

Verwendung innovativer onkologischer Pharmakotherapie in österreichischen Krankenanstalten

Ergebnisbericht

Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Verwendung innovativer onkologischer Pharmakotherapie in österreichischen Krankenanstalten

Autorin/Autor:

Stefan Mathis-Edenhofer

Karin Eglau

Fachliche Begleitung durch das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (vormals Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz):

Magdalena Arrouas

Christina Dietscher

Projektassistenz:

Verena Paschek

Die Inhalte dieser Publikation geben den Standpunkt der Autorin / des Autors und nicht unbedingt jenen des Auftraggebers wieder.

Wien, im Jänner 2020

Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Zitiervorschlag: Mathis-Edenhofer, Stefan; Eglau, Karin (2020): Verwendung innovativer onkologischer Pharmakotherapie in österreichischen Krankenanstalten. Gesundheit Österreich, Wien

Zl. P4/2/4707

Eigentümerin, Herausgeberin und Verlegerin: Gesundheit Österreich GmbH,
Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Website: www.goeg.at

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

Kurzfassung

Hintergrund

Im Krebsrahmenprogramm Österreich¹, einem strategischen Expertenpapier mit Empfehlungsscharakter, sind Ziele und Maßnahmen für alle relevanten Bereiche im Zusammenhang mit Onkologie formuliert. Im operativen Ziel 5.2.4. ist dort der gleiche Zugang aller Krebspatientinnen und -patienten zu evidenzbasierter Innovation festgelegt. Als Maßnahme wird die Einrichtung eines Monitorings der in die LKF² aufgenommenen Leistungen empfohlen.

Ziel dieser Studie ist es, über die Dokumentation monoklonaler Antikörper im Rahmen der LKF den Zugang von Patientinnen/Patienten zu innovativer Therapie in den Bundesländern und den unterschiedlichen Versorgungsstufen der Onkologie darzustellen und als Grundlage für das Monitoring eine retrospektive Analyse der Abbildung monoklonaler Antikörper im Leistungskatalog im Vergleich mit dem Zulassungsstatus der EMA durchzuführen.

Methoden

Die Datengrundlage bildet die Diagnosen- und Leistungsdokumentation im ambulanten und stationären Bereich unter Berücksichtigung der Datenlimitationen. Die Daten wurden für die Analysen sekundär in Form eines eigenständigen Datenmodells und eines Dashboard-Tools mit eigens entwickelter viergeteilter Darstellung aufbereitet. Die vier Teildarstellungen beschreiben (A) die historische Entwicklung der Leistungssummen, getrennt nach Versorgungsbereichen (untergliedert in stationäre Aufenthalte mit mindestens einer Nächtigung (MTA), Nulltagesaufenthalte (NTA) und Besuche in Spitalsambulanzen), (B) getrennt nach Krankenhausentypen und (D) nach Bundesländern sowie (C) aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht.

Der Zulassungsstatus der monoklonalen Antikörper wurde auf der Homepage der EMA und im Arzneimittelspezialitätenregister recherchiert.

Ergebnisse

Die Analyse zeigt eine stark steigende Inanspruchnahme monoklonaler Antikörper in österreichischen Krankenhäusern. Die Anzahl der diesbezüglichen Leistungen hat sich von 2007 auf 2018 mehr als verdreifacht.

1

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Publikationen.html>

2

LKF: leistungsorientierte Krankenhausfinanzierung

Für die untersuchten monoklonalen Antikörper wurden 18 Monate als durchschnittliche Zeitspanne von der EMA-Zulassung bis zur Verfügbarkeit im Leistungskatalog ermittelt. Um auf eine Änderung des Zulassungsstatus der EMA rasch reagieren zu können (speziell bei einer Rücknahme der Zulassung) wird daher ein jährliches Monitoring des Zulassungsstatus der abgebildeten Medikamente empfohlen.

