

Medizinkongress der BARMER GEK und des Zentrums für Sozialpolitik der Universität Bremen
am 24. Juni 2014

**Multiple Sklerose – Eine Krankheit mit vielen Gesichtern:
Was kann verbessert werden? - Hinweise aus der
Versorgungsforschung**

Prof. Dr. Gerd Glaeske
Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)

Kein Interessenskonflikt im Sinne der Uniform Requirements for Manuscripts submitted
to Biomedical Journals der ICMJE

Versorgungsforschung – eine Definition

Die am häufigsten verwendete Definition (Pfaff, 2003):

„...ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und –prozessen unter Alltagsbedingungen („real-life“) evaluiert.“

Die Leistungen für PatientInnen sollen nach dem SGB V dem allgemein anerkannten Kenntnisstand in der Medizin entsprechen und den therapeutischen Fortschritt berücksichtigen (Evidenz, Wirksamkeit, Qualität, Effizienz)

2

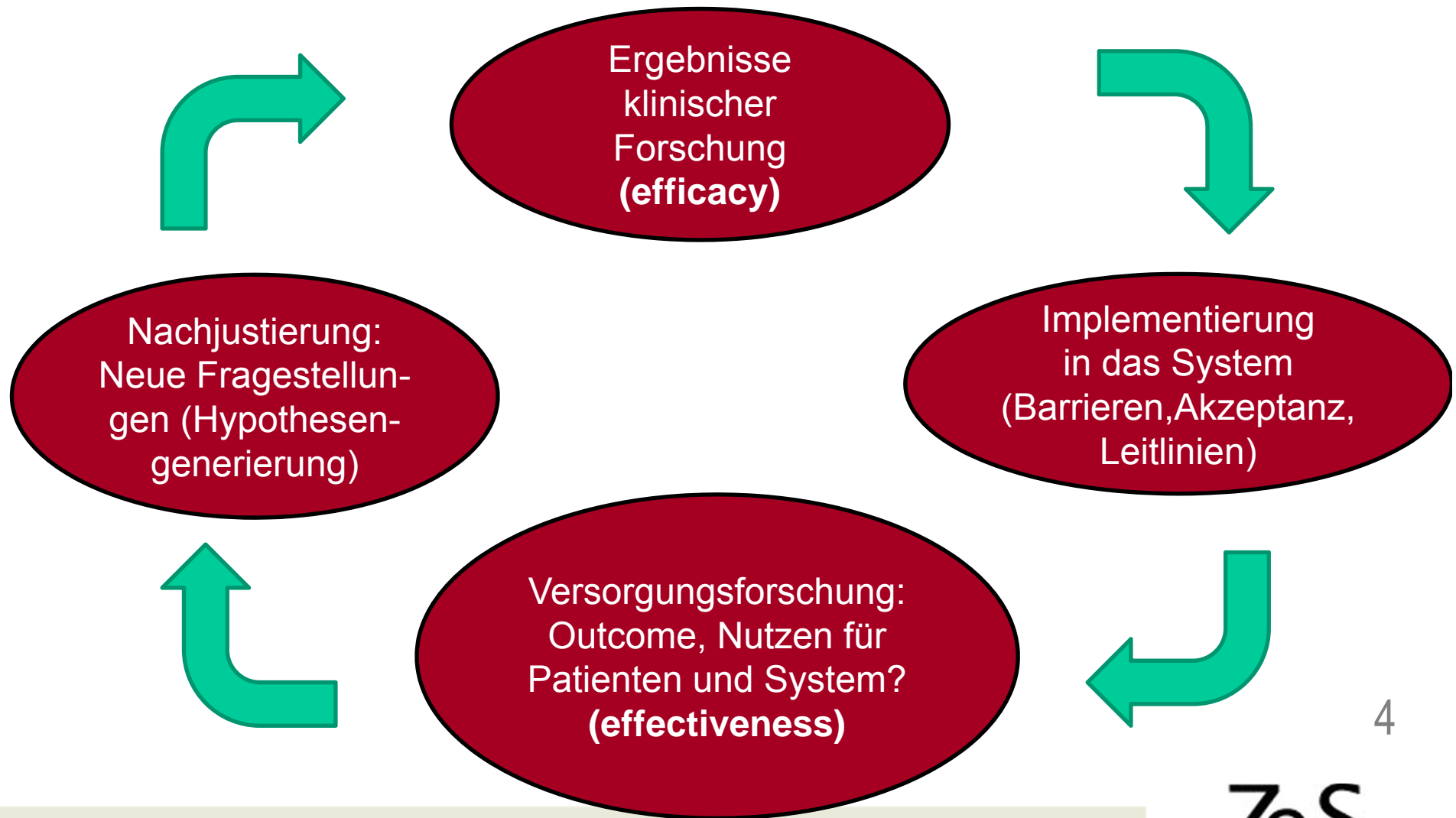
Perspektiven für die Versorgungsforschung (VF)

- VF ergänzt die klinisch-evaluative Forschung, sie sollte daher Eingang finden in eine überfällige patientenorientierte Nutzenbewertung
- **Patientenorientierter Nutzen:** Verringerung der Mortalitäts- und Morbiditätslast sowie unerwünschter Begleiterscheinungen, Verbesserung der Lebensqualität
- Forschung mit dem Charakter einer „**Gegenöffentlichkeit**“ zu Gunsten der PatientInnen – unabhängig von ökonomischen Interessen und evidenzbasiert
- VF als eine „**aufdeckende**“ Forschung: Wo funktioniert die Versorgung gut, wo gibt es Unter-, Über- und Fehlversorgung, wo Strukturmängel?

Glaeske G, Schicktanz C (2014): BARMER GEK Arzneimittelreport 2013. Asgard: Siegburg, 9-22 (Perspektiven der Versorgungsforschung).



Health-Care-Research-Cycle – zwei Seiten der gleichen „Forschungs-Medaille“



4

Was wissen wir über MS?

