

DIE ARZT-INFO DER TGKK

**KOMEA**

In Kooperation mit der  
Ärzttekammer für Tirol

Ausgabe Nr. 2  
Oktober 2012

## INHALT

Neue  
Therapieoptionen  
bei Vorhofflimmern.  
Hat die Zukunft  
wirklich begonnen?

Seite 1

Arzneimittel bei  
Multipler Sklerose

Seite 4

Arzneimittel-  
versorgung in der  
Onkologie

2. Teil Seite 8

Zusatzmedikation  
von Benzodiazepinen  
bei Substitutions-  
therapie Seite 11

Verführung  
durch teure  
Markenprodukte?

Seite 12

## Neue Therapieoptionen bei Vorhofflimmern.

### *Hat die Zukunft wirklich begonnen?*

MR Dr. Norbert Muss

Chefarzt der Salzburger Gebietskrankenkasse



*Seit kurzem stehen für nicht valvuläres Vorhofflimmern neue Medikamente zur Verfügung.*

*Nicht valvuläres Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1 bis 2 Prozent der Gesamtbevölkerung (mit einer Prävalenz in älteren Bevölkerungsgruppen bis zu 10 Prozent, in Österreich ca. 100.000 Personen) eine häufige Herzrhythmusstörung, die neben den Einschränkungen der Hämodynamik mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verbunden ist.*



Neben Vorhofflimmern per se erhöht sich das thromboembolische Risiko durch weitere prädisponierende Faktoren und kann das dadurch variierende Embolierisiko (in Abhängigkeit von der Zahl dieser Faktoren zwischen 2 und 20 Prozent pro Jahr) durch Scores eingeschätzt werden, wobei neuere Leitlinien dazu den **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>-Score** empfehlen.

Die **Indikation zur Antikoagulation** ist ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>-Score von 2 und mehr empfohlen. Es sind maximal 9 Risikopunkte möglich.

<b>C</b>	Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1
<b>H</b>	Hypertonie	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter > 75 Jahre	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall in der Anamnese	2
<b>V</b>	Atherosklerotische Gefäßerkrankung	1
<b>A</b>	Alter 64 – 74 Jahre	1
<b>S<sub>c</sub></b>	„Sex category“ (weibliches Geschlecht)	1

**Charakteristika der „neuen“ Antikoagulanzen  
Aktueller Zulassungs- und EKO-Status**

	<b>APIXABAN = ELIQUIS</b>	<b>DABIGATRAN = PRADAXA</b>	<b>RIVAROXABAN = XARELTO</b>
Wirkmechanismus	reversibler, direkter Faktor Xa-Inhibitor	reversibler, direkter Thrombininhibitor	reversibler, direkter Faktor Xa-Inhibitor
Halbwertszeit (in h)	9 – 13	12 – 17	7 – 11
Elimination	Niere 25 % Leber 75 %	Niere 85 % Leber 15 %	Niere 34 % Leber 66 %
Prodrug	Nein	Ja	Nein
Monitoring erforderlich	Nein	Nein	Nein
Antidot verfügbar	Nein	Nein	Nein
Europäische Zulassung für (in Klammer EKO-Status)			
a) Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose nach Hüft- oder Knie-TEP	+ (+)	+ (+)	+ (+)
b) nichtvalvuläres VH-Flimmern	- (aber zu erwarten) (-)	+ (+)	+ (-, aber zu erwarten)
c) Behandlung tiefer Venenthrombosen, Prävention rezidivierender tiefer Venenthrombosen und Pulmonalembolie nach akuter tiefer Venenthrombose	- (-)	- (-)	+ (-, aber zu erwarten)
Dosierungen	für a) 2 x tgl. 2,5 mg für b) 2 x tgl. 2,5 – 5 mg ●●●	für a) 1 x tgl. 220 mg oder 150 mg für b) 2 x tgl. 110 mg oder 2 x tgl. 150 mg ●●	für a) 1 x tgl. 10 mg für b) 1 x tgl. 15 oder 1 x tgl. 20 mg ● für c) erste Wo. 2 x tgl. 15 mg, dann 1 x tgl. 20 mg ●●●●

● = bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30 – 50 ml) 15 mg 1 x tgl., KI bei eGFR < 15 ml/MIN: Cave Interferenzen mit anderen Arzneimitteln. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.

●●	= Cave: Gegenüber Vitamin K-Antagonisten in RE-LY-Studie erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko, numerisch erhöhtes Myokardinfarktisiko. Dosierung 2 x tgl. 110 mg bei Patientinnen und Patienten zwischen 75 und 80 Jahre im Einzelfall bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko, bei Patientinnen und Patienten > 80 Jahre, sowie bei Komedikation mit Verapamil oder Amiodaron. Kontraindikation bei gleichzeitiger Einnahme von Ketokonazol, Cyclosporin, Itrakonazol, Tacrolimus. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.
●●●	= 2 x tgl. 2,5 mg bei Kreatinin > 1,5 mg, Alter > 80 Jahre, Gewicht 60 kg. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.
●●●●	= in den ersten Wochen 2 x 15 mg, dann 1 x tgl. 20 mg, bei eingeschränkter Nierenfunktion 1 x tgl. 15 mg. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.

