



Im Blickpunkt

Information für Vertragspartner

Biologika im Grünen Bereich
PPI und Allergie

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Überführung von Biologika in den grünen Bereich - Vorteile und Gefahren aus Sicht der Rheumatologen	Seite 4
Erhöhtes Risiko für die Verschreibung von Antiallergika durch Magensäureblocker	Seite 6
Klinischer Nutzen onkologischer Arzneimittel nach europäischer Zulassung	Seite 7
Versorgungsepidemiologie Somatropin	Seite 10
Fixkombination Valsartan+Amlodipin	Seite 11

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25
Mediengesetz Medieninhaberin und Herausgeberin:

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung, Siegfried Marcus-Straße 5,
7000 Eisenstadt, UID Nummer: ATU 16253300

Kontaktadresse: Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie,
Telefon +43 2682608-1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Burgenländischen Gebietskrankenkasse: Obmann Hartwig Roth,
1.Obmann-Stellvertreter Johann Wagner, 2.Obmann-Stellvertreterin Beate Horvath

Direktor Mag. Christian Moder, Direktorstellvertreter Günter Reiter

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung
unterliegt der Aufsicht des Bundes. Oberste Aufsichtsbehörde ist die Bundesministerin für Gesundheit

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autorin/des Autors
und nicht der Redaktion wieder.

Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind unverbindlich, die Burgenländische
Gebietskrankenkasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und
können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Grundlegende Richtung des periodischen

Mediums: Fach- und Informationsblatt für die Vertragspartner/innen der Burgenländischen
Gebietskrankenkasse und Entscheidungsträger/innen im Burgenländischen Gesundheitssystem

Druck: Wiener Gebietskrankenkasse, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien
Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: shutterstock,

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 30 Jahren „Im Blickpunkt“ der BGKK, von denen ich 20 Jahre die Herausgabe organisiert und zahlreiche Artikel beigesteuert habe, wird zumindest das Logo mit der Zusammenführung der Gebietskrankenkassen in die Österreichische Gesundheitskasse ausgetauscht.

Wir sind auf einem guten Weg, dass alles gleich bleibt und besser wird.

Freundliche Grüße
Berthold Reichardt

Überführung von Biologika in den grünen Bereich - Vorteile und Gefahren aus Sicht der Rheumatologen

Seit 2005 sind TNF-alpha Inhibitoren (TNF-Blocker) im Erstattungskodex (EKO) in vielen Indikationen gelistet, wobei im Folgenden nur auf das Fachgebiet Rheumatologie eingegangen werden soll. Bis vor kurzem waren TNF-Blocker mit einem Regeltext zunächst im dunkelgelben, dann im hellgelben Bereich, und seit einigen Monaten sind auch Arzneispezialitäten mit IND im Grünen Bereich angeführt.

Demzufolge war in der Vergangenheit die Vorabewilligung durch eine Chefärztin/einen Chefarzt notwendig, im RE2-Bereich die Dokumentation. Im Grünen Bereich ist die Einhaltung der IND Voraussetzung für die Kostenübernahme. Der Indikationstext sieht die Diagnose, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung, -ambulanz bzw. Fachärztinnen und Fachärzte (Rheumatologie, etc.) vor. Der Hauptverband publiziert unter <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.816319&viewmode=content> orientierende Kriterien für den zweckmäßigen Einsatz des jeweiligen Wirkstoffs. Die Dokumentation von Präparaten in RE2 (Zutreffen der EKO-Regel) konnte im Nachhinein überprüft werden, was auch stichprobenartig gemacht wurde. Die Weiterverschreibung konnte dann durch die Allgemeinmedizinerin/den Allgemeinmediziner erfolgen.

Engmaschige, regelmäßige Kontrollen sind durch die entsprechende Fachärztin/den entsprechenden Facharzt vorgesehen.

Die Ära der Biosimilars

Nach Patentabläufen kamen in den letzten Jahren immer mehr Biosimilars von TNF-Blockern auf den Markt - im Bereich der Rheumatologie zunächst die Infliximab-Biosimilars und nun auch Etanercept- und Adalimumab-Biosimilars. Aus ökonomischen Gründen wurde diese Entwicklung von Seiten der Österreichischen Rheumatologischen Gesellschaft (ÖGR)

als sehr positiv aufgenommen. Bei Ersteinstellungen sollen die Patientinnen und Patienten daher jedenfalls das günstigste Biologikum - sei es Originator oder Biosimilar - erhalten.

