

Generika – Ein Update

In Österreich werden inzwischen - die Tendenz ist steigend - viele Generika verschrieben. Aber immer noch existieren zahlreiche Mythen und Fragen und nur wenige Fakten sind zugänglich. Nicht verwunderlich, dass selbst manche Ärzte und Apotheker heute über Generika noch unzureichend Bescheid wissen. Sind Generika tatsächlich gleich gut wie das Originalpräparat? Handelt es sich tatsächlich um ausreichend geprüfte und qualitativ hochwertige Arzneimittel?



Generika stellen heute in Österreich eine sichere und wirksame Alternative zu den seit langem im Handel befindlichen Arzneimitteln mit bekannten und ausführlich erprobten Wirkstoffen dar. Im Gegensatz zu so genannten Originalarzneimitteln, die in der Regel eine teure, mitunter bis zu 15 Jahre dauernde Entwicklung verbunden mit hohen Forschungskosten, durchlaufen müssen, um eine Zulassung zu erhalten, ist die Entwicklung eines Generikums weitaus rascher und kostengünstiger möglich. Aus diesem Grund können Generika auch zu einem deutlich niedrigeren Preis angeboten werden. Kostengünstig ist in dem Fall aber nicht gleichzusetzen mit „billig im Sinne der Qualität“. Tatsächlich müssen die Hersteller von Generika dieselben strengen Qualitätskriterien erfüllen wie auch ein Originalhersteller.

Im Zuge der aufwendigen Begutachtung die vor jeder Zulassung eines Generi-

kums durch die AGES PharmMed, der österreichischen Arzneimittelagentur durchgeführt wird, wird zusätzlich auch die Wirksamkeit und Sicherheit jedes Generikums genauestens überprüft. Nur bei der völligen Erfüllung aller gesetzlichen und wissenschaftlichen Auflagen wird danach eine Zulassung für den österreichischen Markt durch die nationale Arzneimittelbehörde, das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, erteilt. Diese Zulassung bestätigt sowohl Sicherheit, Wirksamkeit als auch Qualität des jeweiligen Arzneimittels.

Wann ist ein Medikament eigentlich ein Generikum?

Im Arzneimittelgesetz ist festgelegt, dass man bei einem Arzneimittel dann von einem „Generikum“ spricht, wenn es die gleiche qualitative (d.h. welche Wirk-

substanz verwendet wird), sowie gleiche quantitative Zusammensetzung (d.h. in welcher Menge diese Wirksubstanz verwendet wird) aufweist, wie ein sogenanntes Referenzarzneimittel. Das Referenzarzneimittel wird dabei vereinfacht oft auch als Originator oder Originalpräparat bezeichnet. Chemisch gesehen gelten unterschiedlichen Salze, Ester oder Derivate des Wirkstoffs dabei jeweils als derselbe Wirkstoff, es sei denn ihre Eigenschaften unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sicherheit oder Wirksamkeit. In diesem Fall müssen Hersteller zusätzliche Untersuchungen durchführen und Daten vorlegen, die die Sicherheit und Wirksamkeit belegen. Die Darreichungsform des generischen Arzneimittels muss dabei stets die gleiche sein wie die des Originators. Hierbei ist anzumerken, dass orale Darreichungsformen mit rascher Wirkstofffreigabe (z.B. Tabletten, Kapseln und Dragees) als ein- und dieselbe Darreichungsform gelten. Es kann somit

Inhaltsverzeichnis

Generika – Ein Update

Arzneimittelversorgung in der Onkologie

Seite 1–5 Das Redaktionsteam stellt sich vor

Seite 5–7

Seite 7–8

vorkommen, dass der Patient von seinem Arzt, vom an sich gleichen Medikament, nun anstatt einer Filmtablette eine Hartkapsel verordnet bekommt. Dies stellt kein Problem dar, da es sich dabei lediglich um die „Verpackung“, also die Galenik des Wirkstoffes handelt und deren gleiche Wirksamkeit und Sicherheit bei der Zulassung getestet wurde.

Gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung?

Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen dem Generikum und dem Originator sind lediglich bei den Hilfsstoffen (Füllstoffe, Farbe, etc.) nicht jedoch bei den Wirkstoffen gestattet. So kann zum Beispiel Maisstärke als Hilfsstoff anstelle von Laktose verwendet werden. Diese Unterschiede dürfen aber nachweislich keinen Einfluss auf die therapeutische Wirkung oder auf das Verhalten des Arzneimittels im Körper (die sogenannte Pharmakokinetik) haben. Dazu muss ein Nachweis der Bioäquivalenz des Generikums mit dem Originalarzneimittel, also vereinfacht gesagt, ein Nachweis zum gleichen Verhalten und den gleichen Eigenschaften der beiden Arzneimittel im Körper durch eine sogenannte Bioverfügbarkeits- bzw. Bioäquivalenzstudie erbracht werden. Zwar darf sich auch der Herstellungsprozess von dem des Originators unterscheiden, jedoch muss auch hier nachgewiesen sein, dass dieselben, strengen Qualitätskriterien, wie sie auch vom Originator verlangt werden, vollständig erfüllt sind. Als Referenzarzneimittel bzw. Originator kommt übrigens für Generika ausschließlich eine in Österreich oder einem anderen Land des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR-Land) bereits zugelassene Arzneispezialität in Betracht.

Wann gibt es ein Generikum frühestens auf dem Markt?

Der Antragssteller muss bei Zulassung eines Generikums nachweisen, dass die erstmalige Zulassung des Originators mindestens 8 Jahre zurückliegt oder dass ein sog. „informed consent“ (schriftliche Zustimmung des Zulassungsinhabers des

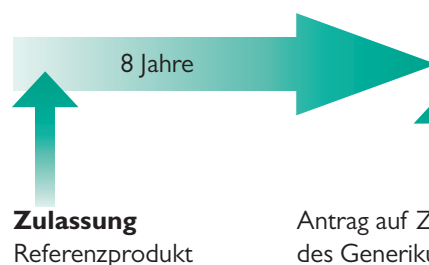
Referenzarzneimittels) besteht. Grundsätzlich darf das Generikum jedoch erst nach Ablauf von mindestens 10 Jahren nach Erstzulassung des Referenzarzneimittels in der EU erstmals in den Handel gebracht werden. Falls jedoch der Originator innerhalb der ersten 8 Jahre für ein neues, bedeutendes Anwendungsgebiet (Indikation) in Ergänzung zu den schon bereits bestehenden Anwendungsgebieten eine Zulassung bekommt, so verlängert sich die Vermarktungsschutzfrist auf 11 Jahre. Die Abbildung (Abbildung 1) zeigt wie sich diese „8 + 2 + 1“ Formel auf die Markteinführung eines Generikums auswirkt. Ungeachtet dieser Regel kommt bei vielen Originatoren auch ein Patentschutz zu tragen. So kann es bei manchen Wirkstoffen passieren, dass obwohl die 10 Jahre bereits vergangen sind, aufgrund aufrechter Patente für zumindest einige weitere Jahre das Generikum, obwohl zugelassen, noch nicht in den Handel gebracht werden darf.

Was ist eine Bioäquivalenzstudie?

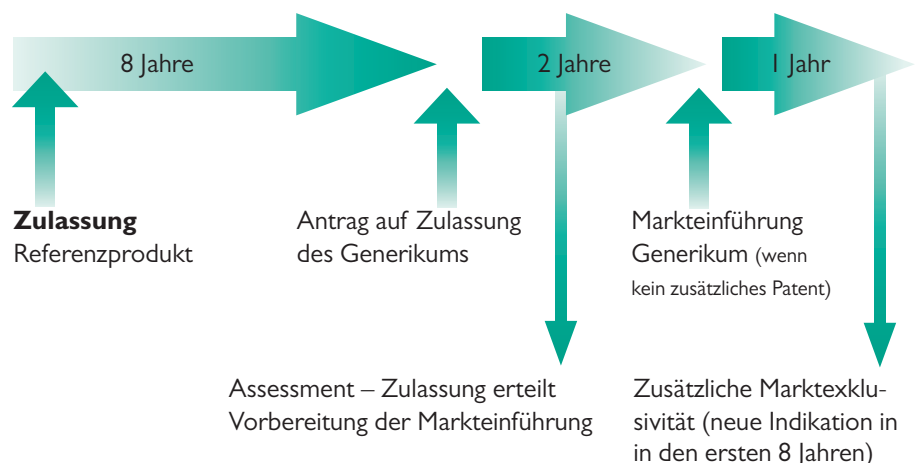
Eine Bioäquivalenzstudie ist oftmals die Grundvoraussetzung für die Zulassung eines Generikums. Sie ist eine klinische Studie im Sinne des Arzneimittelgesetzes und dient dem Nachweis der Bioäquivalenz zwischen einem Testprodukt (Generikum) und dem Referenzprodukt (Originator). Dabei wird das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wirkstoffaufnahme (Resorption) in den menschlichen Kreislauf und somit die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes *Abbildung 1 unten:*