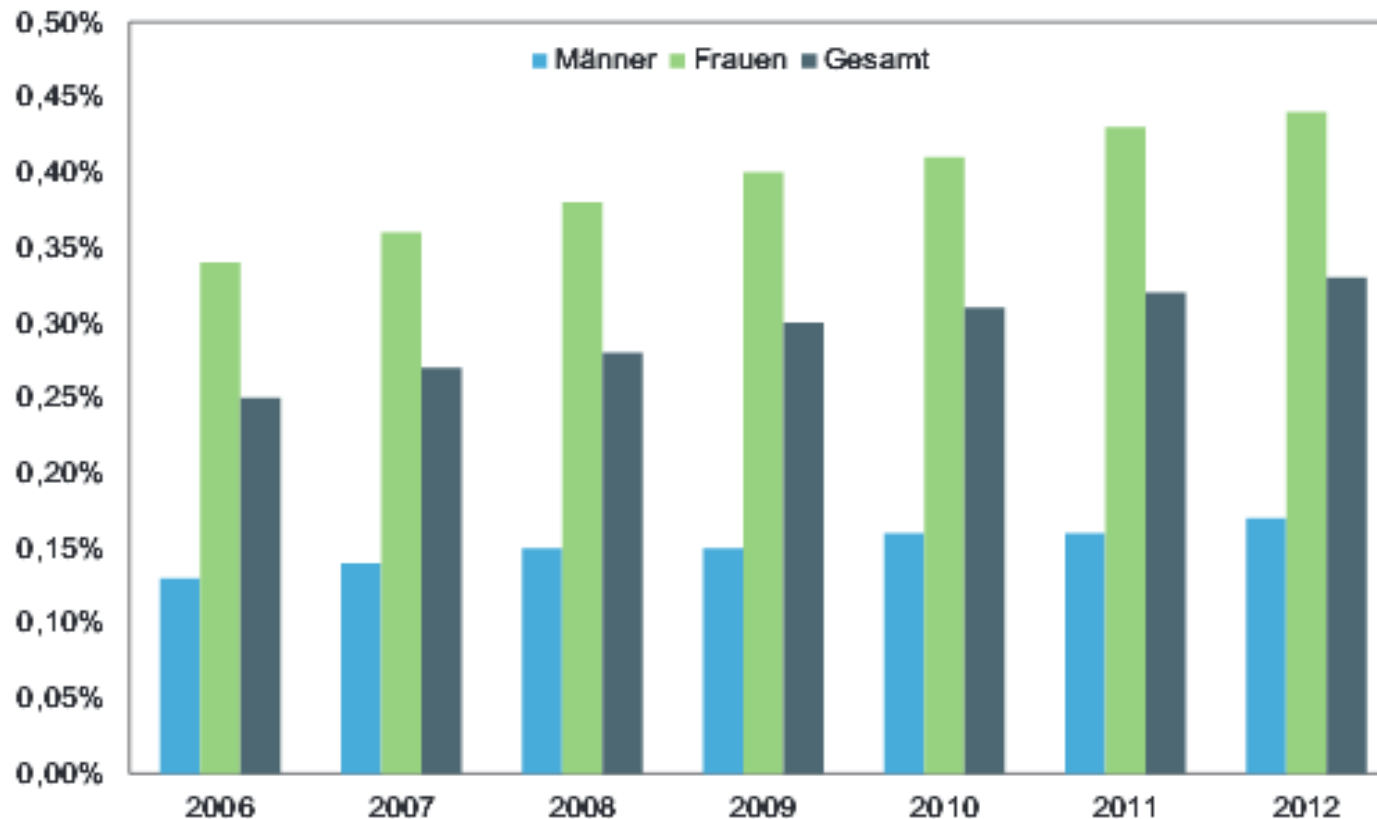
- Die Anzahl der PatientInnen steigt in den letzten Jahren an, von ca. 100-140.000 auf rund 200-230.000 (Prävalenz früher 0,18%, nun 0,28%)
- Frauen sind gegenüber Männern häufiger betroffen, 0,44% gegenüber 0,17% (2/3 Frauen), erste Krankheitszeichen bei 70% im Alter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr
- Das Interesse der pharmazeutischen Hersteller an der Forschung und Vermarktung von MS-Arzneimitteln wächst erkennbar – die Therapie wird deutlich teurer!
- Oral applizierbare Wirkstoffe zur MS-Langzeitbehandlung werden häufiger angeboten – früher nur Azathioprin, nun auch Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat



5

Glaeske G, Schicktanz C (2014): BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. Asgard: Siegburg, 9-22 (Perspektiven der Versorgungsforschung).

Veränderung der MS-Prävalenz (ambulante Diagnosedaten BARMER GEK, 2006 bis 2012)