Wie und wann werden Biologika verschrieben?

Vor Einleitung einer Biologikatherapie ist es notwendig, sehr genau auf Risikofaktoren, vor allem Infektionen, und hier insbesondere auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose oder Hepatitis B zu testen. Dies ist ein ganz wesentlicher Punkt, um Komplikationen der Therapie vorzubeugen. Begonnen wird die Therapie in der Regel zum Beispiel bei der Rheumatoiden Arthritis aber nicht mit einem TNF-Blocker als „First-line“, sondern nach Versagen einer sogenannten konventionellen Basistherapie - am häufigsten mit Methotrexat. Erst dann kommen Biologika wie eben TNF-Blocker zur Anwendung. Der Verlauf der entzündlichen Gelenkerkrankungen ist oft sehr komplex; es handelt sich zudem um Systemerkrankungen mit potentiellen Organ-Komplikationen. Bei der Therapie mit TNF-Blockern handelt es sich auch um komplexe Eingriffe in das Immunsystem, sodass eine sehr genaue und fachspezifische Betreuung dieser Patientinnen und Patienten notwendig ist. Die Evaluation des Verlaufs, des Erfolges aber auch der ersten Anzeichen für Komplikationen sollten zwingend durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Daran hat sich nichts geändert!

Einige Biologika sind seit März 2019 nun erstmals im Ampelsystem des EKO in der grünen Box gelistet. Dies hat unter Fachärztinnen und Fachärzten für Rheumatologie die Sorge aufkommen lassen, dass diese Medikamente nun auch von nicht im IND-Text angeführten Fachärztinnen und -ärzten verschrieben werden könnten, vielleicht in der (unbewussten)

Annahme, dass „frei verschreibbar“ etwas über die (geringe) Komplexität der notwendigen Abklärungen aussagt.

So könnte es passieren, dass Patientinnen und Patienten diese Therapien ohne die empfohlenen Voruntersuchungen, die Rheumatologinnen und Rheumatologen routinemäßig durchführen, erhalten.

Von diesem Vorgehen wollen wir als Rheumatologinnen und Rheumatologen ausdrücklich abraten und warnen: Auch die Therapieevaluation und damit die Abschätzung von therapeutischem Nutzen versus Verträglichkeit für rheumatologische Patientinnen und Patienten ist ein sehr komplexes Unterfangen und sollte in jedem Fall den Spezialistinnen und Spezialisten vorbehalten sein.

Aus diesen Gründen gilt nach wie vor: Die Erstverschreibung hat verpflichtend durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Rheumatologie zu erfolgen! Die medizinische Indikation besteht weiter: In den orientierenden Kriterien sind die Vortherapien und die empfohlene Komedikation aufgeführt. Auch die internationalen und nationalen Guidelines der rheumatologischen Gesellschaften empfehlen die Diagnostik und Therapieführung von Biologika nur durch die Fachärztin/den Facharzt für Rheumatologie. Zusammenfassend hat die Entwicklung von Biologika zu einer Revolution der Behandlungsmöglichkeiten entzündlich-rheumatischer Erkrankungen geführt. Richtig und vorsichtig eingesetzt und beobachtet, können wir vielen unserer Patientinnen und Patienten heute eine eindrucksvolle Reduktion ihrer Krankheitsaktivität in Aussicht stellen. Wir begrüßen die preisliche Entwicklung durch den Eintritt der Biosimilars und damit die Überführung in den Grünen Bereich. Dies ändert aber nichts an der dringenden Notwendigkeit der korrekten Vorgangsweise, auf die wir hinweisen wollen: Die Erstverschreibung und jegliche Therapieumstellung eines Biologikums/Biosimilars in jedem Bereich des EKO soll durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Interessenkonflikt:

Frau Prim. Priv.-Doz. Dr. Valerie Nell-Duxneuner erhielt in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie Einladungen zu Kongressen

sowie Vorträgen und Advisory boards im Rahmen ihrer Tätigkeit als Geschäftsführerin der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) und des Instituts für Rheumatologie der Kurstadt Baden (IFR). Ihr Mann arbeitet als Arzt und Wissenschaftler bei der Firma Roche.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Valerie Nell-Duxneuner
 Ärztliche Leiterin Klinikum Peterhof
 Forschungsstelle für Epidemiologie
 rheumatischer Erkrankungen
 im Ludwig Boltzmann Institut Arthritis und
 Rehabilitation