Daten- und Markt-Exklusivität

Exklusivität der Daten



Markt - Exklusivität



am eigentlichen Wirkort untersucht. Als wissenschaftlich anerkannte Grundannahme gilt, dass im wesentlichen gleichartige Wirkstoff-Plasmaspiegelverläufe bzw. Wirkstoff-Plasmaspiegelkonzentrationen eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten. Eine nach Gabe gleicher molarer Dosen erfolgreich nachgewiesene Bioäquivalenz bedeutet somit eine im wesentlichen gleiche Sicherheit und Wirksamkeit von Generikum und Originator.

Wie wird eine Bioäquivalenzstudie durchgeführt?

Im einfachsten Fall wird eine Bioäquivalenzstudie in einem sogenannten „2-Weg-Crossover“-Verfahren durchgeführt. Das bedeutet, dass ein Proband zuerst das eine Arzneimittel (z.B. das Generikum) erhält und nach einer ausreichend langen „Auswasch“- bzw. „Ausscheidungsphase“ (mehrere Tage bis Wochen, abhängig von der Halbwertszeit des Wirkstoffes) die sicherstellt, dass sich keinerlei Substanz mehr im Körper befindet, danach das andere (z.B. das Referenzarzneimittel). Üblicherweise werden solche Studien an zumindest 20 bis 30 Probanden durchgeführt. Dabei werden durch wiederholte Blutabnahmen die Plasmaspiegel der Wirkstoffe und falls notwendig, auch der aktiven Metaboliten gemessen (Abbildung 2, nächste Seite).

Die wichtigsten Parameter die bei einer Bioäquivalenzstudie untersucht werden (Abbildung 3):

► **AUC:** Englisch für „Area Under the Curve“, d.h. die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeitkurve. Sie zeigt

das Ausmaß der Bioverfügbarkeit.

► **C_{max}**: Maximale Plasmakonzentration des Wirkstoffes. Die C_{max} erlaubt Rückschlüsse auf pharmakodynamische sowie pharmakokinetische Effekte und das Risiko von Nebenwirkungen.

► **t_{max}**: Zeitpunkt bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration. Die t_{max} erlaubt Rückschlüsse auf die Freisetzung-Geschwindigkeit aus der Arzneiform und der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt.

Mit den gemessenen Daten werden nach Abschluss der Studie exakte statistische Analysen durchgeführt, die auf der Methode des 90%-Konfidenzintervall (CI) basieren. Das 90%-Konfidenzintervall bedeutet, dass man zu 90% sicher sein kann, dass das Ergebnis eines Experiments auch in der Realität in diesem Bereich liegt.

Die dabei akzeptierten Grenzwerte sind in der gesamten EU gültig und in der sogenannten Bioäquivalenzguideline [1] der europäischen Arzneimittelagentur EMA verbindlich festgelegt:

für die AUC: Das **90%-Konfidenzintervall** muss im Bereich zwischen 0,80 – 1,25 liegen.

Bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite (z.B. Immunsuppressiva wie Ciclosporin) wird das Intervall auf noch strengere 0,90 – 1,11 eingengt.

für die C_{max}: Das **90%-Konfidenzintervall** muss ebenfalls im Bereich zwischen 0,80 – 1,25 liegen.

Auch hier muss bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite das Intervall teilweise auf 0,90 – 1,11 eingengt werden.