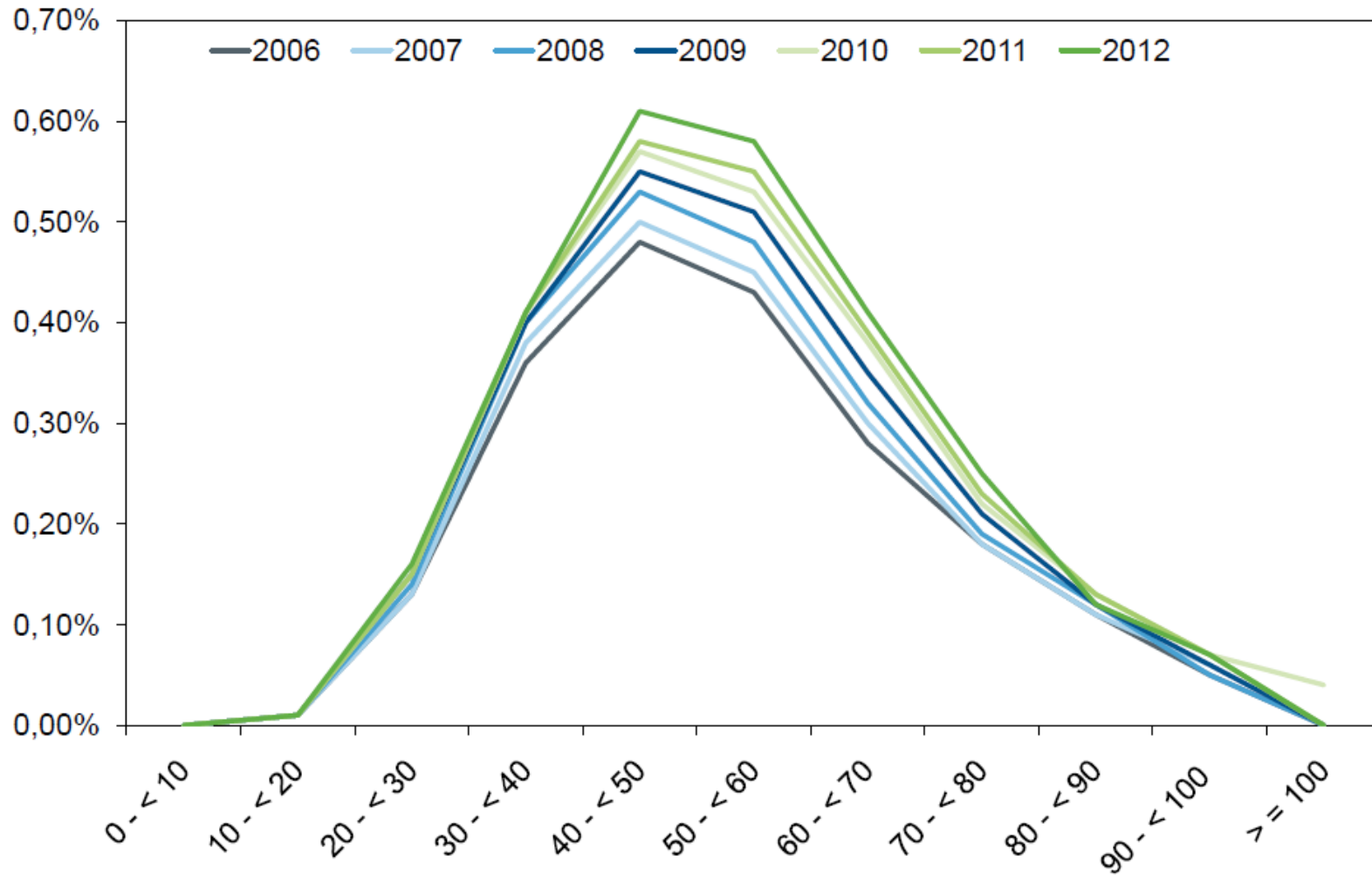


Quelle: BARMER GEK Arzneimittelreport 2014

Zunahme der Diagnosecodierungen,
eine von mehreren mögliche Ursachen: veränderte
McDonalds-Kriterien (erleichterte Diagnostik): Ein
Schub + MRT-Befund (Ausschluss von Differential-
Diagnose

6

Anteil Versicherte mit MS-Diagnose nach Altersgruppen in Prozent (2006 bis 2012; 0,18/0,28%)



7

Zugelassene Arzneimittel für die Langzeitbehandlung der schubförmig-remittierenden MS (6 seit 2010: Mehr Produkte, deutlich höhere Kosten)

Wirkstoff (Handelsname)	im Markt seit*	Industrieumsatz in Deutschland (2013)** in €	Therapiekosten/Jahr*** in €	Zulassung: Wann ist ein Einsatz möglich?
Alemtuzumab (Lemtrada®)	10/2013	0,2 Mio.	46 Tsd.	von Beginn an (aktive MS)
Azathioprin (Imurek® u.a. ****)	07/1967	3 Mio.	<1 Tsd.	IFN β nicht geeignet oder stabiler Verlauf unter Aza.
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	02/2014	–	27 Tsd.	von Beginn an
Fingolimod (Gilenya®)	04/2011	172 Mio.	22 Tsd.	IFN β nicht erfolgreich oder rasch fortschreitende MS
Glatirameracetat (Copaxone®)	11/2001	277 Mio.	18 Tsd.	von Beginn an
Interferon β-1a (Rebif® und Avonex®)	05/1997	555 Mio.	20 Tsd.	von Beginn an
Interferon β-1b (Betaferon® und Extavia®)	01/1996	186 Mio.	16 Tsd.	von Beginn an
Natalizumab (Tysabri®)	08/2006	92 Mio.	30 Tsd.	hochaktive MS trotz IFN β o. rasch fortschreitende MS
Teriflunomid (Aubagio®)	10/2013	8 Mio.	23 Tsd.	von Beginn an

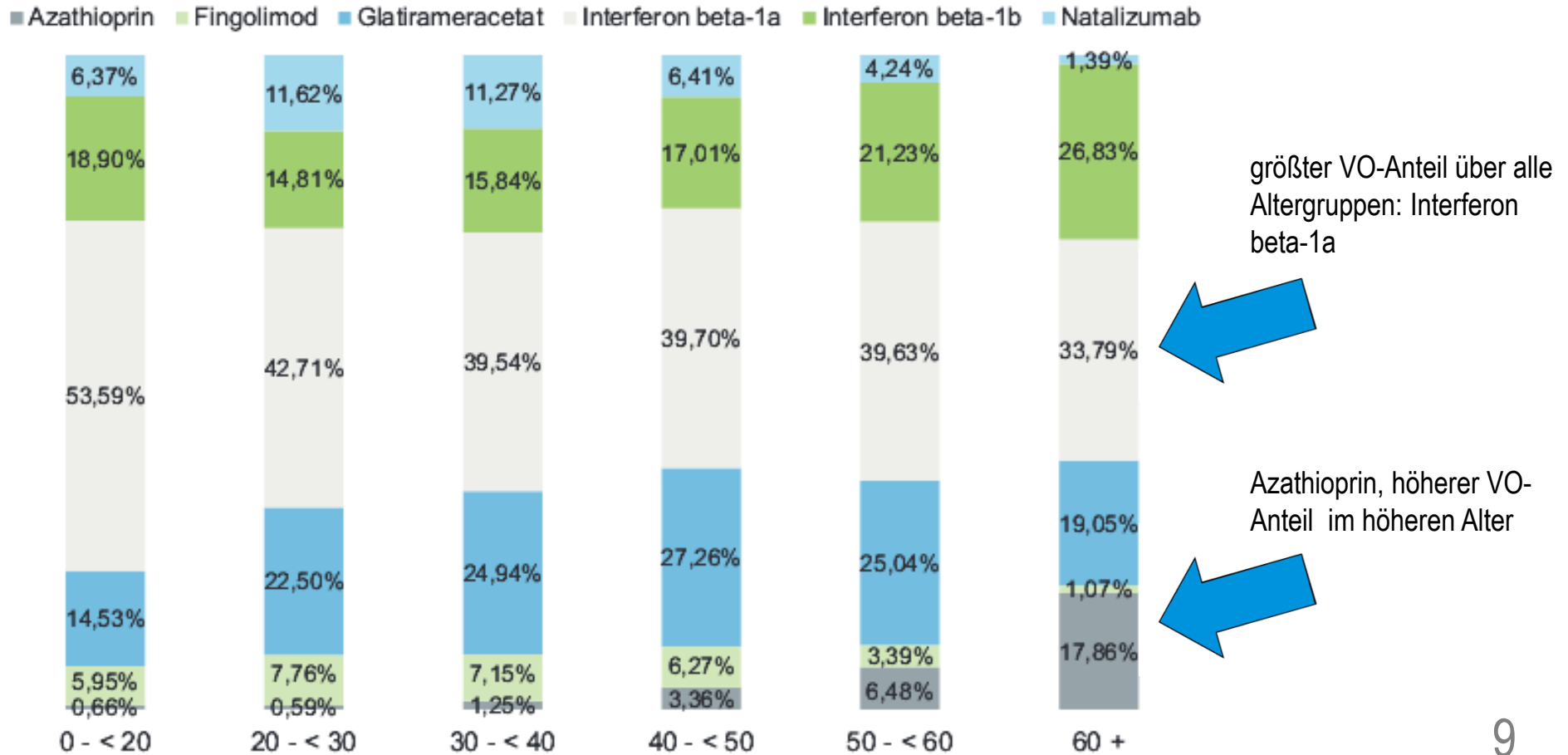
* bezogen auf das Erstanbieter-Präparat

** Daten nach IMS (bei mehreren Präparaten aufsummiert)

*** berechnet auf Basis der Apothekenverkaufspreise abzüglich Apotheken- und Herstellerpflichtrabatte; berechnet mit den günstigsten Präparaten, bezogen auf einen 1-Jahres-Zeitraum; nur Erhaltungsdosen (bei Alemtuzumab erstes Behandlungsjahr)