*Stand 3/2012*

**Nach den Leitlinienempfehlungen** der European Society of Cardiology (ESC, 2010) ist bei einem Score von eins, bei Bevorzugung der oralen Antikoagulation, entweder ASS in Dosierung 75 – 325 mg pro Tag oder die orale Antikoagulation empfohlen. Bei einem Score von null, der ein sehr niedriges thromboembolisches Risiko anzeigt, wird nunmehr weder Antikoagulationstherapie noch ASS empfohlen.

Durch die neuen Leitlinien mit dem erweiterten Score (bisher CHADS2-Score mit fünf Faktoren und maximal sechs Risikopunkten) sinkt die Schwelle, ab der eine Antikoagulation indiziert ist.

**Die Antikoagulationstherapie** sowohl mit den klassischen Cumarinderivaten und Heparinen, wie auch mit den „neuen“ Antikoagulationen (Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren, NOAC) senkt zwar das Thromboembolierisiko deutlich, erhöht aber auch das Blutungsrisiko eines Patienten, sodass schlussendlich für die individuelle Beurteilung des Gesamtrisikos auch das Blutungsrisiko zu berücksichtigen ist, das mit dem **HAS-BLED-Score** abgeschätzt wird.

sichtigen ist, das mit dem **HAS-BLED-Score** abgeschätzt wird.

**Die Abschätzung des Blutungsrisikos** sollte (darf) die grundsätzliche Indikationsstellung zur Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern nicht beeinflussen, sondern lediglich die Intensität (Dosierung) der Antikoagulationstherapie. Ein hohes Blutungsrisiko gilt ab einem **HAS-BLED-SCORE** von  $\geq 3$  (ESC 2010).

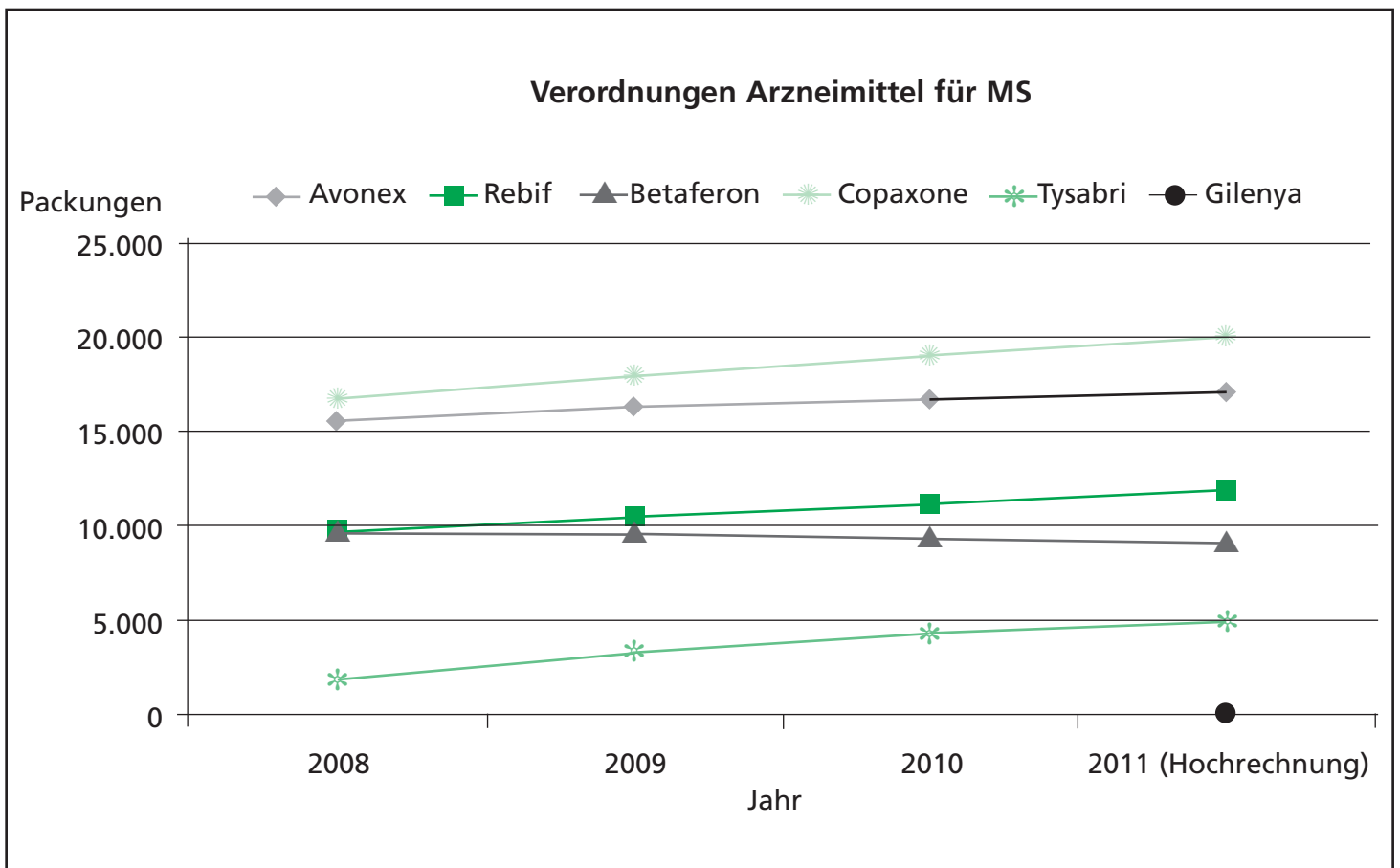
<b>H</b>	Hypertonus	1
<b>A</b>	Gestörte Leber- oder Nierenfunktion	1 – 2
<b>S</b>	Schlaganfall in der Anamnese	1
<b>B</b>	Blutung in der Anamnese	1
<b>L</b>	Labile (schwankende) INR-Einstellung	1
<b>E</b>	Alter > 65 Jahre	1
<b>D</b>	Begleitende Medikation (ASS, NSAR) oder Alkoholismus	1 – 2