Die Möglichkeit der Abrechnung monoklonaler Antikörper wird im gleichen Jahr der Abbildung des Medikaments im Leistungskatalog und in allen Bundesländern genutzt. Vor allem seit Einführung der LKF ambulant 2017 ist ein deutlicher Trend zur Auslagerung der Leistungen vom stationären in den ambulanten Bereich zu erkennen.

In Hinblick auf strukturelle Voraussetzungen zeigt sich, dass onkologische Therapien mit monoklonalen Antikörpern hauptsächlich in besonders gut ausgestatteten Zentral- und Schwerpunkt-KA verabreicht werden.

Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Aufgrund der Dynamik (Anstieg des Volumens, Rücknahmen von Zulassungen und neue Spezialitäten [Biosimilars] nach Patentabläufen) wird ein Monitoring empfohlen.

Weiterführende Analysen unter Berücksichtigung der dokumentierten Hauptdiagnosen könnten sich mit der Frage einer indikationsgerechten Versorgung und damit mit einem bedarfsgerechten Zugang beschäftigen.

Das Volumen an Therapien mit monoklonalen Antikörpern wächst stetig an, hat sich von 2007 bis 2018 mehr als verdreifacht und verursacht stark steigende Kosten. Vor Aufnahme einer medikamentösen onkologischen Therapie in den Leistungskatalog könnte ein Kurzassessment bzw. eine Budget-Impact-Analyse in Auftrag gegeben werden, damit in diesem dynamischen Segment die Therapien (sowohl Fallzahlen als auch Kosten betreffend) bedarfsgerecht in die Regelfinanzierung übernommen werden.

Schlüsselwörter

monoklonale Antikörper, EMA-Zulassung, Leistungskatalog, LKF

Abstract

Background

In the Austrian Cancer Framework Programme, a strategic expert paper with recommendation character, objectives and measures for all relevant areas in connection with oncology are formulated. Operational objective 5.2.4. defines equal access to evidence-based innovation for all cancer patients. As a measure, the implementation of a monitoring of the treatments included in the LKF is recommended.

The aim of this study is to document monoclonal antibodies in the context of the LKF in order to illustrate the access of patients to innovative therapy in the federal states and the different levels of oncology care and, as a basis for the monitoring, to carry out a retrospective analysis of the imaging of monoclonal antibodies in the catalogue of procedures in comparison with the approval status of the EMA.

Methodologies

The data basis is the diagnosis and treatment documentation in the outpatient and inpatient area, taking into account the data limitations. The data was prepared for the analyses secondarily in the form of an independent data model and a dashboard tool with a specially developed four-part representation. The four sub-divisions describe (A) the historical development of the performance sums, divided according to care sectors (subdivided into inpatient stays with at least one overnight stay (MTA), zero-day stays (NTA) and visits to outpatient departments), (B) divided according to hospital types and (D) according to federal states and (C) divided according to age and gender.

The approval status of the monoclonal antibodies was researched on the homepage of the EMA and in the register of pharmaceutical specialities.

Results

The analysis shows a strongly increasing use of monoclonal antibodies in Austrian hospitals. The number of such treatments has more than tripled from 2007 to 2018.

For the monoclonal antibodies examined, 18 months were determined as the average time interval from EMA approval to availability in the catalogue of procedures. In order to be able to react quickly to a change in the approval status of the EMA (especially in the case of a withdrawal of approval), annual monitoring of the approval status of the drugs listed is therefore recommended. The option of reimbursing monoclonal antibodies is used by all federal states in the same year in which the drug is included in the catalogue of procedures. Particularly since the introduction of the LKF ambulant 2017, a trend towards outsourcing services from the inpatient to the outpatient sector has been clearly discernible.

With regard to structural prerequisites, oncological therapies with monoclonal antibodies are mainly administered in particularly well-equipped central and focal hospitals.

Conclusions/recommendations

Due to the dynamics (increase in volume, withdrawal of approvals and new specialities [biosimilars] after patent expiries) monitoring is recommended.