Erhöhtes Risiko für die Verschreibung von Antiallergika durch Magensäureblocker

Über 1,5 Mio. Österreicher erhalten zumindest einmal im Jahr ein Rezept für einen Magensäureblocker, meistens einen PPI. Unbestritten ist deren Einsatz bei gastroösophagealer Refluxkrankheit, Behandlung von Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, zur Eradikation von *Helicobacter pylori*, zur Prävention der durch NSAR induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. Problematisch ist deren Einsatz allerdings außerhalb der Zulassung und über längere Zeit. Problemfelder wie *Clostridium difficile* Infektionen, Störungen der Darmflora und Mikronährstoffaufnahme sind schon länger bekannt (1).

Die Analyse der Abrechnungsdaten der österreichischen Krankenversicherungsträger brachte eine zusätzliche Erkenntnis, die im Fachmagazin „Nature Communications“ publiziert wurde (2): Die Einnahme von Magensäureblockern erhöht das Risiko für die nachfolgende Verschreibung von Medikamenten, die bei allergischen Symptomen eingesetzt werden, und Allergen-Immuntherapien auf das zwei- bis dreifache. Der Effekt war bei Frauen deutlich ausgeprägter und steigt durch kumulative Wirkung im Laufe des Lebens an. Das relative Risiko ist bei älteren Menschen ab 60 Jahren sogar verfünffacht.

Begründet wird diese Nebenwirkung einerseits durch die von den PPI geblockte Magensäureproduktion. Dadurch wird die „Säureschranke“ aufgehoben und auch pH-abhängige Enzyme gestört, die eine anschließende Verdauung von Nahrungsmitteln durch die Bauchspeicheldrüse regulieren. Allergene dringen dadurch unzureichend verarbeitet in den Darm vor. Eine damit verbundene vermehrte Bildung allergenspezifischer IgE Antikörper wurde in Tiermodellen und Anwendungsbeobachtungen an Menschen

festgestellt. PPIs haben andererseits direkten Einfluss auf natürliche Immunzellen und zwingen diese zu einer allergischen Antwort. Das kann sowohl respiratorische als auch Nahrungsmittel-Allergien auslösen oder allergische Symptome bei Menschen, die bereits unter Allergien leiden, verstärken. Auch direkte allergiefördernde Effekte durch Adjuvanzien (z.B.: Aluminium in Sucralfaten) und indirekte proallergene Immunmodulation durch Veränderungen des intestinalen Mikrobioms (Darmflora) werden angenommen. Der klare Zusammenhang zwischen Magensäurehemmern und Antiallergika konnte für andere häufig verschriebene Medikamentengruppen (Antihypertensiva, Statine) nicht nachgewiesen werden.

Die Empfehlung ist daher, Magensäureblocker, vor allem PPI, nur kurzzeitig entsprechend der zugelassenen Indikationen einzunehmen. Der freie Ladenverkauf ist als kritisch einzustufen. (1)

Quellen

- 1 Jaynes M, Kumar AB: The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Nov 19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463334/> (Zugang am 6.9.2019)
- 2 Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Schöll I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E: Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun.* 2019 Jul 30;10(1):3298 <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10914-6> (Zugang am 6.9.2019)

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Erika Jensen-Jarolim
Head Abt. Comparative Medizin
Interuniversitäres Messerli Forschungsinstitut
Veterinärmedizinische Univ. Wien
Medizinische Universität Wien und Universität Wien

Dr. Galateja Jordakieva
 Institut für Arbeitsmedizin
 Universitätsklinik für Innere Medizin II
 Medizinische Universität Wien

Ao. Univ.- Prof. Dr. Michael Kundi
 Zentrum für Public Health
 Institut für Umwelthygiene
 Medizinische Universität Wien

Dipl.-Ing. Berthold Reichardt
 Behandlungsökonomie
 Burgenländische Gebietskrankenkasse