### **Therapiemöglichkeiten der „Antikoagulation“ bei nicht valvulärem Vorhofflimmern**

- Vitamin-K-Antagonisten (Sintrom, Marcoumar; Risikoreduktion bis 60 Prozent)
- ASS (Risikoreduktion bis 20 Prozent: Reduktion thromboembolischer Ereignisse, ASS < ASS + Clopidogrel < Vitamin-K-Antagonisten)
- Heparine (v. a. für Bridgingtherapie bei Operationen, Schwangerschaft, Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten)
- „Neue Antikoagulationen“ (= NOAC, direkte Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren) wie
  - Dabigatran = Pradaxa
  - Rivaroxaban = Xarelto
  - Apixaban = Eliquis
  - Neu: Edaxaban = LIXIANA – ist in Japan registriert und derzeit noch nicht in der EU zugelassen

# Arzneimittel bei Multipler Sklerose

Ein europäischer Vergleich zur Versorgungsdichte mit Biologika bei MS-Patienten<sup>1)</sup> zeigt für das Jahr 2008 für Österreich nach Luxemburg die höchste Versorgungsdichte mit dieser als innovativ und hochpreisig bezeichneten Substanzgruppe. Die Verordnungs- und Aufwandsentwicklung war auch in den letzten Jahren stetig steigend. Der von der forschenden Pharmazeutischen Industrie in Österreich FOPI<sup>2)</sup> oft zitierte gewünschte Zugang zu innovativen Arzneimitteln für österreichische Patienten ist somit für MS (und wie schon in diesem Medium dokumentiert z. B. auch Rheumatoide Arthritis oder Glioblastom<sup>3,4)</sup>) gegeben.

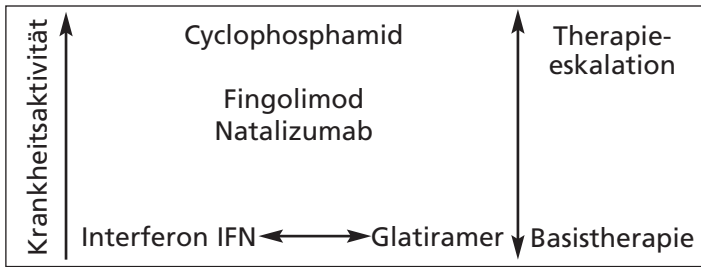


Avonex: Interferon-beta-1a  
 Betaferon: Interferon-beta-1b  
 Tysabri: Natalizumab

Rebif: Interferon-beta-1a  
 Copaxone: Glatirameracetat  
 Gilenya: Fingolimod

**Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!**

### Empfohlene Stufentherapie (modifiziert nach 5))



Ein Vergleich der Realversorgung aus den Abrechnungsdaten der SV-Träger mit den publizierten Daten klinischer Studien soll die Übereinstimmung zwischen der in klinischen Studien dokumentierten Therapieführung und der gemeinsamen Patientenführung und -versorgung durch die Therapiezentren und die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte überprüfen. Entsprechend der Datenverfügbarkeit werden folgende Messparameter herangezogen:

### Durchschnittliches Alter bei Therapiebeginn

Studien	Abrechnungsdaten von 9 GKKs
Studie mit 2.244 therapienaiven Patientinnen und Patienten (6): 35 Jahre	37 Jahre (n = 2.478) (GKKs 34 – 39)
Kleinere Studien (7, 8, 9): 36 bzw. 37 bzw. 38 Jahre	
Kohortenanalyse mit 1.896 Patientinnen und Patienten (10): 40 Jahre	

### Anteil weiblicher Patienten

Studien 6 – 11	Abrechnungsdaten
65 % bis 75 %	71 % (n = 6.972) (GKKs 70 % – 75 %)