Further analyses taking into account the documented main diagnoses could deal with the question of an indication-appropriate treatment and thus with an access according to need.

The volume of therapies with monoclonal antibodies is constantly growing, more than tripled between 2007 and 2018 and causes strongly increasing costs. Before including a medical oncological therapy in the catalogue of procedures, a short assessment or a budget impact analysis could be commissioned so that the therapies in this dynamic segment (in terms of both case numbers and costs) can be included in the reimbursement according to need.

Keywords

monoclonal antibodies, EMA approval, catalogue of procedures, LKF

Inhalt

Kurzfassung	III
Abstract V	
Abbildungen und Tabellen	IX
Abkürzungen	XI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund und Zielsetzung	1
1.2 Definitionen	2
1.3 Zulassung neuer onkologischer Pharmakotherapien und deren Überführen in die Regelfinanzierung	3
1.3.1 Zulassung von Medikamenten	3
1.3.2 Aufnahmeprozess und Abbildung in der LKF	4
1.3.3 In Österreich zugelassene Biologika der ATC-Gruppe „antineoplastische und immunmodulierende Substanzen“	5
1.3.4 Via LKF-System erstattungsfähige monoklonale Antikörper	7
1.4 Strukturelle Vorgaben für die Onkologie im ÖSG	8
2 Methodisches Vorgehen	11
2.1 Auswahl der Datengrundlage	11
2.2 Aufbereitung der Daten	12
2.3 Darstellung des Einsatzes monoklonaler Antikörper	13
2.4 Explorative Analyse und Fragestellungen	15
2.5 Datenlimitationen	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Gemeinsame Betrachtung der Zeitreihe aller Anwendungen monoklonaler Antikörper	18
3.1.1 Generelle Entwicklung	18
3.1.2 Entwicklung im spitalsambulanten Bereich	19
3.1.3 Entwicklung im Bereich der (stationären) Nulltagesaufenthalte	20
3.2 Zeitspanne zwischen der Zulassung monoklonaler Antikörper und deren LKF- Aufnahme	22
3.3 Einzelergebnisse	25
3.3.1 LKF-Punkte monoklonaler Antikörper	25
3.3.2 Aflibercept	28
3.3.3 Alemtuzumab	29
3.3.4 Bevacizumab	30
3.3.5 Blinatumomab	31
3.3.6 Brentuximab Vedotin	32
3.3.7 Catumaxomab	33
3.3.8 Cetuximab	34
3.3.9 Daratumumab	35
3.3.10 Gemtuzumab	36
3.3.11 Ipilimumab	37
3.3.12 Nivolumab	38
3.3.13 Obinutuzumab	39
3.3.14 Ofatumumab	40
3.3.15 Olaratumab	41
3.3.16 Panitumumab	42
3.3.17 Pembrolizumab	43
3.3.18 Pertuzumab	44

3.3.19	Ramucirumab.....	45
3.3.20	Rituximab	46
3.3.21	Trastuzumab.....	47
4	Diskussion und Fazit.....	48
5	Literatur	53
Anhang: Zugelassene Arzneispezialitäten der ATC-Gruppe „monoklonale Antikörper“ (L01XC) im österreichischen Arzneispezialitätenregister.....		55