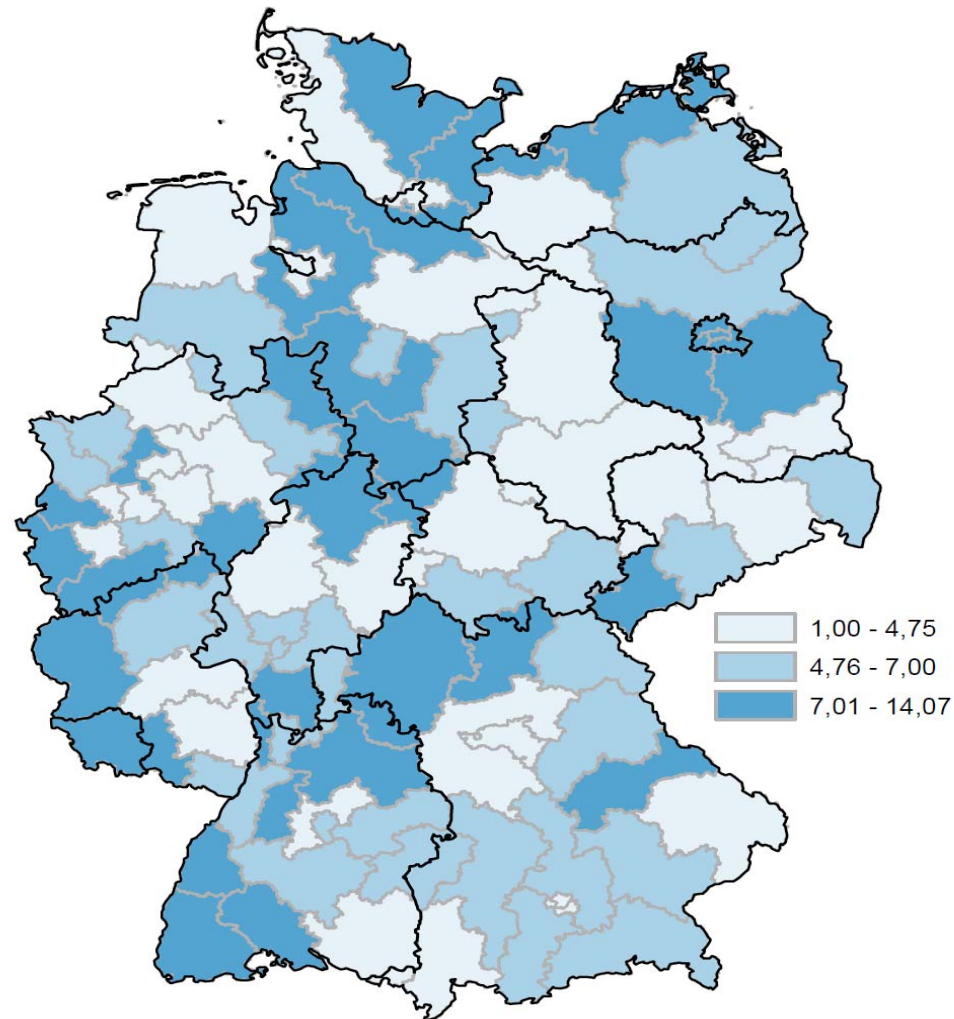
**** nicht alle Azathioprin-Generika sind für die MS-Behandlung zugelassen (nur der Umsatz der Präparate mit Zulassung wurde betrachtet); IFN β= Beta-Interferone

Verordnungsanteile von Immunmodulatoren bei Versicherten mit MS nach Altersgruppen (2012)



Quelle: BARMER GEK Arzneimittelreport 2014

Verordnungsanteile neuer oraler MS-Wirkstoffe (Fingolimod, Teriflunomid) in Bezug auf alle MS-Langzeittherapeutika in Prozent nach Postleitregionen (2013)



10

Umsatzstärkste Arzneimittel in Deutschland 2013

	Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2013 in Mio. €	[+ / -] gegenüber 2012 in %
Biologikum	1	Humira® (Adalimumab)	Rheuma u.a.	606,6	+21,0
Biologikum	2	Enbrel® (Etanercept)	Rheuma u.a.	346,2	+0,2
	3	Xarelto® (Rivaroxaban)	Prophylaxe v. venösen Thromboembolien (VTE)	273,9	+195,7
	4	Lyrica® (Pregabalin)	Epilepsie/Neuropathie	256,0	+10,5
	5	Glivec® (Imatinib)	Leukämie u.a.	255,9	+4,6
Biologikum	6	Rebif® (Interferon β-1a)	MS ←	251,0	+9,0
	7	Spiriva® (Tiotropium)	COPD	247,6	-1,7
	8	Zytiga® (Abirateron)	Prostatakrebs	243,1	+94,6
	9	Copaxone® (Glatiramer)	MS ←	223,8	+35,0
Biologikum	10	Lucentis® (Ranibizumab)	Netzhauterkrankungen	217,2	-6,9
Biologikum	11	Avonex® (Interferon β-1a)	MS ←	206,5	+7,5
Biologikum	12	Lantus® (Analog-Insulin)	Diabetes	178,5	+13,6
	13	Gilenya® (Fingolimod)	MS ←	171,2	+78,7
Kombi	14	Symbicort® (β-2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	167,6	+1,2
Kombi	15	Truvada® (Emtricitabin + Tenofovir)	HIV/AIDS	157,0	-3,7
Biologikum	16	Remicade® (Infliximab)	Rheuma u.a.	148,0	+17,4
Kombi	17	Viani® (β-2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	147,5	+7,2
	18	Revlimid® (Lenalidomid)	Myelom	146,3	+12,3
	19	Clexane® (Enoxaparin)	Thromboembolien	134,1	+6,5
	20	Targin® (Oxycodon + Naloxon)	Starke Schmerzen	132,4	+4,7

Einkaufsstatistiken (DPM)



In der Top 20:

u.a.