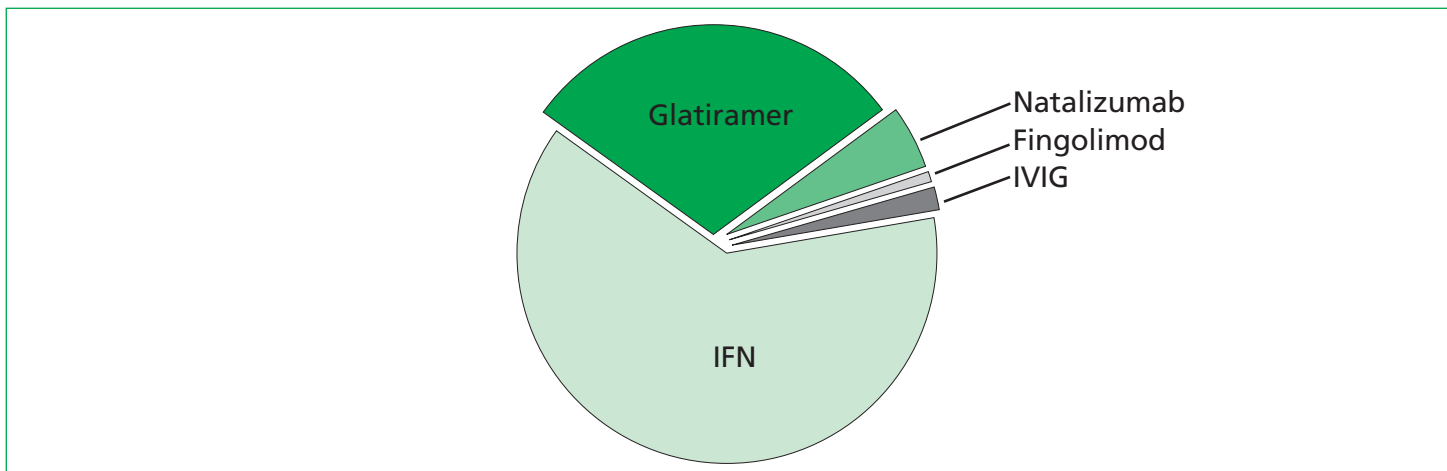
### Jahresinzidenz bzw. Therapieinzidenz pro 100.000 Einwohner/Anspruchsberechtigte

Studie 12	Abrechnungsdaten
3,5 bis 5	durchschnittlich 12 (n = 2.478 in den Jahren 2009 – 2011)

### Substanzwahl bei Therapiebeginn

Studien 5, 10, 12	Abrechnungsdaten
Basistherapie mit IFN oder Glatiramer	Erstsubstanz (n = 504) 57% IFN (20 % Avonex 24 % Rebif 13 % Betaferon) 33 % Glatiramer 6 % Natalizumab 0 % Fingolimod 4 % IVIG (iv-Immunglobuline)

**Erstsubstanz**



**Therapiewechsler**

<b>Studien 12 – 14</b>	<b>Abrechnungsdaten</b>
Basistherapie mit IFN oder Glatiramer, mit Hinweis auf die Kreuzresistenz bei hohem Antikörpertiter kein Switch innerhalb der IFN	Substanzwechsel (n = 376) 24 % von einem IFN auf Glatiramer 15 % von Glatiramer auf ein IFN 14 % von einem IFN auf ein anderes 11 % von einem IFN auf Natalizumab 4 % von einem IFN auf IVIG 5 % von Glatiramer auf Natalizumab 3 % von Glatiramer auf Fingolimod 6 % von Glatiramer auf IVIG 1 % von Natalizumab auf IFN 1 % von Natalizumab auf Glatiramer 2 % von Natalizumab auf Fingolimod 3 % von IVIG auf ein IFN 3 % von IVIG auf Glatiramer 4 % von IVIG auf Natalizumab

**Diskussion**

Die dargestellte Realversorgung auf Basis der Abrechnungsdaten zeigt trotz des im internationalen Vergleich hohen Niveaus an Patientinnen und Patienten, die mit einem MS-Präparat versorgt werden, eine weiterhin hohe Neueinstellungsrate auf diese hochpreisige Medikamentengruppe. Das Patientenalter bei Therapiebeginn stimmt mit 39 Jahren gut mit einer vergleichbaren kanadischen Kohortenstudie<sup>10)</sup> überein. Das Patientenalter, bezogen auf den Therapiebeginn, der in prospektiven klinischen Studien eingeschlossenen Patienten ist vor allem deswegen zum Teil erheblich niedriger,

weil die Studienteilnahme auf jüngere Patienten limitiert wurde<sup>6 – 9)</sup>. Die Daten der Versorgungsanalyse weisen allerdings auch auf eine Verbesserungsmöglichkeit in der Versorgung hin. Obwohl die individuelle Therapie sich nach der aktuellen Evidenz, Patientenpräferenzen, individuellen Ansprechraten und der Verträglichkeit richten muss, so sollten die statistischen Zahlen der Realversorgung von 6.972 MS-Patientinnen und Patienten mit den auf Basis der publizierten klinischen Studien erstellten Therapierichtlinien<sup>5, 12)</sup> zur Substanzwahl stärker übereinstimmen.

**Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!**

### Folgende Verbesserungspotentiale lassen sich aus den Daten der Realversorgung anhand der Leitlinien<sup>12)</sup> ableiten:

- Bevorzugter Therapiebeginn mit den zugelassenen und empfohlenen Substanzen Interferon und Glatiramer
- Bei notwendigem Substanzwechsel Beachtung des Stufenplans der Therapieleitlinien und Zweitlinientherapie mit einem Basistherapeutikum
- Wenn Patienten auf die Basistherapie nicht ausreichend ansprechen, Wechsel auf Substanzen mit Zulassung bei MS (= dokumentierte Wirksamkeit und Sicherheit)
- IVIG haben keine Zulassung bei MS und werden nur in der Schwangerschaft und Stillperiode empfohlen

#### Literatur

- 1) Access to Innovative Treatments in Multiple Sclerosis in Europe: A Report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), October 2009
- 2) FOPI – Forum der forschenden pharmazeutischen Industrie: [www.fopi.at](http://www.fopi.at)
- 3) ÖKOMED-Ausgabe, 1. Mai 2012, Unterversorgung mit TNF-Blockern?, 9 – 10
- 4) ÖKOMED-Ausgabe, Dezember 2010, Onkologische Therapien als Herausforderung an das Gesundheitssystem, Temozolomid und Generika, 15 – 16
- 5) Wiendl H et al: Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. J Neurol (2008); 255:1449 – 1463
- 6) O'Connor P et al: 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2009; 8: 889 – 97
- 7) Cadavid D et al: Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. 2009 Jun 9;72 (23):1976-83
- 8) Durelli L et al: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002; 359: 1453 – 60
- 9) Panitch H et al: Randomized, comparative study of interferon-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. Neurology 2002; 59: 1496 – 1506
- 10) Evans C et al: Long-Term Persistence With the Immunomodulatory Drugs for Multiple Sclerosis: A Retrospective Database Study. Clin Ther. 2012 Feb; 34 (2): 341 – 50
- 11) Kingwell E et al: Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jan; 83 (1): 61 – 6
- 12) Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. 4. Auflage 2008, Thieme Verlag 2008, [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf)
- 13) Polman CH et al: Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010; 9: 740 – 50
- 14) Cohen BA: The implications of immunogenicity for protein-based multiple sclerosis therapies. J Neurol Sci. 2008 Dec 15; 275 (1 – 2): 7 – 17



# Arzneimittelversorgung in der Onkologie

## 2. Teil

### Sicherstellung einer effizienten Versorgung

#### Zulassungsstudien in der Onkologie

*Arzneimittel müssen, um in den Markt zu gelangen, die durch das Arzneimittelgesetz (AMG) festgelegten Kriterien Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen. Dies umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels („benefit“) im Verhältnis zum Risiko und wird im AMG als Nutzen-Risiko-Verhältnis bezeichnet. Diese Nutzen-Risiko-Abwägung wird seitens der zuständigen Zulassungsbehörden auf Grundlage der vom Hersteller eingereichten Ergebnisse klinischer Studien vorgenommen.*

Bei Zulassungsentscheidungen befinden sich zuständige Behörden häufig in dem Dilemma, einerseits den raschen Marktzugang neuer Wirkstoffe nicht unnötig zu verzögern, andererseits eine gründliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand vorliegender Studiendaten vorzunehmen. Aus unterschiedlichen Gründen ist jedoch eine valide Bewertung zum Zeitpunkt der Zulassung oftmals nicht möglich.

Bei einer kritischen Betrachtung der Studien wird man als einen sehr häufigen Grund hierfür Mängel im Studiendesign erkennen.

In Zulassungsstudien für onkologische Arzneimittel werden meist folgende klinische Endpunkte gewählt: Überlebensdauer, Progression-Free Survival (PFS), Disease-Free Survival (DFS), Lebensqualität u./o. Symptomkontrolle. Unter diesen hat die Überlebensdauer als harter Endpunkt zweifellos die größte Aussagekraft, weil sie klar definiert und messbar ist.

Bei weichen Surrogatparametern wie PFS und DFS ist der Zeitpunkt der nachgewiesenen Progression abhängig vom Intervall der Verlaufsuntersuchung (meist ein radiologisches Verfahren). Somit lässt sich zwischen DFS/PFS und Überlebensdauer letztendlich keine eindeutige Korrelation ableiten.

Bei den Endpunkten Lebensqualität und Symptomkontrolle sind die aktuellen methodischen Stand-

ards zur Analyse unbefriedigend. Beide stellen ein multidimensionales Konzept dar, dessen Beurteilung maßgeblich von der Bereitschaft der Patienten abhängt, Angaben zu ihrer Lebensqualität zu machen, die im Verlauf der Therapie auch variieren kann. Damit ist die Überlebensdauer der einzig standardisiert evaluierbare Endpunkt.

Eine Untersuchung von im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens der EMA vorgelegten Ergebnissen klinischer Studien analysierte die gewählten primären Endpunkte für insgesamt 14 Wirkstoffe in 27 onkologischen Anwendungsgebieten. In nur 7% dieser Studien wurde die Überlebenszeit als primärer Endpunkt untersucht.