Klinischer Nutzen onkologischer Arzneimittel nach europäischer Zulassung

Als Goldstandard für die Bewertung des klinischen Nutzens von onkologischen Therapien gelten eine relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Lebensqualität und/oder von Toxizitäten. Aufgrund der Einführung beschleunigter Zulassungsverfahren von Arzneimitteln durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) werden Medikamente jedoch nicht nur immer rascher, sondern auch oftmals lediglich auf Grundlage von primären Surrogat-Endpunkten zugelassen und in der Folge eingesetzt [1-4]. Diese erhöhen die Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles von Arzneimitteln. [5]. Der unsichere Nutzen zum Zeitpunkt der Zulassung von onkologischen Therapien konnte auch in einer Querschnittsanalyse des Ludwig Boltzmann Institutes für Health Technology Assessments (LBI-HTA) gezeigt werden [6]. Diese untersuchte 134 Onkologika, welche in den Jahren 2009 bis 2016 von der EMA zugelassen wurden. In 40% der Zulassungsstudien konnten keine Informationen zum Studienendpunkt „medianes Gesamtüberleben“ identifiziert werden. 39% der onkologischen Therapien wiesen eine Lebens-

verlängerung von 0-3 Monaten auf. Fünf Prozent „verkürzten“ das mediane Gesamtüberleben und in nur 16% der Fälle lag eine Lebensverlängerung von über drei Monaten vor.

Obwohl einige Onkologika unter Auflagen zugelassen werden, welche weitere Daten zu Sicherheit und/oder Wirksamkeit fordern, werden diese oft nicht erfüllt [1]. Daher war Ziel einer Folgestudie des LBI-HTA die Evidenz nach EMA-Zulassung, vor allem für jene Medikamente mit unsicheren Nutzen-Risiko-Profilen, zu ermitteln [3]. Folglich wurden 102 Onkologika untersucht, welche auf Grundlage von Surrogat-Endpunkten ohne verfügbare Resultate zum Gesamtüberleben zwischen 2009-2015 durch die EMA zugelassen wurden. Hierbei zeigte sich, dass nach einer Monitoring-Periode von mindestens drei Jahren nach Marktzulassung vierzehn Studienupdates verfügbar waren. Dennoch war mindestens drei Jahre nach EMA-Zulassungen für etwa 28% der analysierten Therapien (n=29/102) immer noch kein Wissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens verfügbar.

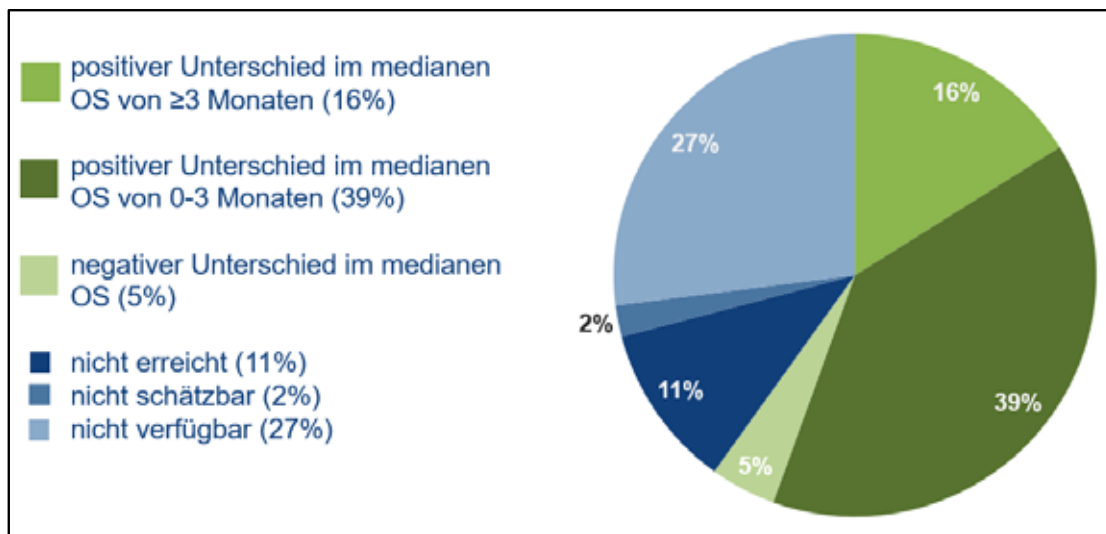


Abbildung 1: Unterschied im medianen Gesamtüberleben (OS) bei 134 Onkologika, zugelassen zwischen Jänner 2009 und April 2016.