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 2.1: Datenquellen und Datenmodell	12
Abbildung 2.2: Dashboard des Analyse-Tools mit Auswahl Schaltflächen	13
Abbildung 2.3: Erläuterung der Darstellungsform	14
Abbildung 2.4: Zeitreihe der Aufenthalte MEL22.14 (monoklonale Antikörper) mit null Belagstagen (NTA) in den Bundesländern (Akut-KA und SAN, zielbezogen)	17
Abbildung 3.1: Entwicklung der Leistungserbringung monoklonaler Antikörper	18
Abbildung 3.2: Entwicklung der Leistungserbringung von monoklonalen Antikörpern im ambulantem Bereich	20
Abbildung 3.3: Entwicklung der Leistungserbringung monoklonaler Antikörper im stationären NTA-Bereich	21
Abbildung 3.4: Darstellung der Zeitspanne zwischen Zulassung durch die EMA und Aufnahme in die LKF auf einer Zeitachse (1998–2020)	23
Abbildung 3.5: Aflibercept zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemeinsam mit FOLFIRI	28
Abbildung 3.6: Alemtuzumab zur Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie	29
Abbildung 3.7: Bevacizumab (für mehrere Indikationen, darunter auch Ovarialkarzinom)	30
Abbildung 3.8: Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie	31
Abbildung 3.9: Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Erwachsenen mit Hodgkin- Lymphom	32
Abbildung 3.10: Catumaxomab zur Behandlung von malignem Ascites	33
Abbildung 3.11: Cetuximab zur Behandlung von Kopf- und Halsneubildungen sowie kolorektalen Neoplasmen	34
Abbildung 3.12: Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms	35
Abbildung 3.13: Gemtuzumab zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie	36
Abbildung 3.14: Ipilimumab zur Behandlung von Melanomen und Nierenzellkarzinomen	37
Abbildung 3.15: Nivolumab zur Behandlung maligner Melanome	38
Abbildung 3.16: Obinutuzumab zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie	39
Abbildung 3.17: Ofatumumab zur Behandlung der rezidivierenden chronisch-lymphozytären Leukämie (CLL)	40
Abbildung 3.18: Olaratumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms	41

Abbildung 3.19: Panitumumab zur Behandlung von Kolorektalkarzinomen.....	42
Abbildung 3.20: Pembrolizumab, zugelassen für mehrere Indikationen (u. a. Melanom)	43
Abbildung 3.21: Pertuzumab zur Behandlung von Mammakarzinomen.....	44
Abbildung 3.22: Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms	45
Abbildung 3.23: Rituximab zur Behandlung maligner Lymphome	46
Abbildung 3.24: Trastuzumab zur Behandlung früher Mammakarzinome	47

Tabellen

Tabelle 1.1: Unterschiedliche Zulassungen von Rituximab	6
Tabelle 3.1: Alphabetische Darstellung der monoklonalen Antikörper mit Zulassungsdatum, LKF-Aufnahme, Rücknahme der Zulassung und Ausscheiden aus der LKF.....	24
Tabelle 3.2: Monoklonale Antikörper mit Zuordnung zu den Knoten der MEL22.14 bzw. der AMG21.14 inkl. Punkten	26
Tabelle 3.3: Monoklonale Antikörper nach Größenordnung der LKF-Punkte (Daten 2017).....	27
Tabelle A: Gruppe „L01XC“, monoklonale Antikörper, im Arzneispezialitätenregister	55

Abkürzungen

AIHTA	Austrian Institute for Health Technology Assessment
AKH	Allgemeines Krankenhaus
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BGA	Bundesgesundheitsagentur
BMASGK	Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz
DLD	Diagnosen- und Leistungsdokumentation
DRG	diagnosis related groups, diagnosebezogene Fallgruppen
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FOLFIRI	Chemotherapieschema mit Folinsäure, Fluoruracil und Irinotecan
GKK	Gebietskrankenkasse
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
ICD	International Classification of Diseases
KA	Krankenanstalt
KAKuG	Krankenanstalten- und Kuranstaltengesetz
Kap.	Kapitel
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KJONK	onkologische Versorgung von Kindern und Jugendlichen
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut – Health Technology Assessment
MEL	Medizinische Einzelleistung
mg	Milligramm
MTA	Mehrtagesaufenthalt
NÖ	Niederösterreich
NTA	Nulltagesaufenthalt
ONKA	assoziierte onkologische Versorgung
ONKS	Onkologischer Schwerpunkt
ONKZ	Onkologisches Zentrum
ÖSG	Österreichischer Strukturplan Gesundheit
RSG	Regionaler Strukturplan Gesundheit
SAN	Sanatorium
SKA	Sonderkrankenanstalt
SPKA	Schwerpunktkrankenanstalt
STKA	Standardkrankenanstalt
VAEV-System	System zur Verwaltung von Änderungs- und Ergänzungsvorschlägen für den Leistungskatalog
ZKA	Zentralkrankenanstalt
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in Österreich. Jährlich erkranken ca. 40.000 Menschen an bösartigen Neubildungen³. In der Regel entstehen Krebserkrankungen multifaktoriell und bedürfen einer multimodalen Behandlung. Evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen können die Entstehung von Krebs reduzieren. Eine bedarfsgerechte Planung von der Prävention über Diagnose, Behandlung und Nachsorge bis zur Palliativbetreuung benötigt die entsprechenden Daten.