Mangelhaftes Studiendesign setzt sich konsequenter Weise in strengen Einschlusskriterien (Alter der Probanden, Komorbiditäten etc.) fort, was die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation einschränkt. Weitere Mängel sind, dass die Vergleichsintervention häufig nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung entspricht oder der Vergleichsarm anstelle eines aktiven Wirkstoffs ein Placebo bzw. „best supportive care“ erhält. Kurze Untersuchungszeiträume tragen ebenfalls nicht zur Erhöhung der Validität bei.

Bestrebungen und Empfehlungen zuständiger Behörden zielen auf eine Verbesserung der Qualität von Zulassungsstudien ab. Um weiterhin ein

**Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!**



hohes Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln in der EU zu gewährleisten, wurde im Rahmen einer Verordnung des europäischen Parlaments und Rates vom März 2004 für die Genehmigung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln, insbesondere aus der Biotechnologie sowie für Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen ein zwingendes zentralisiertes Verfahren beschlossen, welches seit Ende 2005 konsequent umgesetzt und von der EMA koordiniert wird.

Eine bisher unveröffentlichte Studie betreffend die Durchführung von RCT's der Phase III und der in diesen Studien verwendeten Endpunkte zeigte, dass sich die Qualität der Zulassungsstudien verbessert hat, dass allerdings weiterhin Schwächen erkennbar sind: Kurze Untersuchungszeiträume, unzureichende bzw. fehlende Angaben zur medianen Nachbeobachtungsdauer, Zulassung von Arzneimitteln auf Basis von Zwischenanalysen, Akzeptanz vorzeitig abgebrochener Studien, nachträglich durchgeführte Subgruppenanalysen.

Aufholbedarf gibt es darüber hinaus bei dem Evidenzgewinn nach dem Zeitpunkt der Zulassung, im Besonderen bei den Zulassungsoptionen „bedingte Zulassung“, „Zulassung in Ausnahmefällen“ und „beschleunigtes Zulassungsverfahren“. In genannten Fällen wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass zu einem späteren Zeitpunkt die vollständigen

Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Risikos vorliegen und dass der Vorteil für die Patienten durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels größer ist als die Gefahr durch fehlende zusätzliche Daten. Dass die Vorlage weiterer Ergebnisse nach Erteilung der Zulassung nicht immer zeitgerecht oder überhaupt nicht erfolgt, konnte in einer Studie aus den USA von Avorn et al. gezeigt werden.

Die Sanktionsmöglichkeiten der Zulassungsbehörden sind dabei zwar beschränkt, müssen aber unbedingt genutzt werden, um die konsequente Umsetzung der Regelung zu garantieren und Tumorkrankheiten vor nicht ausreichend wirksamen oder risikoträchtigen Wirkstoffen zu schützen.

In diesem Zusammenhang sollte auch der steigende Einfluss pharmazeutischen Sponsorings auf Ergebnisse von RCT's erwähnt werden. Zwischen 1975 und 2004 gab es einen mehr als zehnfachen Anstieg von durch Pharmaunternehmen gesponserten RCT's. Schott et al. untersuchten die Auswirkungen auf den Ablauf von Arzneimittelstudien durch pharmazeutisches Sponsoring. Die beobachteten Unterschiede beziehen sich u. a. auf die Patientenauswahl, das Studiendesign, das Zurückhalten oder Verzögern von Publikationen negativer Studienergebnisse und die Einflussnahme auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Publikationen und Metaanalysen.

## Erstattung und zukünftige Finanzierung innovativer onkologischer Arzneimittel

*Für gesetzliche Krankenversicherungen stellt sich primär die Frage, ob ein Arzneimittel erstattet werden soll oder nicht. Österreich zählt zu den wenigen europäischen Staaten, die Medikamente – abgesehen von der Rezeptgebühr – in voller Höhe erstatten. In differenzierteren Erstattungssystemen finden therapeutischer Stellenwert, Kosten-Nutzen-Bewertung, verfügbare alternative Behandlungsstrategien, Schweregrad der Erkrankung oder ähnliche Kriterien Einfluss auf die Höhe der Erstattung.*

Bei Arzneimitteln, für die es gleichwertige oder vergleichbare Behandlungsalternativen gibt, gestaltet sich die Preisfindung unproblematisch. Ungleich komplexer ist dieser Prozess bei Medikamenten mit therapeutischer Alleinstellung, Arzneimitteln mit unsicherem therapeutischem Behandlungsbeitrag zum Zeitpunkt der Zulassung, Präparaten mit erheblichem Zusatznutzen sowie

bei Orphan-Drugs. In diesen Fällen existieren zum Zeitpunkt der Zulassung in der Regel keine ausreichenden Daten über den Nutzen unter Alltagsbedingungen und somit fehlen valide Daten für eine Kosten-Nutzen-Bewertung als Grundlage für eine dauerhafte Festsetzung der Erstattungshöhe. In diesen Fällen gibt es zwei extreme Lösungen: Die erste Möglichkeit besteht darin, das Medikament

erst nach einer gesundheitsökonomischen Bewertung in die Erstattung aufzunehmen, mit dem Nachteil, einem großen Teil von Patienten den Zugang zu innovativen Arzneimitteln für einen relevanten Zeitraum zu verwehren. Die Alternative wäre, ab Zulassungszeitpunkt den vom Hersteller geforderten Preis zu akzeptieren, mit dem Nachteil einer Belastung der Sozialversicherung und eventuell eines Missverhältnisses zwischen Erstattungshöhe und dem tatsächlich zu einem späteren Zeitpunkt evaluierten Zusatznutzen.