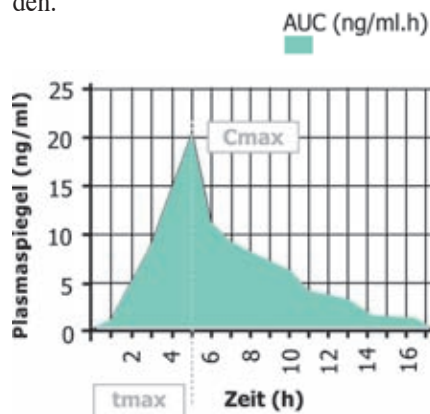


Abbildung 3, oben:
Plasmakonzentration-Zeitkurve eines Wirkstoffes nach oraler Gabe

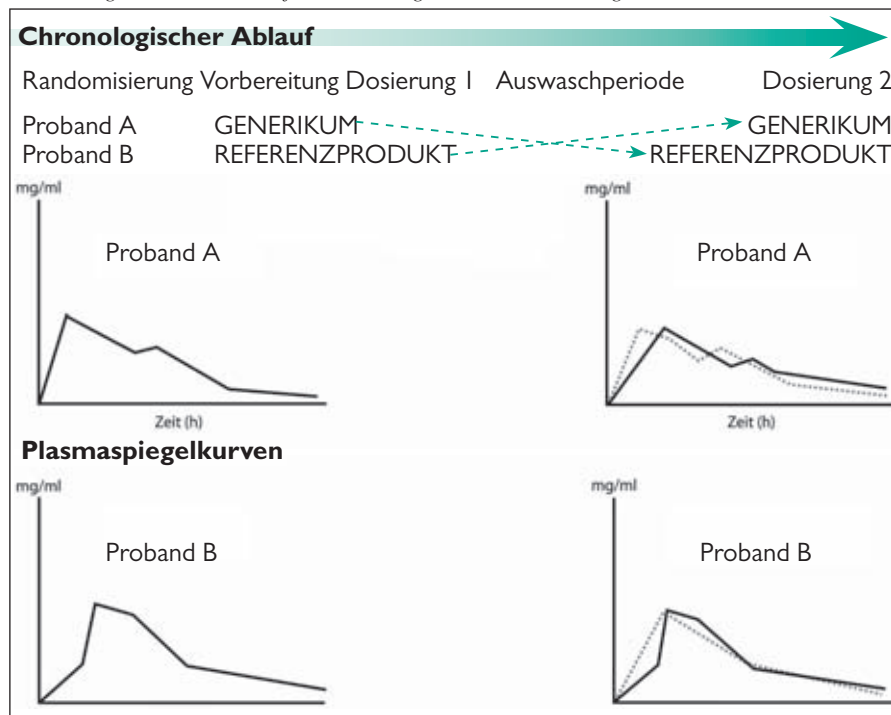
Warum werden Studien an gesunden Probanden durchgeführt und nicht an Patienten?

Eine Bioäquivalenzstudie ist eine Studie mit einem besonderen experimentellen Ansatz. Sie hat das Ziel einen Vergleich

der Bioverfügbarkeit beider Produkte zu ermöglichen. Man will sehen, ob beide Produkte gleichwertig sind, d.h. man kann mit dieser Untersuchung einen theoretisch vorhandenen Unterschied mit höchstmöglicher Sicherheit ausschließen. Bei jeder Studie gibt es jedoch ein sogenanntes Hintergrundrauschen, dass das eigentlich herauszufindende Ergebnis überlagert und undeutlich macht. Dieses Hintergrundrauschen (auch Bionoise genannt) kommt durch eine zufällige Schwankung von biologischen Messwerten zustande und ist mit dem Hintergrundrauschen eines Radios vergleichbar und würde einen eventuell auftretenden, unterschiedlichen Effekt des Generikums maskieren. Man kann dabei zwischen der sogenannte „intra-subject variability“ (physiologische Schwankungen innerhalb des Individuums) als auch der „inter-subject variability“ (physiologische Schwankungen zwischen verschiedenen Individuen) unterscheiden.

Da Patienten aufgrund ihrer unterschiedlichen Körperbeschaffenheiten, weiteren Erkrankungen und anderen einzunehmenden Medikamenten sehr inhomogen und kaum miteinander vergleichbar sind, erhöht sich bei ihnen das Hintergrundrauschen sehr stark. Aus diesem Grund werden Bioäquivalenzstudien zum größtmöglichen Ausschluss des Bionoise an möglichst standardisierten Personen, also an gesunden Probanden mit streng definierten Einschlusskriterien (gesund, Alter zwischen 18 bis 55, Normalgewicht, Nichtraucher, etc.) durchgeführt [2]. Nur so kann eine möglichst große Homogenität der Stichprobe und somit der Aussagekraft der Studie gewährleistet werden. Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie körperliche Aktivität der Probanden sind während der Studie standardisiert und die Probanden dürfen während der Studie keine anderen Medikamente oder Alkohol zu sich nehmen. Sie unterliegen einer engmaschigen stationären Überwachung. Mit Hilfe dieser Maßnahmen kann daher mit höchstmöglicher Präzision gezeigt werden, ob es zwischen Generikum und Original tatsächlich keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen gibt.