2014 publizierte der Onkologie-Beirat das Krebsrahmenprogramm Österreich⁴ als strategisches Expertenpapier mit Empfehlungscharakter. Darin enthalten sind Ziele und Maßnahmen in folgenden Arbeitsbereichen:

- » Prävention
- » Diagnose, Behandlung, Forschung
- » Psychoonkologie
- » Palliativ- und Hospizversorgung
- » onkologische Rehabilitation
- » Epidemiologie, Krebsstatistik und krankheitsbezogene Verlaufsregister
- » spezifische Aspekte für die Zielgruppen Kinder und Jugendliche sowie ältere Menschen

Im operativen Ziel 5.2.4. ist dort der gleiche Zugang aller Krebspatientinnen und -patienten zu evidenzbasierter Innovation festgelegt. Als Maßnahme wird die Einrichtung eines Monitorings der in die LKF⁵ aufgenommenen Leistungen empfohlen.

Für diese Studie wurden dazu folgende Ziele formuliert:

1. Über die Dokumentation monoklonaler Antikörper im Rahmen der LKF soll der Zugang von Patientinnen/Patienten zu innovativer Therapie in den Bundesländern und den unterschiedlichen Versorgungsstufen der Onkologie dargestellt werden.

Die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, Wirkstoffen, die spezifisch und hochaffin an eine molekulare Zielstruktur im Organismus anbinden, verläuft in den letzten Jahren sehr dynamisch. Damit stellt diese Gruppe von Medikamenten eine gute Forschungsgrundlage dar, um den Zugang österreichischer Krebspatientinnen/-patienten zu innovativer Therapie darzustellen.

³ vgl. Statistik Austria: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/index.html

⁴ <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Publikationen.html>

⁵ LKF: leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung

2. Als Grundlage für das Monitoring wird eine retrospektive Analyse der Abbildung monoklonaler Antikörper von 2007 bis 2018 im Leistungskatalog im Vergleich mit der Zulassung bzw. Rücknahme der monoklonalen Antikörper durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt.

1.2 Definitionen

Therapeutische **monoklonale Antikörper** sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Biologika, die spezifisch und hochaffin an eine molekulare Zielstruktur im Organismus anbinden. Antikörper üben ihre Effekte häufig durch eine Inaktivierung körpereigener Substanzen oder eine Modulation einer Signalübertragung aus. Antikörper werden heute für zahlreiche Anwendungsgebiete eingesetzt – neben Krebserkrankungen beispielsweise auch bei rheumatischen Erkrankungen, Hauterkrankungen oder bei Asthma.⁶

In der Krebsimmuntherapie kam mit Rituximab 1997 (EMA-Zulassung 1998) der erste therapeutische monoklonale Antikörper (gegen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome) auf den Markt (Schrama 2006, S. 2). Seitdem wurden einige weitere monoklonale Antikörper gegen andere Formen von Krebserkrankungen entwickelt und für deren Behandlung zugelassen.