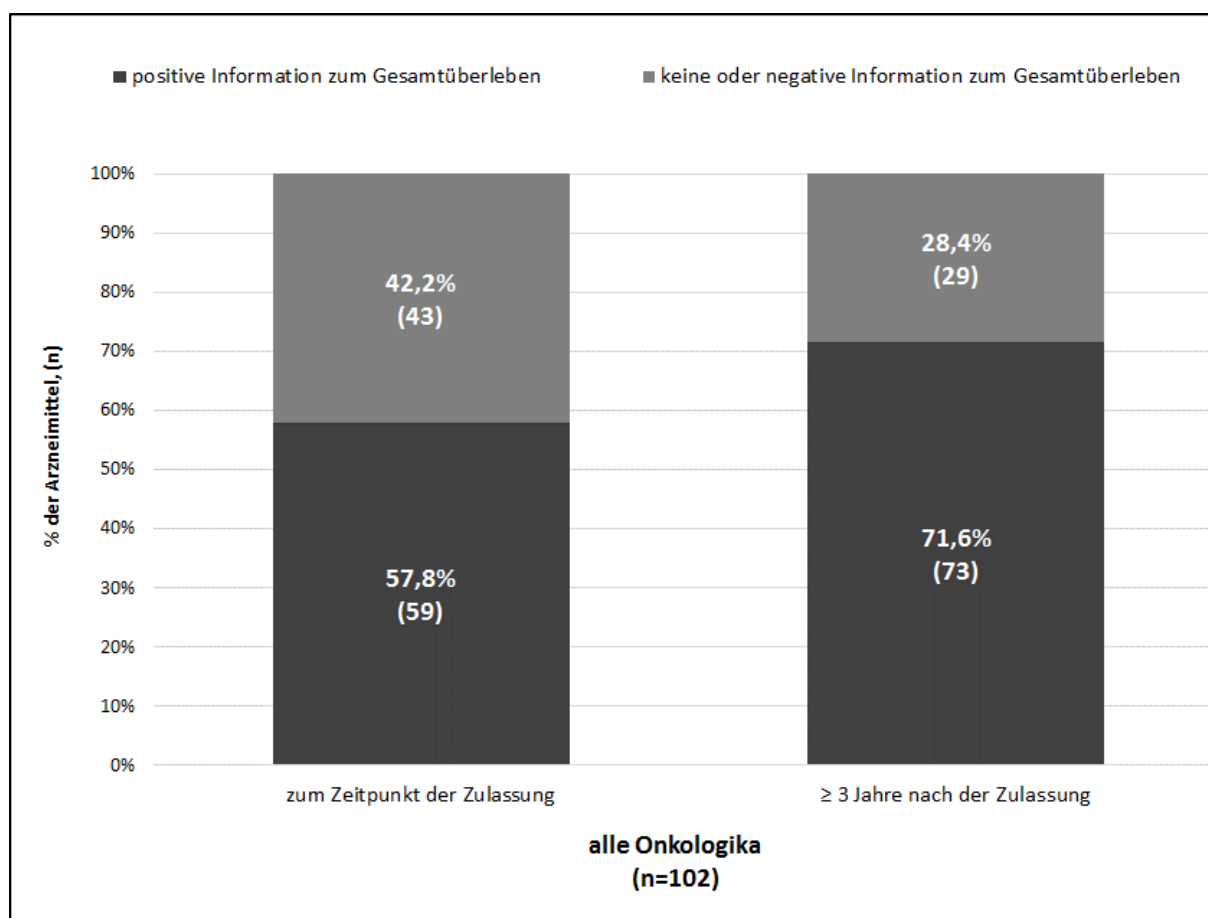


Abbildung 2: Verfügbare Evidenz hinsichtlich des Studienendpunktes Gesamtüberleben (OS) zum Zeitpunkt der Zulassung und mindestens drei Jahre nach Marktzulassung (n=102)

Um eine gerechte Verteilung von limitierten Gesundheitsressourcen zu gewährleisten, muss der klinische Nutzen hinsichtlich relevanter Endpunkte entweder auf nationaler oder supra-nationaler Ebene regelmäßig und transparent untersucht werden.