Abbildung 2, unten: Ablauf eines 2-Weg-Cross-Over-Design



Sind die Grenzwerte der Bioäquivalenz präzise genug?

Die Bedeutung der zulässigen Grenzwerte 0,80 bis 1,25 (bzw. 80% – 125%) wird leider fälschlicherweise oftmals mit einem dementsprechenden, vermeintlichen Wirkungsunterschied verwechselt. Das Gegenteil ist der Fall, denn bei diesen Werten handelt es sich lediglich um statistische Grenzwerte, der eigentliche Mittelwert liegt jedoch viel näher beim Wert 1 (bzw. 100%). Zahlreiche Studien [3], [4], [5], [6] haben herausgefunden, dass der tatsächliche, durchschnittliche Unterschied in der AUC und Cmax von Generika lediglich 3 bis 4 Prozent zum Originator betrug. Weiters haben diese Untersuchungen gezeigt, dass tatsächlich schlechte Produkte, deren Bioverfügbarkeit mehr als 5 bis 10 Prozent vom Referenzprodukt abwich, die entscheidenden Bioäquivalenzkriterien nicht mehr erfüllten und demzufolge auch keine Zulassung als Generikum erhalten haben. Weiters soll nicht vergessen werden, dass die Wirkung der meisten Pharmaka auf den Grundsätzen des Massenwirkungsgesetzes beruht. In diesem nicht-linearen System bedeutet selbst eine Änderung der Konzentration auf 80% bzw. 125% im Bereich der Dissoziationskonstante (der Bereich bei dem die Hälfte, also 50 % aller Rezeptoren mit einem Wirkstoffmolekül besetzt sind) lediglich eine Änderung von +/- 6 % der Rezeptorbindung. Wird, wie meist therapeutisch üblich, in einem Bereich dosiert bei dem nahezu alle Rezeptoren (z.B. 90 %) besetzt sind, so findet sich gar nur mehr eine 2 % Änderung in der Rezeptorbindung. Eine unterschiedliche Wirkung ist somit an sich ausgeschlossen und weder therapeutisch noch statistisch in diesem Bereich sinnvoll nachweisbar.

Nach welchen Grundlagen wird eine Bioäquivalenzstudie durchgeführt?

Wie eine Bioäquivalenzstudie ablaufen muss und worauf konkret geachtet werden muss ist überaus detailliert in einer europäischen Leitlinie, der sogenannten

Bioäquivalenzguideline festgeschrieben. Seit Mitte vorletzten Jahres ist zudem eine völlig überarbeitete Version dieser Leitlinie in Kraft die den aktuellen Stand der Wissenschaft widerspiegelt. Sie liefert nun noch mehr Klarheit zu den in allen EU-Ländern einheitlich angewandten Begutachungskriterien und legt verbindlich die Regeln für die Durchführung von Bioäquivalenzstudien fest. Seit dem Erscheinen der ersten, „alten“ Bioäquivalenzguideline im Jahre 2001 hat man zahlreiche, neue Aspekte identifiziert, die einer Klarstellung und Aktualisierung bedurften. Kleinere Punkte wurden zwischenzeitlich mit sog. Q+A (Questions and Answers)-Dokumenten behandelt. Schließlich trat aber, nach einer dreijährigen Vorbereitungszeit am 01. August 2010 eine umfassend überarbeitete Version der Leitlinie in Kraft. Im Verlauf von nicht weniger als 22 versionierten Entwürfen wurden auch Kommentare von mehr als 50 Fach-Organisationen und Fach-Gesellschaften berücksichtigt und darin eingearbeitet. Die überarbeitete Version dieser Leitlinie spiegelt somit den aktuellen Stand der Wissenschaft wider und stellt insbesondere für Zulassungen im Rahmen von EU-Verfahren einen wichtigen Eckpfeiler für harmonisierte und einheitliche Kriterien dar. Erklärtes und erreichtes Ziel der Guideline war es, Unklarheiten der Vergangenheit, die zu teilweise langwierigen Diskussionen und fachlichen Auffassungsunterschieden zwischen einzelnen EU-Ländern und Behörden geführt haben, zu vermeiden und die Sicherheit und die Wirksamkeit von zugelassenen Generika sicherzustellen.

