  
Vergleich publizierter Daten zur Realversorgung

Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	
	Literatur	real
Rheumatoide Arthritis	52 – 55 <sup>2, 3)</sup>	51,1
Psoriasis-Arthritis	45,7 <sup>4)</sup>	50,3
Spondylitis ankylosans	40 – 42 <sup>5, 6)</sup>	44,8
Morbus Crohn	35 <sup>7)</sup>	41,2
Plaque-Psoriasis	45 <sup>8)</sup>	54,2
Colitis ulcerosa	41 <sup>9)</sup>	44,8

Laut Literatur<sup>10)</sup> liegt die Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis bei etwa 0,47 % und eine Biologikatherapie sollte bei ca. 10 % der diagnostizierten Patienten durchgeführt werden. Im untersuch-

ten österreichischen Kollektiv liegt der Wert bei 11% im Untersuchungszeitraum von sechs Monaten. Das Durchschnittsalter der mit einem TNF-Blocker therapierten Patienten beträgt 57,6 Jahre. In einer international durchgeführten Erhebung liegt das Durchschnittsalter länderabhängig bei 50 bis 59 Jahren<sup>11)</sup>. In den Studien zur frühzeitigen Diagnosestellung und/oder Therapie mit TNF-Blockern liegt das Durchschnittsalter zwischen 50 und 55 Jahren<sup>12,13,14)</sup>. In diesem Bereich liegt auch das Alter der Neueinstellungen in Österreich. Im Vergleich zu den publizierten Daten eines österreichischen Rheumazentrums<sup>15)</sup> ist das Durchschnittsalter der mit einem TNF-Blocker versorgten Patienten im niedergelassenen Bereich ident.

Aufgrund der geringeren Fallzahlen bei der Plaque-Psoriasis und der Colitis ulcerosa sind die Angaben zum Durchschnittsalter nicht repräsentativ.

**Zusammenfassend kann daher argumentiert werden, dass die erhobenen Daten der Realversorgung der Versicherten der BGKK und der SVA im Bereich der Therapie mit Biologika bei Autoimmunerkrankungen weder auf eine Unterversorgung noch auf eine zu späte Diagnosestellung hinweisen.**

#### Literatur

- 1 The Research Partnership: Living with Rheumatoide Arthritis (<http://www.researchpartnership.com/news>, Zugang am 30. 8. 2011)
- 2 Marchesoni A et al: TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep; 1173:837 – 46.
- 3 van der Heijde D et al: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum. 2006 Apr;54(4): 1063 – 74. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21655/pdf>, Zugang am 24. 10. 2011)
- 4 Saad A et al: Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford), 49 (4), 697 – 705
- 5 McLeod C et al: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007; 11(28)
- 6 Braun J et al: Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum. 2011 Jun; 63(6): 1543 – 51
- 7 Colombel JF et al: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15; 362(15): 1383 – 95 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0904492>, Zugriff am 24. 10. 2011)
- 8 Gniadecki R et al: Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. 2011 May; 164(5): 1091 – 6
- 9 Fasanmade AA et al: Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Dec; 65(12): 1211 – 28 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778780/pdf/228\\_2009\\_Article\\_718.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778780/pdf/228_2009_Article_718.pdf), Zugang am 24. 10. 2011)
- 10 Kobelt G, Kasteng F: Access to Innovative Treatments in Rheumatoid Arthritis in Europe (EFPIA) (<http://www.lif.se/default.aspx?id=44400>, Zugang am 30. 8. 2011)
- 11 Curtis JR et al: A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. Semin Arthritis Rheum. 2010 Aug; 40(1): 2 – 14.e1. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958101/pdf/nihms234142.pdf>, Zugang am 24. 10. 2011)
- 12 Verstappen SM et al: Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. Ann Rheum Dis. 2010 Mar; 69(3): 503 – 9
- 13 Choy EH et al: Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008; 67(5) 656 – 63.
- 14 Goekoop-Ruiterman YP et al: Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study). Arthritis Rheum. 2008 Feb; 58(2 Suppl): S126 – 35 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23364/pdf>, Zugang am 24. 10. 2011)
- 15 Haberhauer G, Fasching P: Verordnungsmodalitäten und „Switching“ von Biologicals in der Rheumatologie. Klinik 1/2009; 59 – 61

**Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!**

# Wieviel kostet ein neues Medikament?

*„Die Entwicklung eines Medikaments dauert bis zu 15 Jahre und kostet rund € 1 Mrd.“<sup>1)</sup>*

*„Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Entwicklung eines neuen Medikaments etwa zehn bis 15 Jahre dauert und durchschnittlich mehr als US \$ 1,3 Mrd. kostet.“<sup>2)</sup>*