In Erstattungssystemen mit Höchstpreisregelung würde sich als Lösung anbieten, das Medikament bis zur validen Kosteneffektivitätsbewertung mit einem vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbetrag zu belegen, der vor allem die potentielle Höhe und die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit des zusätzlichen Patientennutzens berücksichtigt. Dies würde ein fortlaufendes Monitoring durch eine unabhängige Institution voraussetzen, welche aufgrund des Arbeitsaufwandes zu einer Konzentration auf Medikamente mit einem hohen Ausgabenvolumen gezwungen sein würde. Darüber hinaus müsste ein Zeitrahmen, innerhalb dessen der erwartete Zusatznutzen eintreten soll, definiert werden, um die Erstattungshöhe den Ergebnissen entsprechend anpassen zu können.

Als weitere alternative Lösungsansätze bieten sich Vertragsmodelle an, die sich entweder am Input bzw. den Kosten, dem Behandlungsprozess oder dem Behandlungserfolg (Outcome) orientieren. Bei Medikamenten, deren Kosten über einem Höchstbetrag liegen, scheiden Prozess- oder Outcome-orientierte Modelle aus, da weder die Qualität der Behandlung noch der therapeutische Zusatznutzen Probleme bereiten, sondern einzig die

den Höchstbetrag übersteigenden Kosten. Sofern der Hersteller seinen Preis nicht auf den Höchstbetrag absenkt, weil dieser Preis ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient und er somit dort erhebliche Umsatzeinbußen befürchtet, bieten sich Rabattverträge als Lösungsansatz an. Wenn die gewährten Rabatte die Differenz zwischen dem offiziell geforderten Preis für das Medikament und dem Höchstbetrag abdecken, können die Krankenkassen diese Präparate vollständig finanzieren und ihren Patienten Zuzahlungen ersparen.

Cost-Sharing-Verträge und Risk-Sharing-Verträge bieten sich besonders in jenen Fällen an, in denen der Abgabepreis eines Medikaments ausländischen Regulierungsbehörden als Benchmark dient. Cost-Sharing-Verträge setzen allerdings als Planungsgrundlage für die Vertragspartner ein in seinem Umfang weitgehend bekanntes Patientenkollektiv voraus. Sofern der Vertrag auch potentiellen Off-Label-Use einschließt, gewährt er den Krankenversicherungen Transparenz und Sicherheit hinsichtlich des zukünftigen Ausgabenvolumens. Etwaige Erweiterungen des Patientenkreises oder angebotsinduzierte Nachfrageeffekte gehen dann zwangsläufig zu Lasten des pharmazeutischen Herstellers. Risk-Sharing-Verträge sind üblicherweise an den Behandlungserfolg gekoppelt. Die Hersteller garantieren dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines zuvor vereinbarten Behandlungsziels, andernfalls erstattet er den Preis, d. h. hier die Preisdifferenz zur bisherigen Standardtherapie, ganz oder teilweise zurück. Das Problem besteht hier in der Formulierung eindeutiger bzw. kontrollierbarer und justizialer Kriterien für die Erfassung des Behandlungserfolgs.

*Bedenkt man, dass allein in der biomedizinischen Forschung ca. 40% der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung in die onkologische Arzneimitteltherapie fließen und pro Jahr mit der Zulassung von ca. sechs neuen Wirkstoffen für die Tumorthherapie zu rechnen ist, wird gegenwärtig, dass neuartige Verhandlungs- und Vertragsmodelle zwischen Herstellern und Versicherungsträgern notwendig sein werden, um weiterhin eine flächendeckende Versorgung onkologischer Patienten mit hochpreisigen Arzneimitteln zu gewährleisten.*

## Lesen Sie in der nächsten Ausgabe von ÖKOMED: „Arzneimittelversorgung in der Onkologie“ 3. Teil

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

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

# Zusatzmedikation von Benzodiazepinen bei Patienten mit Substitutionstherapie

*Um die bestehende Situation im Umgang mit der Zusatzmedikation von Benzodiazepinen bei Patienten mit Substitutionstherapie zu verbessern, hat der Bundesminister für Gesundheit Anfang Mai 2012 eine Leitlinie zum Umgang mit dem schädlichen Gebrauch und der Abhängigkeit von Benzodiazepinen bei Patienten in Erhaltungstherapie mit Opioiden herausgegeben.*

Sie soll den Ärzten fachliche Unterstützung im Umgang mit Benzodiazepinen bei der Behandlung von Patienten mit Substitutionstherapie bieten. Die fachlichen Empfehlungen der Leitlinie basieren auf den Ergebnissen des Ausschusses für Qualität und Sicherheit in der Substitutionsbehandlung, dem Experten aus ganz Österreich wie u.a. Drogenkoordinatoren, Amtsärzte, Drogenbeauftragte und Vertreter von Österreichischer Ärztekammer, Apothekerkammer und Sozialversicherung angehören.