Referenzen

- [1] Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *European journal of internal medicine*. 2015;26(8):572-84.
- [2] Vella Bonanno P, Ermisch M, Godman B, Martin AP, Van Den Bergh J, Bezmelnitsyna L, et al. Adaptive Pathways: Possible Next Steps for Payers in Preparation for Their Potential Implementation. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:497.
- [3] Grössmann N, Robausch M, Rosian K, Wild C, Simon J. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. *European Journal of Cancer*. 2019;110:1-7.
- [4] Grössmann N, Del Paggio JC, Wolf S, Sullivan R, Booth CM, Rosian K, et al. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours-a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *European Journal of Cancer*. 2017;82:66-71.
- [5] Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA internal medicine*. 2015;175(12):1992-4.
- [6] Grössmann N, Wild C. Between January 2009 and April 2016, 134 novel anticancer therapies were approved: what is the level of knowledge concerning the clinical benefit at the time of approval? *ESMO Open*. 2016;1(6):esmoopen-2016-000125.

Interessenkonflikt

Sowohl Frau Nicole Grössmann, MSc als auch Herr Mag. (FH) Martin Robausch, MPH erklären, dass bei ihnen kein Interessenkonflikt vorliegt.

Nicole Grössmann, MSc
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology
Assessment Wien,
Department of Health Economics, Center for
Public Health, Medizinische Universität Wien

Mag. (FH) Martin Robausch, MPH
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology
Assessment Wien,
Niederösterreichische Gebietskrankenkasse

Versorgungsepidemiologie Somatotropin

Im Jahr 2018 erhielten 1.444 Personen eines der verfügbaren Somatotropin-Präparate Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropinaq, Omnitrope, Saizen oder Zomacton. Ein wesentlicher Faktor in der Versorgung ist die große Streubreite in folgenden Parametern:

Geschlechterverteilung

Bundesweit sind 38 % der Somatotropin Patienten weiblich, die Streubreite nach Wohnortbundesland variiert von 32 % in Wien bis 56 % in Vorarlberg.

Altersverteilung

Natürlich liegt der Schwerpunkt der Therapie bei Kindern und Jugendlichen, der Anteil an Erwachsenen bzw. an über 65-Jährigen variiert regional deutlich.

Präparatewahl

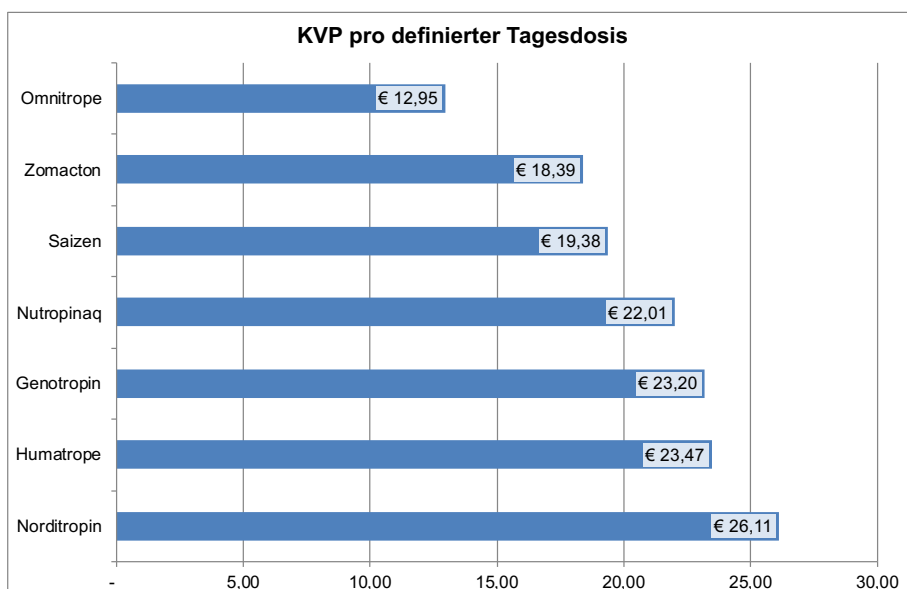
Eine hohe Variabilität besteht auch in der Präparatewahl.

Präparat	Präparatewahl
Genotropin	21 %
Humatrope	7 %
Norditropin	36 %
Nutropinaq	8 %
Omnitrope	11 %
Saizen	14 %
Zomacton	3 %

Preisvergleich

Der Preisvergleich auf Basis der von der WHO festgelegten definierten Tagesdosen zeigt, dass das Biosimilar Omnitrope einen Preisvorteil von bis zu 50 % hat. Somatotropin ist mit einem bundesweiten Aufwand von ca. 10,5 Mio. EUR pro Jahr verbunden.