Bereits 2005 hat die ehemalige Herausgeberin der medizinischen Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“, Marcia Angell, auf die weit übertrieben dargestellten Entwicklungskosten hingewiesen, die damals von der Pharmaindustrie mit \$ 800 Mio. beziffert wurden<sup>3)</sup>. Seither könnten sich die Forschungskosten erhöht haben. Eine aktuelle Erhebung<sup>4)</sup> bei zwölf der führenden forschenden Pharmaunternehmen (Pfizer, Roche, Novartis, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, AstraZeneca, Merck & Co. Inc., Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Takeda, Amgen) zeigt folgende Zahlen:

Die Entwicklungskosten für ein neues Medikament sind von \$ 830 Mio. im Jahr 2010 auf \$ 1.048 Mio. im Jahr 2011 gestiegen.

- Die Firmenangaben weisen eine hohe Bandbreite von \$ 439 Mio. bis \$ 2.477 Mio. auf.
- Bei Exklusion des Ausreißers nach oben kostet die Entwicklung eines neuen Medikaments \$ 918 Mio.

Die zitierten Zahlen liegen wahrscheinlich weit über dem wirklichen Wert, weil aus steuertechnischen und strategischen Gründen so viele Aufwendungen wie möglich als Forschungsausgaben deklariert werden. Postuliert wird, dass Marketingaufwendungen als Forschungsausgaben ausgewiesen werden<sup>3)</sup>.

Unter Berücksichtigung des Wechselkurses \$ zu € liegen die gesamten Entwicklungskosten für ein neues Medikament, das das Screening von tausenden Substanzen, die präklinische, toxikologische und klinische Entwicklung bis zur Zulassung eines Präparates inkludiert, bei maximal € 800 Mio., wahrscheinlich aber weit darunter.

## Warum die Medikamentenforschungskosten für die verordnenden Ärzte wichtig sind:

Die hohen Forschungskosten der pharmazeutischen Industrie werden gerne als Argument gegen Generika angeführt: Um die forschende Industrie zu fördern, sollen auch nach Patentablauf die teureren Erstanbieterpräparate verordnet werden. Eine global agierende Industrie, die in ihrer Geschäfts- und Investitionspolitik auch den Shareholder Value zu berücksichtigen hat, muss gewinnorientiert arbeiten. Je erfolgreicher das Marketing für Präparate mit abgelaufenem Patent ist, desto weniger wird in die risikoreichere Forschung investiert. Dies führt zu einem Innovationsdefizit zum Schaden der Patienten. Die österreichischen Ärzte können wie ihre Kollegen in Ländern mit hochentwickelten Generikamärkten ein Zeichen setzen. Die Klinikärzte können dabei die generikafreundlicheren Kassenärzte im niedergelassenen Bereich unterstützen.

## Preisentwicklung nach Patentablauf

Das Erfolgskonzept der Generikaanbieter besteht darin, nach Patentablauf des Originals qualitativ gleichwertige Präparate mit Preisvorteil anzubieten. Die Qualität der Generika ist durch die Prüfungen der Zulassungsbehörde gewährleistet. Ist der Preisvorteil der Nachfolgepräparate auch noch nach einigen Quartalen gegeben? Eine Analyse von Substanzen, die im Jahr 2010 erstmalig generisch verfügbar waren und in den EKO aufgenommen wurden, soll die Preisentwicklung aufzeigen.

**Die kosteneffizienzsteigernde Strategie ist daher, Generika zu verordnen. Das Ökotool bzw. das Infotool des Hauptverbandes helfen Ihnen, das jeweils kostengünstigste Produkt zu finden.**

Erstanbieter <sup>1)</sup>	Substanz	Preis Erstanbieter <sup>2)</sup>	generisch ab	Nachfolger im EKO 2012	Preise Jänner 2012		
					Erstanbieter	Nachfolger	Preisvorteil in %
Alphagan AuTr 5ml	Brimonidin	14,55	2/2010	1	10,35	7,90	23,7 %
Plavix 75mg, 28 St.	Clopidogrel	64,95	2/2010	14	20,85	17,25	17,3 %
Topamax 100mg, 60 St.	Topiramat	111,10	2/2010	10	<sup>3)</sup>	22,35	–
Xyzall 5mg, 28 St.	Levocetirizin	10,75	3/2010	4	6,95	4,70	32,4 %
Valtrex 1g, 21 St.	Valaciclovir	102,80	3/2010	5	<sup>3)</sup>	15,90	–
Accuzide forte, 28 St.	Quinapril+HCT	21,30	4/2010	1	15,15	10,50	30,7 %
Venofer, 5 St.	Eisen(III)oxid-Saccharose	91,95	5/2010	1	68,20	50,70	25,7 %
Zanidip 10mg, 28 St.	Lercanidipin	16,35	7/2010	5	6,70	6,70	0,0 % <sup>4)</sup>
Famvir 500mg, 21 St.	Famciclovir	141,60	8/2010	1	106,40	79,05	25,7 %
Cosaar plus, 28 St.	Losartan+HCT	24,55	8/2010	12	<sup>3)</sup>	4,40	–
Nomexor 5mg, 28 St.	Nebivolol	13,70	9/2010	8	8,00	4,30	46,3 %
Novonorm 2mg, 90 St.	Repaglinid	24,05	11/2010	2	17,15	11,00	35,9 %