Studienergebnissen zufolge erhalten mehr als 20 % der Substitutionspatienten Benzodiazepine als ärztlich verordnete Begleitmedikation. Die Problematik im Beikonsum liegt darin, dass die Patienten meist extreme Dosierungen benötigen, die laut Fachinformation weit über der täglichen Maximaldosis liegen. Um zu diesen Mengen zu kommen, betreiben sie oft Doctor-Shopping, d.h. sie suchen verschiedene Ärzte parallel auf. Die Folge davon ist der zunehmende Kontrollverlust über den Benzodiazepinkonsum. Dadurch steigt das Risiko von Überdosierungen mit letalem Ausgang.

## Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte

- Es soll stets das Ziel angestrebt werden, die für die Patienten zunächst **individuell gefundene therapeutische Dosis** der Benzodiazepine immer mehr bis zur Abstinenz zu reduzieren.
- Sowohl die Verschreibung des Substitutionsmittels als auch jene von Benzodiazepinen oder anderen psychotropen Medikamenten sollen in der Hand des **substituierenden Arztes** liegen.
- Bei der Verschreibung von Benzodiazepinen sollen bevorzugt Substanzen aus der Gruppe der **langsam anflutenden Benzodiazepine** (z.B. Oxazepam, Diazepam oder Clonazepam) verwendet werden. Die Verschreibung von Flunitrazepam (Somnubene®, Rohypnol®) oder Nitrazepam (Mogadon®), welche rasch anfluten, ist mit besonderen Risiken verbunden und soll grundsätzlich vermieden werden. In Fällen, in denen bislang Flunitrazepam oder Nitrazepam verordnet wurde, ist daher eine Umstellung auf ein langsam anflutendes Benzodiazepin anzustreben.
- Wenn die Verschreibung eines benzodiazepinhaltigen Arzneimittels im Einzelfall medizinisch begründet ist, soll von der **Auseinzelung** (Abgabe psychotroper Substanzen in Teilmengen für Patienten, die an einem Substitutionsprogramm teilnehmen, für die Dauer eines Monats) Gebrauch gemacht werden.

**Die Leitlinie im Originaltext kann im Internet unter [http://www2.aekwien.at/dicentre/uploads/BMG\\_Leitlinie-1336653089.pdf](http://www2.aekwien.at/dicentre/uploads/BMG_Leitlinie-1336653089.pdf) abgerufen werden.**

# Verführung durch teure Markenprodukte?

*Sind Sie auch überzeugt, dass ein Luxusartikel oder renommierter Markenartikel besser funktioniert / zuverlässiger ist / besser schmeckt als die idente Ware beim Diskonter, der dort allerdings mit unterschiedlichen Handelsnamen und anderen Verpackungen angeboten werden und eben nicht als Hochpreisprodukt gilt? Ist ein hoher Preis bereits mit einem guten Image verbunden? Wirkt auch ein Medikament besser, wenn der Einstandspreis nicht bei € 20,- sondern bei € 200,- liegt? Gilt das auch für Placebos?*

Die Wirkung von Placebos wird auch durch deren Preis beeinflusst. Offensichtlich ändert sich die Erwartungshaltung von Patienten gegenüber einem Medikament durch die Preisinformation. Dies funktioniert auch beim Placeboeffekt. Bestätigt wird das Ergebnis von einer 2006 vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) durchgeführten Studie<sup>1)</sup>.

82 gesunden Freiwilligen wurde ein vermeintliches Opioid verabreicht. Dieses enthielt keine aktive Wirksubstanz, und es wurde die Placebo-Wirkung bei unterschiedlichen Preisinformationen untersucht. Während die eine Gruppe über einen Preis von \$ 2,50 pro Tablette unterrichtet wurde, bekam die zweite Gruppe die Information, dass das ver-

meintliche Opioid \$ 0,10 pro Tablette kostete. Den Patienten wurden elektrische Schocks über das Handgelenk verabreicht, um das individuelle Schmerzempfinden zu messen. Mithilfe einer Skalierung von „kein Schmerz“ bis „unvorstellbarer Schmerz“ wurde das Schmerzempfinden vor und nach Einnahme der vermeintlichen, unterschiedlich teuren Schmerzmittel verglichen.

Die Einnahme des Placebos führte zu einer von beiden Gruppen berichteten Schmerzreduktion. Während in der Gruppe mit dem höheren Preis Placebos 85,4 % über eine Linderung der Schmerzen berichteten, wurde dies in der Gruppe mit dem niedrigen Preis lediglich von 61,0 % berichtet.

**Ein ganz wichtiger Erfolgsfaktor der Wirksamkeit der medizinischen Intervention ist und bleibt die „Droge“ Arzt.  
Dies gilt auch für kostengünstige Therapien mit Generika.  
Die Einstellung des rezeptierenden Arztes ist ein relevanter Beitrag zur Wirksamkeit von Generika.**

## Literatur

1) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D: Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA 2008 Mar 5;299(9):1016-7.



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, Rossauggasse 1, 6020 Innsbruck, Tel. 34 32 52

Österreichische Post AG, Info.Mail Entgelt bezahlt