- 7 Biologika
- 3 Kombis
- 4 MS-Präparate (2 davon Biologika)

11

MS-Immunmodulatoren nach Markteinführung

Wirkstoff (Handelsname)	im Markt seit*	Umsatz in Deutschland (2013)**	Therapie-kosten/Jahr***	Zulassung: Wann ist ein Einsatz möglich?
Azathioprin (Imurek® u.a. ****)	07/1967	3 Mio. €	<1 Tsd.€	IFN β nicht geeignet oder stabiler Verlauf unter Aza.
Interferon β-1b (Betaferon® und Extavia®)	01/1996	186 Mio. €	16 Tsd.€	von Beginn an
Interferon β-1a (Rebif® und Avonex®)	05/1997	555 Mio. €	20 Tsd.€	von Beginn an
Glatirameracetat (Copaxone®)	11/2001	277 Mio. €	18 Tsd.€	von Beginn an
Natalizumab (Tysabri®)	08/2006	92 Mio. €	30 Tsd.€	hochaktive MS trotz IFN β o. rasch fortschreitende MS
Fingolimod (Gilenya®)	04/2011	172 Mio. €	22 Tsd.€	IFN β nicht erfolgreich oder rasch fortschreitende MS
Alemtuzumab (Lemtrada®)	10/2013	0,2 Mio. €	46 Tsd.€	von Beginn an (aktive MS)
Teriflunomid (Aubagio®)	10/2013	8 Mio. €	23 Tsd.€	von Beginn an
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	03/2014	-	27 Tsd.€	von Beginn an

*) bezogen auf Erstanbieter-Präparat; **) Daten nach IMS (bei mehreren Präparaten aufsummiert); ***) berechnet auf Basis der Apothekenverkaufspreise abzüglich Apotheken- und Herstellerpflichtrabatte; berechnet mit den günstigsten Präparaten, bezogen auf einen 1-Jahres-Zeitraum; nur Erhaltungsdosen (bei Alemtuzumab erstes Behandlungsjahr); ****) Nicht alle Azathioprin-Generika sind für die MS-Behandlung zugelassen (nur der Umsatz der Präparate mit Zulassung wurde betrachtet); IFN β =Beta-Interferone

bei neuen MS-Wirkstoffen in der Regel noch höhere Jahrestherapiekosten als bei Beta-Interferonen



12

Fingolimod (Gilenya®) (Industrieumsatz 171 Mio. € + 78,7%)



- erste „Kapsel gegen MS“ (mittlerweile weitere orale MS-Arzneimittel auf dem Markt)
- aufgrund seines Risikoprofils nur für bestimmte Patientengruppen zugelassen (hochaktive schubförmige MS, bei denen Beta-Interferone nicht erfolgreich waren oder rasch fortschreitende MS-Formen)
- nur bei rasch fortschreitender MS Hinweise auf bessere Verträglichkeit gegenüber Beta-Interferonen (weniger grippeähnliche Nebenwirkungen)
- Jahrestherapiekosten: ca. 22.000 € (etwas teurer als Interferon-Therapie)

4 Rote-Hand-Briefe nach Markteinführung:

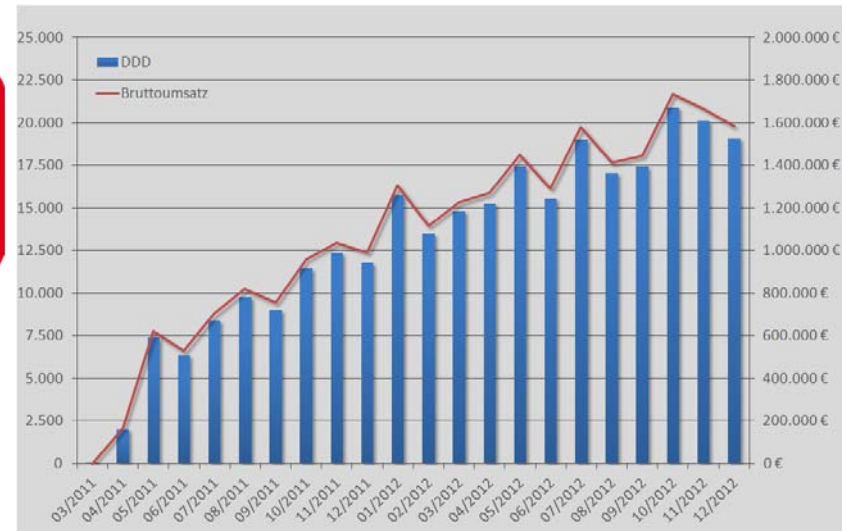
Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose
26.01.2012

Aktualisierung der kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose
26.04.2012

Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilenya (Fingolimod) wiederholt werden sollte
07.01.2013

Hämophagozytisches Syndrom (HPS) bei Patienten unter Fingolimod-Therapie (Gilenya)

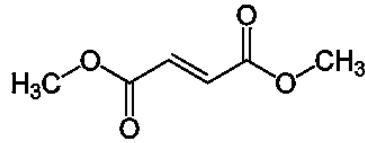
15.11.2013



Inn.Report 2014 TK

ZeS
Zentrum für Sozialpolitik

Aktivitäten und Strategien von Pharmafirmen: Beispiel Tecfidera (I)



- 03/2014: Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat (BG-12) kommt für MS-Therapie auf den Markt

....und was passierte davor?

- 1950er Jahre: Wirkung von Fumarsäurederivaten wie Dimethylfumarat wird entdeckt (Schweckendieck, 1959)
- 1994 Zulassung des Fertigarzneimittels Fumaderm® für Psoriasis (einer der WS ist BG-12)
- 2003: BG-12-Monopräparat-Zulassung (Panaclar®) wird vorbereitet (Antrag beim BfArM für Psoriasis-Therapie)
- 06/2006: Hersteller Fumapharm wird von Biogen Idec übernommen

....danach dann Weiterentwicklung zum MS-Mittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FUMADERM® initial
FUMADERM®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Die in FUMADERM initial und FUMADERM enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteile sind Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält:

	FUMADERM initial	FUMADERM
Dimethylfumarat	30 mg	120 mg
Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz	67 mg	87 mg
Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz	5 mg	5 mg
Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz	3 mg	3 mg

Aktivitäten und Strategien von Pharmafirmen: Beispiel Tecfidera (II)

- 2006: Panaclar® Zulassungsantrag wird zurückgezogen („klinischer Entwicklungsplan optimiert werden“, damit europaweite Zulassung erfolgen kann)
- Bis heute jedoch keine Markteinführung dieses Psoriasis-Mittels
- 2008: Kappos et al. publizieren Phase IIb-Studie zu BG-12 bei MS (Studie lief von 11/2004-05/2006) (2006 veröffentlichte Schimrigk et al. auch Fallserie (n=10) zu schubreduzierender Wirkung bei MS)
- **Zulassung bei MS wird forciert**
- 11/2013: Hersteller erreicht Unterlagenschutz für Dimethylfumarat bei der EMA (Verfahren führte zu Verzögerung der Markteinführung)



Panaclar kommt später Medikamente

Bei der Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Dresden stellte Professor Ulrich Mrowietz im Mai 2005 das Präparat Panaclar vor. Es wurde von ihm als "deutlich verträglicher" bezeichnet als das bisherige **Fumaderm**. Psoriatiker, die auf ein magenfreundliches Fumarat gehofft haben, werden nun enttäuscht: Der Hersteller Biogen Idec wird das Medikament erst dann auf den Markt bringen, wenn es europaweit verkauft werden kann.