Monoklonale Antikörper werden biotechnologisch hergestellt und daher auch Biologika genannt. Das bedeutet, dass sie mittels lebender Organismen hergestellt werden, die als „Bioreaktoren“ dienen. Das sind beispielsweise Mikroorganismen oder Zelllinien von Säugetieren.⁷

Nachbildungen von Biologika werden (nicht wie bei anderen Arzneimitteln „Generika“, sondern) „**Biosimilars**“ genannt. Die EMA definiert ein Biosimilar als ein biologisches Medikament, das einem anderen bereits in der EU zugelassenen biologischen Medikament (dem sogenannten Referenzmedikament) sehr ähnlich ist. Allerdings regelt die EMA nicht die Austauschbarkeit, den Wechsel und die Substitution eines Referenzmedikaments durch sein Biosimilar. Diese Vorgänge fallen in die Zuständigkeit der EU-Mitgliedstaaten. Im Jahr 2019 wurden bereits fünf Biosimilars der folgenden Wirkstoffe zugelassen: Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab⁸.

⁶ https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Monoklonale_Antikoerper

⁷ <https://de.wikipedia.org/wiki/Biopharmazeutikum>

⁸ vgl. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf

1.3 Zulassung neuer onkologischer Pharmakotherapien und deren Überführen in die Regelfinanzierung

Die Zulassung von Arzneimitteln ist in den §§ 7 ff. des Österreichischen Arzneimittelgesetz geregelt. Damit beauftragt ist das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Wenn ein onkologisches Arzneimittel von der EMA zugelassen ist, kann es über das VAEV-System (System zur Verwaltung von Änderungs- und Ergänzungsvorschlägen für den Leistungskatalog) des BMASGK zur Aufnahme in den Leistungskatalog eingebracht werden. Diese ist die Voraussetzung zur Regelfinanzierung onkologischer Pharmakotherapie über den Weg der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF).

1.3.1 Zulassung von Medikamenten

Grundsätzlich gibt es drei Zulassungsverfahren für Arzneimittel:

- » das nationale Zulassungsverfahren
- » das gegenseitige Anerkennungsverfahren (mutual recognition procedure) / das dezentrale Verfahren (decentralised procedure)
- » das zentrale Zulassungsverfahren⁹

Beim **nationalen Zulassungsverfahren** erfolgt die Zulassung einer Arzneimittelspezialität, die ausschließlich im jeweiligen Land der Einreichung vermarktet wird, auf Basis des Arzneimittelgesetzes.

Wenn ein Arzneimittel in einem EU-Land bereits zugelassen ist und der Zulassungsinhaber den Markteintritt in ein anderes EU-Land plant, kann die Zulassung im Rahmen des **gegenseitigen Anerkennungsverfahrens** oder **MRP (mutual recognition procedure)** gewählt werden. Der Referenzstaat, in dem das Arzneimittel bereits zugelassen ist, erstellt einen Beurteilungsbericht über die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Dieser Bericht kann – muss aber nicht – die Grundlage für die Zulassung sein.

Beim **dezentralen Verfahren oder DCP (decentralised procedure)** wird die Zulassung einer Arzneimittelspezialität, die noch in keinem EU-Mitgliedstaat vorliegt, von mehreren EU-Staaten angestrebt. Die entsprechenden Anträge werden gleichzeitig eingereicht.

Das **zentrale Zulassungsverfahren** läuft über die Europäische Arzneimittelagentur (EMA)¹⁰, welche die formale Abwicklung des Verfahrens durchführt, und ermöglicht die Zulassung einer Arzneimittelspezialität in allen Mitgliedstaaten des europäischen Wirtschaftsraums (27 EU-Staaten, Groß-

⁹ <https://www.basg.gv.at/arzneimittel>

¹⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

britannien, Norwegen, Island, Liechtenstein) gleichzeitig. Die gesetzliche Grundlage ist die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Der wissenschaftliche Ausschuss der Kommission wird durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und das Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) gebildet, in denen einzelne Mitgliedsländer vertreten sind. Österreich ist in beiden Komitees vertreten.