Werden Bioäquivalenzstudien nur bei der Entwicklung von Generika verwendet?

Da Bioäquivalenzstudien die Aufgabe haben zu untersuchen, ob zwei unterschiedliche Formulierungen bzw. Darreichungsformen sich im Körper gleich verhalten, werden sie keineswegs nur bei der Zulassung von Generika angewendet. Auch Originatoren verwenden oftmals in ihrer Entwicklung Bioäquivalenzstudien. Denn nicht immer ist die Formulierung mit der ein neuer Wirkstoff umfassend an

Patienten getestet wurde, dieselbe mit der dann das Originalprodukt auch später in Groß-Chargen für den Handel produziert wird. Um daher sicherzustellen, dass die Ergebnisse aus den klinischen Studien auch auf die schlussendliche Formulierung des Originators übertragen werden können, bedient man sich auch hier der Bioäquivalenzstudie. Es handelt sich somit um das gleiche Prinzip, wie es auch bei der Generikazulassung verwendet wird.

Ist die Herstellungsqualität eines Generikums gleich wie beim Originalprodukt?

Bei der Qualität der Herstellung eines Generikums gelten dieselben strengen Regeln wie für alle anderen Arzneimittel. Unter anderem wird die „Gute Herstellungspraxis“ (Good Manufacturing Practice, GMP) dabei genau kontrolliert. Dennoch kann es bei jedem Arzneimittel, egal ob Originalprodukt oder Generikum, auch einmal zu Qualitätsmängeln einzelner Chargen kommen. Die Qualität aller am Markt befindlichen Arzneimittel wird daher vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen streng überwacht. Dadurch ist sichergestellt, dass sich nur hochwertige Arzneimittel, seien es nun Generika oder Originalprodukte, im Handel befinden.

Wann erhält ein Generikum eine Zulassung?

Eine Zulassung für den österreichischen Markt wird nur dann erteilt, wenn die pharmakokinetischen Parameter mit dem Originalprodukt vergleichbar sind und wenn die sogenannte Bioäquivalenz erfolgreich nachgewiesen wurde. Es muss weiters sichergestellt sein, dass ein positiver Nutzen-Risiko Effekt besteht und auch die verwendeten Hilfsstoffe und der Herstellungsprozess keinen Einfluss auf die Sicherheit und die Wirksamkeit des Generikums haben. Außerdem müssen alle international gültigen Qualitätsstandards eingehalten und alle sonstigen gesetzlichen Bestimmungen für eine Zulassung erfüllt sein.

Wirken Generika genauso gut wie Originalprodukte?

Nachdem Generika den gleichen Wirkstoff wie der Originator enthalten und etwaige Unterschiede in der Bioäquivalenzprüfung ausgeschlossen wurden, verhält sich das Generikum im Körper gleich wie das Originalprodukt. Diese Gleichheit bedeutet auch gleiche Wirksamkeit und Sicherheit. Auch Österreich, das mit seinen Experten federführend in den wissenschaftlichen EU-Gremien, z.B. der Pharmakokinetik-Experten-Gruppe der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vertreten ist, sorgt dafür, dass die Anforderungen an Generika stets am neuesten Stand der Wissenschaft gehalten werden und nur Generika auf den Markt kommen, die über eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit verfügen wie ein Originalpräparat.

Sind Generika innovationsfeindlich?