Das wird nicht mehr 2006 der Fall sein. den Markt. Dafür hat Anja Kamps vom Hersteller Biogen Idec Erklärungen: "In einer gemeinsamen Entscheidung von Biogen Idec und Fumapharm wurde der Zulassungsantrag für die Indikation Psoriasis bei der deutschen Zulassungsbehörde - dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - zurückgezogen, um den klinischen Entwicklungsplan zu optimieren und Panaclar so allen Patienten in Europa zugänglich zu machen. Es werden daher weitere Studien benötigt, um den Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde EMA zu genügen."

Anja Kamps: "Ja, wir waren sehr optimistisch hinsichtlich einer rein deutschen Zulassung. Aber das Zulassungsverfahren für Panaclar ist nicht vergleichbar mit dem damaligen Zulassungsverfahren für **Fumaderm**."

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hätte laut Kamps Kamps nach Abarbeitung der sogenannten Mängelliste die Zulassung wahrscheinlich erteilt, doch zugunsten einer europaweiten Zulassung hat man den Zulassungsantrag in Deutschland zurückgezogen.

Die Zulassung wurde noch durch Fumapharm initiiert. Mit der Übernahme der Fumapharm AG durch Biogen Idec wird die mit Fumapharm eingegangene Entwicklungskooperation jetzt in voller Verantwortung von Biogen Idec weitergeführt.

Ein Preis für das neue Medikament ist noch nicht genannt worden.

Quelle:
<http://www.psoriasis-netz.de/medikamente/fumaersaeure/panaclar-kommt-spaeter.html>
(Meldung von 2007)

Aktivitäten und Strategien von Pharmafirmen: Beispiel Tecfidera (III)

- 03/2014: Statt früherer Markteinführung von Panaclar® kommt nun Tecfidera® auf den Markt
- Erhaltungsdosis 2x240 mg (Initial 2x120 mg)
- **Preis** bezogen auf gleiche WS-Menge **sechsfach höher** als beim Psoriasis-Arzneimittel Fumaderm®:
 - 1 Therapietag mit Tecfidera® kostet **77,56 €** (mit N2, 56 Kapseln zu 240 mg, 28 Tage Reichweite, Präparatepreis: 2.171,65 €, Stand: 06/2014)
 - 1 Therapietag mit Fumaderm® bei gleicher DMF-Dosierung von 4x120 mg kostet **12,78 €** (mit N2, 100 St. zu 120 mg, 25 Tage Reichweite, Präparatepreis: 319,47 €, Stand: 06/2014)

ZEIT ONLINE | GESUNDHEIT

START POLITIK WIRTSCHAFT GESELLSCHAFT KULTUR WISSEN DIGITAL STUDIUM KARRIERE

Start > DIE ZEIT Archiv > Jahrgang: 2013 > Ausgabe: 33 > Medikament Tecfidera: Goldene Formel

MEDIKAMENT TECFIDERA

Goldene Formel

Als Mittel gegen Multiple Sklerose wird ein altbekannter Wirkstoff entdeckt – und kostet nun das Zwanzigfache. Die Geschichte des Medikaments Tecfidera VON MATTHIAS DAUM UND EDDA GRABAR

DIE ZEIT N° 33/2013

16. August 2013 15:50 Uhr | 16 Kommentare |



Die Pharmafirma Biogen Idec hat ihren Sitz im US-amerikanischen Cambridge. | © Brian Snyder/Reuters

16

G-BA-Nutzenbewertung von Tecfidera – jetzt doch: ...gut für die Patientinnen und Patienten!



(Frühe) Nutzenbewertung
nach § 35a SGB V

arznei-telegramm® 2014; Jg. 45, Nr. 6

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dimethylfumarat
- **Handelsname:** Tecfidera®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen Idec GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2014

- 05/2014: Nun mit Verzögerung doch NBW-Verfahren (Begründung: „WS-Mischung aus Fumaderm® und WS in Tecfidera® sind nicht als derselbe WS anzusehen“; EMA stufte 11/2013 Dimethylfumarat in Tecfidera® als neuen WS ein)
- Am 20.6.2014 eine Meldung über Nierenversagen der AkdÄ bei MS-Anwendung
- Beschlussfassung zum Zusatznutzen wird Mitte Oktober 2014 erwartet

Jetzt doch – frühe Nutzenbewertung von Dimethylfumarat (▼TECFIDERA): Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das im Februar 2014 zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassene Dimethylfumarat (▼TECFIDERA) zunächst nicht für eine frühe Nutzenbewertung vorgesehen hatte, da „dieser Wirkstoff bereits vor dem 1. Januar 2011 seine erstmalige Zulassung erhalten hat und hierfür kein Unterlagenschutz mehr besteht“¹ (vgl. a-t 2014; 45: 28-9), hat sich „die Sachlage nach weiterer Diskussion mit dem pharmazeutischen Hersteller geändert“.² Die wirksamen Bestandteile in dem Psoriasismittel FUMADERM (Dimethylfumarat plus verschiedene Monoethylfumaratsalze) und in TECFIDERA (Dimethylfumarat) sind, so der G-BA jetzt, nicht als derselbe Wirkstoff anzusehen.² Dies trifft sicher zu. Ein neuer Wirkstoff ist Dimethylfumarat unseres Erachtens dennoch nicht. Die Konsequenz aus der Kehrtwende des G-BA, die frühe Nutzenbewertung des Wirkstoffs, ist aber zu begrüßen. Auf das Ergebnis darf man gespannt sein, –Red.

¹ G-BA: Schreiben vom 26. Febr. 2014

² G-BA: Schreiben vom 13. Mai 2014

Fragen zu UAW, zur vergleichenden Wirksamkeit und zur Langzeitverringern von Behinderungen sind noch nicht ausreichend beantwortet!

...ein weiteres Beispiel: Alemtuzumab (I)

- 2001: Alemtuzumab (MabCampath) für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL) eingeführt
- Wichtige Zweitlinientherapie bzw. bei besonders aggressiven Formen Erstlinientherapie (**ca. 4.000 Patienten weltweit**)
- Kosten: 21,07 € pro mg (1.897 € für 3 x 30mg Infusionskonzentrat)
- Dosierung: Zyklus über max. 12 Wo. (ca. 1.100mg)
- **09/2012: freiwillige Marktrücknahme, über GB weiter beziehbar!**
- **06/2012: Zulassung für MS bei EMA und FDA beantragt (ca. 2,5 Mio. Patienten weltweit)**
- Offizielle Begründung der Rücknahme: dass Anwendung bei MS ausschließlich innerhalb der laufenden klinischen Studien erfolgt und nicht off label
- 10/2013: Alemtuzumab (Lemtrada) in Deutschland eingeführt

Quellen:

AkdÄ (2012): Information und Stellungnahme der AkdÄ zur Marktrücknahme von MabCampath® (Alemtuzumab). News 2012-168 vom 24.08.2012.

a-t (2012). 43(9): 73-4.

a-t (2013). 44(11): 98-100.

Windt R (2014): In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.): BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. Siegburg: Asgard, 107–126.