Für einige Arzneimittel, z. B. monoklonale Antikörper, aber auch für einige therapeutische Indikationen, etwa Krebserkrankungen oder Orphan Drugs (Orphan Medicinal Products bei seltenen Erkrankungen) ist die zentrale Zulassung verpflichtend.

Die EMA ist auch für die Arzneimittelsicherheit der in der EU zugelassenen Arzneimittel zuständig und stellt unabhängige, transparente Informationen zu Arzneimitteln und deren korrekter Verwendung für Gesundheitsdiensteanbieter/-innen und Patientinnen/Patienten zur Verfügung.

1.3.2 Aufnahmeprozess und Abbildung in der LKF

Das System der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF)¹¹ ist als Pauschalsystem seit 1997 im Einsatz. Zunächst wurden darüber nur stationäre Spitalskosten abgerechnet, seit 2017 (verpflichtend seit 2019) werden auch (spitals)ambulante Leistungen mittels LKF abgegolten.

Das **LKF-System** beinhaltet Festlegungen zur Finanzierung und unterscheidet zwei Finanzierungsbereiche:

- » Der Kernbereich ist bundesweit einheitlich und beinhaltet die Bepunktung der Krankenhausaufenthalte bzw. der ambulanten Besuche.
- » Der Steuerungsbereich ist länderspezifisch gestaltbar und regelt die Mittelzuteilung aus den Landesgesundheitsfonds an die Spitalsträger.

Das **LKF-Modell** (stationär und spitalsambulant) ist das Regelwerk zur bundesweit einheitlichen Bepunktung stationärer Aufenthalte und ambulanter Besuche. Es umfasst konkrete Festlegungen im Bereich Fallpauschalen sowie sämtliche Sonderregelungen.

Die Basis für die Fallpauschalen bildet die verpflichtende Diagnosen- und Leistungsdocumentation. Diagnosen sind nach ICD-10 in der gültigen Fassung (jedenfalls im stationären Bereich, bei einigen Leistungen auch im ambulanten Bereich), Leistungen nach dem aktuell gültigen Leistungskatalog des BMSGK (im stationären und ambulanten Bereich) zu kodieren.

¹¹ [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/Leistungsorientierte-Krankenanstaltenfinanzierung-\(LKF\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/Leistungsorientierte-Krankenanstaltenfinanzierung-(LKF).html)

Der Leistungskatalog wird jährlich aktualisiert. Im Rahmen dieser Wartung besteht für Leistungserbringer (Krankenanstalten bzw. deren Träger, Sozialversicherung) die Möglichkeit, Ergänzungsvorschläge mittels des **VAEV-Systems** (internetbasiert; Verwaltung von Änderungs- und Ergänzungsvorschlägen zum Leistungskatalog des BMASGK) einzubringen.

Medikamente werden mit Ausnahme medikamentöser onkologischer Therapien (Onkologika) nicht in den Leistungskatalog aufgenommen und bepunktet. Einige wenige medikamentöse Therapien für seltene Stoffwechselkrankheiten sind zwar abgebildet, aber nicht punkterelevant (abrechenbar).

Wenn ein onkologisches Medikament von der EMA zugelassen ist und über das VAEV-System beantragt wird, wird es ohne weitere Prüfung in den Leistungskatalog aufgenommen.

Für andere neue (v. a. technische oder operative) Leistungen wird üblicherweise beim LBI-HTA (seit 2020 AIHTA) ein Systematic Review in Auftrag gegeben und gemäß dem Ergebnis über die Aufnahme entschieden. Wenn die Studienlage noch nicht ausreichend scheint, gibt es die Möglichkeit, diese Leistung als „neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ (NUB) aufzunehmen und in jener Pauschale abzurechnen, in der eine vergleichbare Leistung, die bereits im Leistungskatalog enthalten ist, abgerechnet wird.