1) in umsatzstärkster Wirkstärke und Packungsgröße

2) bei Markteintritt des 1. wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukts

3) aus EKO gestrichen

4) de facto besteht ein Preisvorteil aufgrund unterschiedlicher Packungsgrößen bei Erstanbieter und Nachfolgerprodukten (28 versus 30 Stück)

Es ist ein nachvollziehbares Faktum, dass Generika mit Markteintritt 2010 – nach durchschnittlich 18 Monaten Verfügbarkeit im EKO – noch immer einen durchschnittlichen Preisvorteil von über 30 % haben. Dies steht im Widerspruch zur häufig argumentierten Mär, dass Erstanbieter nach wenigen Monaten auf Nachfolger-Preisniveau angeboten werden. Eine Preisanalyse aller im EKO angeführten und nach der gültigen Verfahrensordnung aufgenommenen Präparate zeigt, dass es nur einige wenige Erstanbieterpräparate gibt, die keinen Preisnachteil gegenüber den Nachfolgepräparaten haben. Auch das Argument, dass bis zu 15 Jahre der 20-jährigen Patentlaufzeit durch die klinische Entwicklung verloren gehen, ist falsch: Mit Ausnahme von Nomexor (Markteintritt 2003) und Xyzall (Markteintritt 2002) waren alle Erstanbieterpräparate bei generischer Verfügbarkeit zumindest zehn Jahre am (österreichischen) Markt verfügbar.

#### Literatur

1 Forum der forschenden Pharmaindustrie FOPI <http://www.fopi.at/page.asp/177.htm> (Zugang am 1.12.2011)

2 Internationale Vereinigung für den Schutz des Geistigen Eigentums AIPI: Wissenschaftliches Programm Hyderabad 2011 [https://www.aiippi.org/download/hyderabad2011/ScientificProgrammeHyderabad\\_G.pdf](https://www.aiippi.org/download/hyderabad2011/ScientificProgrammeHyderabad_G.pdf) (Zugang am 1.12.2011)

3 Marcia Angell: Der Pharma-Bluff. Wie innovativ die Pillenindustrie wirklich ist. KomPart-Verlags-Gesellschaft, Bonn u. a. 2005, ISBN 3-9806621-9 – 5

4 Deloitte Measuring the return from innovation <http://www.deloitte.com/assets/Dcom-UnitedKingdom/Local%20Assets/Documents/Industries/Life%20Sciences/uk-life-sciences-measuring-the-return-from-innovation.pdf> (Zugang am 1.12.2011)



im Internet: [www.tgkk.at](http://www.tgkk.at)

Sofern in dieser Arzt-Info personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

#### Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz:

**Medieninhaber:** Tiroler Gebietskrankenkasse, Klara-Pölt-Weg 2, 6020 Innsbruck, vertreten durch ihre gesetzlichen bzw. satzungsmäßigen Organe.

#### Erklärung über die grundlegende Richtung:

Arzt-Info der Tiroler Gebietskrankenkasse in Kooperation mit der Ärztekammer für Tirol.

#### Eigentümer, Herausgeber und Verleger:

Tiroler Gebietskrankenkasse. Für den Inhalt verantwortlich: Dir. Dr. Arno Melitopoulos.

**Fachredaktion:** Redaktionskomitee im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; CA-Stv. Dr. Norbert Thiemann, TGKK.

#### Redaktionelle Gestaltung:

TGKK-Öffentlichkeitsarbeit.

#### Grafische Konzeption, Satz und Layout:

Flashpoint-Design, Breitweg 29, 6067 Absam, Tel. 0699-107 58 618.

**Druck:** Raggl Digital Graphic + Print GmbH, Rossaugasse 1, 6020 Innsbruck, Tel. 3432 52

Österreichische Post AG, Info.Mail Entgelt bezahlt