18

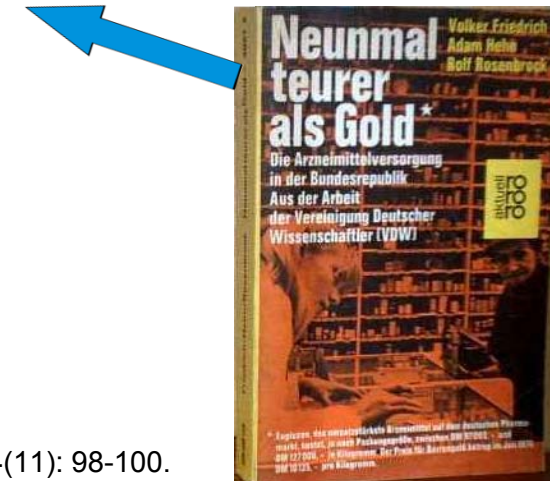
...Alemtuzumab (II)

- Kosten: 888 € pro mg (10.654 € für 1 x 12mg Infusionskonzentrat) (vorher 27,07 €)
- Dosierung: 1. Zyklus 5 d + 2. Zyklus 3d (96mg)
- Innovativer Ansatz: Nach 5 d Therapie, Pause von einem Jahr
- Aber: Das erschwert auch Monitoring und Steuerbarkeit
- 2 Phase-III-Studien, offenes Design, jeweils 2 Jahre gegen Interferon-beta-1a bei nicht vorbehandelten (CARE-MS-I) und vorbehandelten (CARE-MS-II) Patienten: In beiden Studien Schubrisiko gesenkt, Fortschreiten der Behinderungen nur bei vorbehandelten Patienten gemindert
- Aber: Dazu wurden Daten nach Randomisierung verwendet, wenn zu Baseline kein Unterschied mehr
- **Sicherheitsbedenken (u.a. Autoimmunerkrankungen und Infektionen) und Langzeitdaten fehlen**

Elektronisch veröffentlicht am 11. Oktober 2013

ea-t 10/2013

at* Alemtuzumab (▼LEMTRADA) gegen Multiple Sklerose 29.000-mal teurer als Gold:



Quellen:

a-t (2013). 44(11): 98-100.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2013):
Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting.
Alemtuzumab (BLA 103948\5139) Background Package. November 13, 2013

19

ZeS
Zentrum für Sozialpolitik

...Alemtuzumab (III)

■ (Noch) KEINE ZULASSUNG IN DEN USA



Conclusion

- Bias appears to play a prominent role in these trials
- Effectiveness on SAD has not been established
 - Inconsistent nominal results
 - Loss of nominal effect when accounting for baseline bias
- Bias may also affect the accuracy of relapse rate estimates



Conclusion

- These safety concerns **cannot be prevented** by monitoring or prophylactic measures
- Adverse effects occur **years after** the last alemtuzumab dose
- Because the **post-marketing** setting involves a broader range of patients and less structured monitoring, there may be an **increased risk** of serious and fatal outcomes

FDA Rejects MS Drug with Potentially Serious Side Effects

Written by Jeri Burchell
Published on 8. Januar 2014



57

Genzyme's MS drug Lemtrada falls short of FDA requirements.

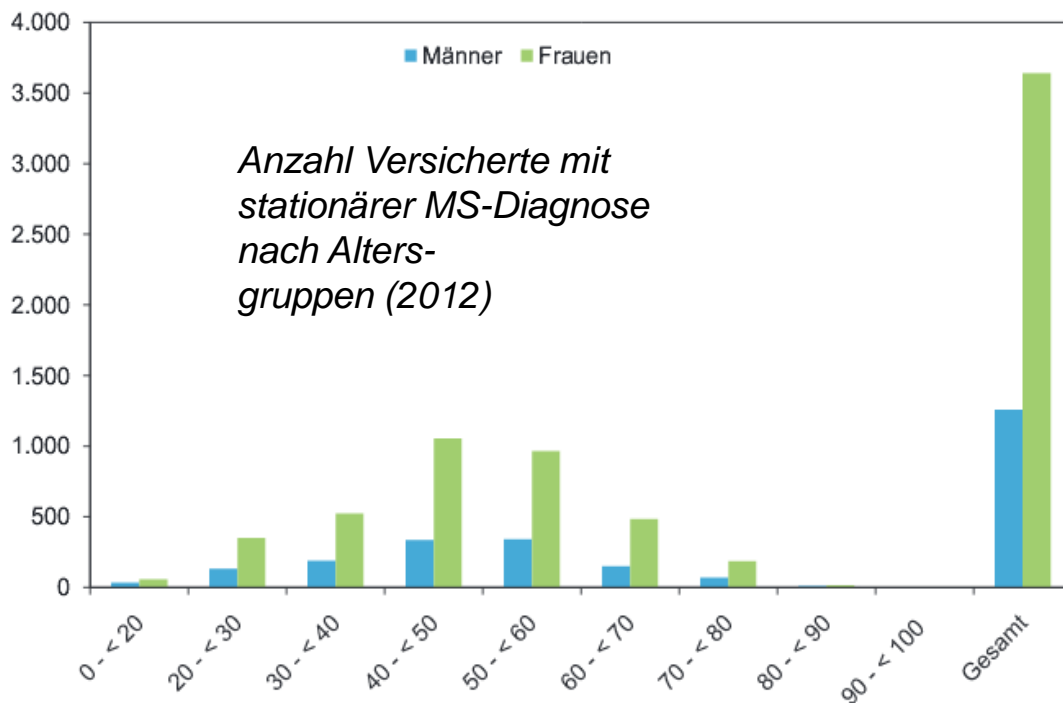


Drugmaker Genzyme was dealt a major blow last week when its multiple sclerosis (MS) drug Lemtrada was rejected by the Food and Drug Administration (FDA). The FDA ruling cited the need for further trials to demonstrate the drug's effectiveness and safety. European regulators approved Lemtrada in September 2013.

Lemtrada, also known as Campath-1H or alemtuzumab, has taken a long and winding road to the FDA's doorstep. "Campath" stands for Cambridge Pathology, where the monoclonal antibodies' properties were first recognized as a potential treatment for disease.