Altersgruppe	0 – 19 Jahre	20 – 64 Jahre	ab 65 Jahren
Patientenanteil der Altersgruppe, Streubreite nach Wohnortbundesland	74% 64 % – 89 %	21 % 0 % – 31 %	5 % 1 % – 11%

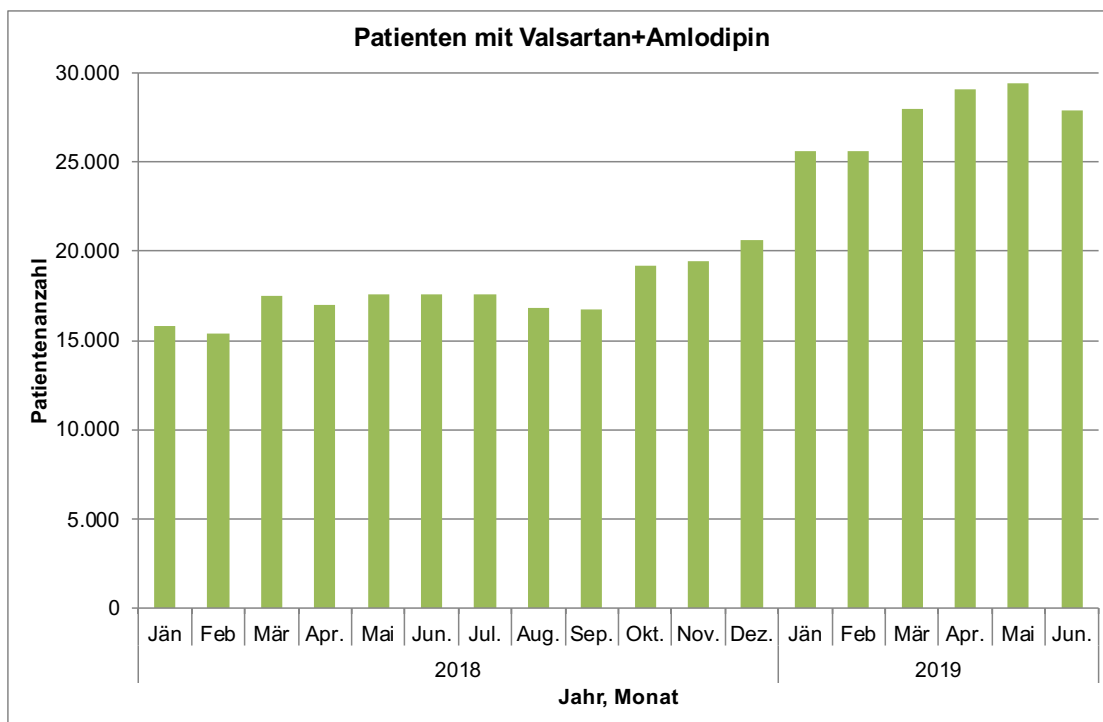


Datenquelle für alle angeführten Zahlen und Fakten: maschinelle Heilmittelabrechnung bzw. das SV-interne Softwaretool BIG und eigene Berechnungen für alle SV-Träger.

Fixkombination Valsartan+Amlodipin

Ca. 40.000 Patienten haben im Jahr 2018 Exforge, eine Fixkombination von Valsartan und Amlodipin erhalten. Die Zeitreihe der Patientenzahlen zeigt einen Anstieg der Patientenzahlen von ca. 17.000 pro Monat bis zum 4. Quartal 2018 auf ca. 28.000 im Juni 2019.

Alle Generika sind mit unterschiedlichen Wirkstärken im Grünen Bereich ohne weitere Einschränkung verschreibbar, während für Exforge unverändert die IND als Zweitlinientherapie gilt, „wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden“.



Im Ökotool des HVB wurden bislang als vergleichbare deutlich kostengünstigere Alternativen Candesartan/Amlodipin „Sandoz“ und CandAm angeführt, die pro Packung um ca. 70 % bzw. 20 EUR pro Packung weniger kosten. Ab 1. 10. 2019 sind auch kostengünstigere substanzidentische Generika verfügbar:

- Amlodipin/Valsartan 1a
- Amlodipin/Valsartan Krka
- Amlodipin/Valsartan Sandoz
- Amlodipin/Valsartan Stada

Im Sinne der Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln (RÖV) sind bei allen Neueinstellungen und gegebenenfalls Umstellungen die kostengünstigeren Nachfolgepräparate zu bevorzugen.