Mitunter wird behauptet das Generika Innovationen verhindern würden. Das Gegenteil ist der Fall. Wie auch in anderen

Bereichen von Forschung und Wirtschaft gilt es ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Innovationsschutz und Wettbewerb zu finden. Mit den gültigen Regelungen des Vermarktungsschutzes und Patentschutzes wird einerseits ein ausreichend langer Schutz eines neuen Wirkstoffes sichergestellt, andererseits aber nach Ablauf von mindestens 10 Jahren, oftmals auch erst später, die Möglichkeit des freien Wettbewerbes geboten. Daten zu Entwicklungs- und Zulassungszeiten zeigen, dass ein Originalanbieter, eben aufgrund der schnelleren Entwicklung und Zulassung, heute insgesamt dreieinhalb Jahre mehr Zeit hat seine Investitionen als geschützter Alleinanbieter wieder hereinzuspielen [7]. Auffällig ist hierbei, dass besonders Länder mit dem höchsten Generikaanteil auch die höchste Forschungsquote haben. Es scheint daher, dass Generika den Originatoren einen durchaus starken Anreiz bieten neue Produkte zu entwickeln. Generika helfen somit dem Gesundheitswesen nicht nur ehemals innovative Produkte zu finanzieren, sie machen auch neuen Innovationsdruck.

Referenzen:

1 EMA: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Guideline on the Investigation on Bioequivalence, [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/do-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

2. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generika - Qualität, Wirksamkeit und Austauschbarkeit. Wien Klin Wochenschr 2008;120:63-69
3. American Medical Association, Featured Report: Generic Drugs (A-02), June 2002 AMA Annual Meeting
4. Henney JE. (1999) Review of Generic Bioequivalence Studies From the Food and Drug Administration. JAMA. 282:1995
5. P E.Nwakama (2005), Generic Drug Products Demonstrate Small Differences in Bioavailability Relative to Brand Name Counterparts: Review of Approved ANDAs, FDA
6. Davit BM et al., Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the FDA, Ann Pharmacother. 2009 Oct; 43(10):1583-97
7. EFPIA 2007 and Scrip Pharmaceutical Magazine, 2002

Informationen zum Autor:

Dr. Christoph Baumgärtel, AGES Pharm-Med, Institut Zulassung & Lifecycle Management, Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung. Experte in der Pharmacokinetic-Expert Group und Safety Working Party der EMA.
E-Mail: christoph.baumgaertel@ages.at
Website: www.basg.at

SICHERSTELLUNG EINER EFFIZIENTEN ARZNEIMITTELVERSORGUNG IN DER ONKOLOGIE

2. Teil

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

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 Standards 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 zständiger Behörden zielen auf eine Verbesserung der Qualität von Zulassungsstudien ab. Um weiterhin ein 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

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 Tumorpatienten 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 2 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 Arbeitsaufwands 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, wo 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 justiziable 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. 6 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.

Das Redaktionsteam stellt sich vor

In der Vergangenheit wurden wir immer wieder von unseren Leserinnen und Lesern gefragt, woher die Artikel in unserer Vertragspartnerzeitung stammen, wer die Autorinnen und Autoren sind, und wie die Beiträge zustande kommen. Dies wollen wir zum Anlass nehmen, um das Redaktionsteam der Vertragspartnerzeitungen der österreichischen Krankenversicherungsträger vorzustellen.

Das Redaktionsteam

Das so genannte Redaktionskomitee, in dem die Artikel für die Vertragspartnerzeitung erarbeitet werden setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern fast aller

Gebietskrankenkassen (BGKK, KGKK, NÖGKK, OÖGKK, TGKK, SGKK, STGKK und WGKK), einem Vertreter der Sozialversicherungsanstalt der Bauern sowie einer Vertreterin des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger zusammen. Die monatlichen Teamsitzungen werden unter der organisatorischen Leitung der NÖGKK in den Räumlichkeiten des Hauptverbandes abgehalten. Aufgrund der großen räumlichen Distanz ist die VGKK aktuell im Redaktionskomitee nicht vertreten, es findet allerdings ein regelmäßiger elektronischer Austausch mit unserem Kollegen aus dem „Ländle“ statt, was unter

anderem die Beteiligung der VGKK an gemeinsamen Datenauswertungen ermöglicht.

Bei den Mitgliedern des Redaktionsteams handelt es sich großteils um Medizinerinnen und Mediziner, zwei Pharmazeutinnen, einen Biochemiker und einen Gesundheitsökonom. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie in ihren jeweiligen Trägern im Bereich der Heilmittelökonomie tätig sind und Freude am bundesweiten Austausch, an der Recherche und Erstellung von Artikeln und an der Information der Vertragsärzte und -ärztinnen haben.