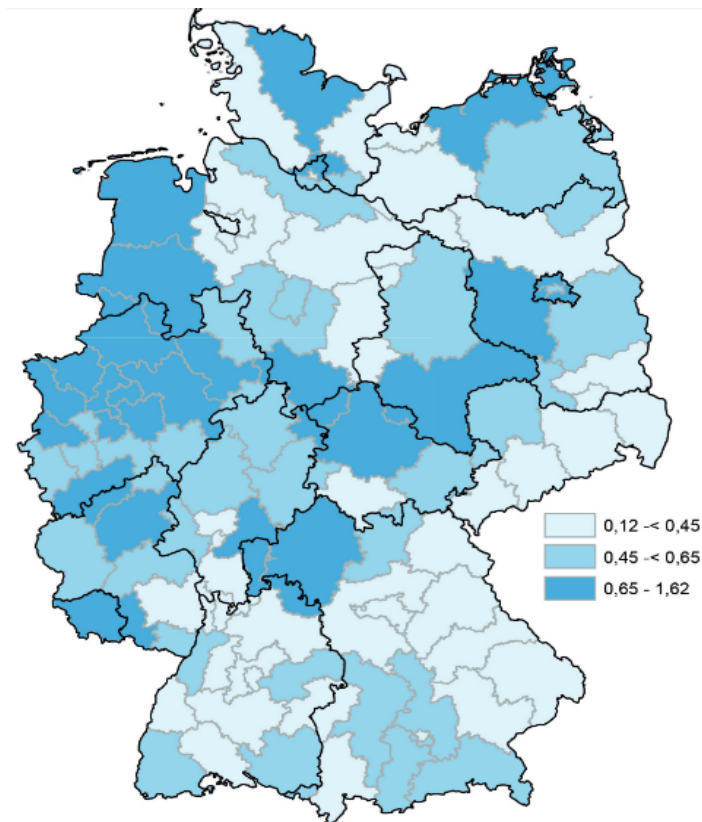
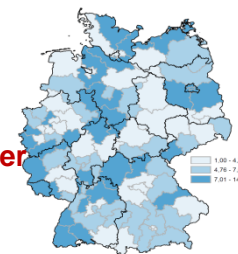
20

Stationäre MS-Behandlung



- relativ hohe Hospitalisierungsquote: von knapp 30.000 Versicherten mit MS 15% (n=4.357) mit stationärer Aufnahme aufgrund MS
- 67% der Hospitalisierten im Halbjahr zuvor ohne Immunmodulator-VO (Schlussfolgerung jedoch schwierig)

Verordnungsanteile neuer oraler MS-Wirkstoffe (Fingolimod, Teriflunomid)



Anzahl Versicherte mit stationärer MS-Behandlung (Diagnose G35) nach Postleitregionen (2012, Angaben pro 100.000 Versicherte)

21

MS-Pharmakotherapie - Was kann verbessert werden? (I)

- Weniger Hospitalisierungen + Verzögerung von Behinderung/AU-Fällen durch konsequentere Pharmakotherapie? – Unklar, es mangelt an aussagekräftigen Langzeitdaten
- Es gibt Unterschiede bzgl. des Nutzens und der Verträglichkeit bei den eingesetzten Mitteln!
- Über 70% der Studien zu MS-Immunmodulatoren wurden durch Pharmafirmen finanziert, ein ökonomisch unabhängige patientenorientierte Versorgungsforschung ist dringend erforderlich

Quelle: Filippini G et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD008933.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Comparative efficacy and risk-benefit balance of modulator and suppressant drugs of the immune system in people with multiple sclerosis (MS)

Several immunotherapies have been used to treat MS, but their relative effectiveness is unclear due to the limited number of direct comparison studies. The authors of this review tried to assess the efficacy and the extent of adverse events of immunotherapies commonly used in people with MS. Eleven agents were studied, interferon β -1b (IFN β -1b) (Betaseron), IFN β -1a (Rebif and Avonex), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, immunoglobulins, and long-term corticosteroids.

Forty-four studies up to 2010 have been included in this review, comprising a total of 17,401 adults suffered from the relapsing-remitting (RRMS) and the progressive types (PrMS) of MS. The treatments were short-term, the median duration being 24 months.

The results show that:

- there is high quality evidence that both natalizumab and IFN β -1a (Rebif) can reduce relapses and disability progression compared to placebo; and they are also more effective than IFN β -1a (Avonex) in people with RRMS. Natalizumab can induce progressive multifocal leukoencephalopathy, especially with more than two years of treatment;

- IFN β -1b (Betaseron), glatiramer acetate, and mitoxantrone may also prevent relapse and disability progression in people with RRMS. These treatments are associated with possible medium and long-term side effects, and the risk-benefit balance might be unfavourable;

- IFN β -1a (Avonex), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide, and long-term corticosteroids have an unfavourable risk-benefit balance for people with RRMS;

- there are insufficient high quality data to clarify whether there is a favourable risk-benefit balance using azathioprine;

- nine drugs (IFN β -1b (Betaseron), IFN β -1a (Avonex and Rebif), glatiramer acetate, mitoxantrone, methotrexate, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulins, and long-term corticosteroids) were also studied in people with PrMS. Few studies were of high quality and no drug was shown to be effective in preventing disability progression in people with PrMS.

It is important to consider that the efficacy and the risk-benefit of all these treatments beyond two years are uncertain. And this is a very relevant point for a lifetime disease such as MS. Thus, studies on the long-term efficacy and safety of immunotherapies for MS are urgently needed. It is also worth considering that more than 70% of the included studies were sponsored by pharmaceutical companies. This could have affected the results of this review.

MS-Pharmakotherapie - Was kann verbessert werden? (II)

letzte Änderung in Kraft getreten am: 20.06.2013

- Azathioprin als sehr günstige Alternative zu Interferonen und neueren Immunmodulatoren? – Vielleicht in einzelnen Fällen Aber auch hier: Leider Mangel an adäquaten direkten Vergleichsstudien



Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln

G-BA-Empfehlungen zu Azathioprin: Beschluss von 2001, aber aktuell noch gültig

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt. Für i.v. Immunglobulin liegt eine Zulassung zur ~~Behandlung der MS~~ nicht vor.

Die Gabe von Azathioprin bei ~~Multipler Sklerose~~ ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in 2 oder 3 Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den o.a. hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta-1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung.

- Neue (z.T. orale) Wirkstoffe zum gegenwärtigen Zeitpunkt eher noch nicht erste Wahl (Langzeitnutzen unklar, neue Risiken für AMTS)
- Generell wünschenswert: Mehr Evidenz zu patientenrelevanten Outcomes (z.B. Lebensqualität) und zu UAWs bei einer Langzeitanwendung

23

Fazit: Ergebnisse der Versorgungsforschung

- Es gibt ein großes Interesse der pharmazeutischen Unternehmen am Indikationsgebiet MS – die Kosten steigen vielfach schneller als die Nutznachweise
- Es sind aber bessere und länger dauernde vergleichende Studien zur sicheren Bewertung des Patientennutzens notwendig, v.a. bzgl. „Verhinderung von Behinderung“
- Die relativ hohe Hospitalisierungsquoten werfen Fragen bzgl. der Wirksamkeit und Adhärenz der Therapie auf.
- Da auch schon Jugendliche unter MS leiden, sind Strategien der Transition (gelungene Überleitung in die Erwachsenenmedizin) unerlässlich!
- Money for Value und Value for Money! Versorgungsforschung und das AMNOG können dabei helfen!





Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

gglaeske@zes.uni-bremen.de