Entstehung der Beiträge

Wie bereits erwähnt, finden die Treffen des Redaktionskomitees regelmäßig statt. Im Rahmen dieser Sitzungen werden die Entwürfe der von einzelnen Mitgliedern des Teams erstellten Artikel gemeinsam bearbeitet. Die Themenauswahl erfolgt oft aufgrund aktueller Neuigkeiten wie Publikationen von wissenschaftlichen Einrichtungen in internationalen Fachzeitschriften, Veröffentlichung von Therapieleitlinien wie *Arznei und Vernunft* oder Markteintritte/-rücknahmen von Arzneimitteln. Es ergeben sich auch immer wieder ökonomisch orientierte Themen auf Basis der Heilmittelkostentwicklung der KV-Träger. Die Artikelvorschläge werden dann gemeinsam in einer oder mehreren Teamsitzungen besprochen und gegebenenfalls geändert bis letztlich ein mehrheitlicher Konsens gefunden und die Endredaktion erfolgt ist. Die Beiträge entstammen allerdings nicht nur der Feder der Vertreterinnen und Vertreter der Sozialversicherung sondern werden dem Redaktionskomitee des Öfteren von national anerkannten Experten zur Verfügung gestellt. Diese Artikel werden ebenfalls im Team besprochen, Änderungen werden ausschließlich nach Rücksprache mit den Autorinnen und Autoren vorgenommen. Die Publikation dieser Artikel, der meistens eine mehrfache Korrespondenz mit den Verfasserinnen und Verfassern vorangeht, erfolgt stets unter Angabe der Kontaktdaten.

Zahlen und Datenauswertungen

Viele unserer Artikel enthalten Daten aus der Heilmittelabrechnung der KV-Träger, durch die die aktuelle Situation in Österreich dargestellt werden soll. Dies ist uns



Stehend (von links nach rechts): Dr. Cornelia Siess (WGKK), Mag. Astrid Schölzky (HVB), Ewald Gspurning, MPH (STGKK), Dr. Christian Sturm (KGKK), Sitzend (von links nach rechts): DI Berthold Reichardt (BGKK), Dr. Jana Fischer, MSc (NÖGKK), Dr. Norbert Thiemann (TGKK)

besonders wichtig, um einen aktuellen Praxisbezug herzustellen, und um nicht nur über abstrakte Studienergebnisse zu schreiben. Patientenbezogene Daten werden über ein EDV-Standardprodukt (FOKO) von den einzelnen Gebietskrankenkassen ausgewertet und danach entweder zusammengeführt oder getrennt in Tabellen publiziert. Die Wahrung des Datenschutzes ist dabei oberste Priorität, sodass wir ausschließlich mit aggregierten Daten, die nicht mehr auf einzelne Personen zurückgeführt werden können, arbeiten.

Leitbild des Redaktionskomitees

Unsere Publikationen sollen praxisorientiert, neutral und von der Pharmaindustrie unabhängig, möglichst aktuell und so kurz und prägnant wie möglich sein. Bewusst stellen wir dabei bisweilen einen Gegenpol zu den oft recht einseitigen Informationen der Pharmaindustrie dar. Wir

wollen mit unserer Vertragspartnerzeitung zur Verbesserung der Therapiequalität beitragen, weshalb wir uns immer wieder Themen der Polypharmakotherapie und Arzneimittelsicherheit widmen. Zu guter Letzt möchten wir Über-, Unter- und Fehlversorgungen im Arzneimittelbereich aufzeigen und mit unseren Informationen die Ärztinnen und -ärzte beim ökonomischen Einsatz der begrenzten finanziellen Mittel der österreichischen Krankenversicherung unterstützen.

Unser Motto:
„Qualität und Ökonomie im Einklang“

Um auf die Bedürfnisse von Ihnen als unsere Leserinnen und Leser besser eingehen zu können, freuen wir uns über Ihre Wünsche und Anregungen.

Kontakt: Dr. Sturm Christian
Tel.: 050- 5855- 4891
christian.sturm@kgkk.at

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm

Gesundheitsökonomie



**KÄRNTNER
GEBIETSKRANKENKASSE**

A-9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8
Tel.: 050 5855-4891, Fax: 050 5855-4895
E-Mail: christian.sturm@kgkk.at