1.3.3 In Österreich zugelassene Biologika der ATC-Gruppe „antineoplastische und immunmodulierende Substanzen“

Im Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Code), das zur Klassifizierung von Arzneistoffen verwendet wird, sind in der Gruppe L01XC **monoklonale Antikörper** eingeordnet. Eine von der GÖG durchgeführte Suche im österreichischen Arzneispezialitätenregister¹² nach dieser Gruppe ergab 26 zugelassene Wirkstoffe. Da die einzelnen Wirkstoffe allerdings zum Teil von verschiedenen Inhabern stammen, verschiedene Applikationsformen haben und für unterschiedliche Indikationen (mit unterschiedlichen Produktnamen) zugelassen sind, lassen sich insgesamt 55 unterschiedliche Zulassungen abgrenzen. Als Beispiel dient nachfolgend Rituximab:

¹² <https://aspreregister.basg.gv.at>

Tabelle 1.1:
Unterschiedliche Zulassungen von Rituximab

in LKF	Wirkstoff	ATC-Code	Produkt-name	Zulassungsnummer	Zulassungs-datum	Inhaber/-in
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Blitzima	EU/1/17/1205/001	2017-07-13	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/001	1998-06-02	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/002	1998-06-02	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/003	2014-03-21	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/004	2016-05-26	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Ritemvia	EU/1/17/1207/001	2017-07-13	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Rixathon	EU/1/17/1185/001-002	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Rixathon	EU/1/17/1185/003-004	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Riximyo	EU/1/17/1184/001-002	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Riximyo	EU/1/17/1184/003-004	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Truxima	EU/1/16/1167/001	2017-02-17	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Truxima	EU/1/16/1167/002	2017-05-18	Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Quelle: Arzneispezialitätenregister; GÖG-eigene Darstellung

Das vollständige Ergebnis der oben definierten Suche im Arzneispezialitätenregister und die Angabe, ob der einzelne Wirkstoff im Leistungskatalog enthalten ist, findet sich im Anhang.

1.3.4 Via LKF-System erstattungsfähige monoklonale Antikörper

In Österreich sind für medikamentöse onkologische Therapien im Rahmen der Diagnosen- und Leistungsdokumentation die Leistungspositionen XA bis XC vorgesehen. In dieser Gruppe finden sich 26 Leistungspositionen zur therapeutischen Anwendung monoklonaler Antikörper. Für diesen Bericht wurden die 26 Leistungspositionen für folgende 23 monoklonale Antikörper zusammengefasst und ausgewertet:

- | | |
|-----------------------------|-----------------|
| » Alemtuzumab | » Necitumumab |
| » Aflibercept ¹³ | » Nivolumab |
| » Bevacizumab | » Obinutuzumab |
| » Blinatumomab | » Ofatumumab |
| » Brentuximab Vedotin | » Olaratumab |
| » Catumaxomab | » Panitumumab |
| » Cetuximab | » Pembrolizumab |
| » Daratumumab | » Pertuzumab |
| » Elotuzumab | » Ramucirumab |
| » Gemtuzumab | » Rituximab |
| » Ibritumomab | » Trastuzumab |
| » Ipilimumab | |

¹³ Aflibercept ist im ATC in die Kategorie „Andere antineoplastische Mittel“ eingestuft, wird hier aber mitanalysiert.

1.4 Strukturelle Vorgaben für die Onkologie im ÖSG

Der Österreichische Strukturplan Gesundheit (ÖSG) ist das zentrale Planungsinstrument für die integrative Versorgungsplanung in Österreich. Er enthält als Rahmenplan verbindliche Vorgaben für die **Planung bestimmter Bereiche des Gesundheitsversorgungssystems**, im Besonderen für regionale und sektorale Detailplanungen (Gesundheitsstruktur- und Leistungsangebotsplanung) sowie Kriterien für die Gewährleistung der bundesweit einheitlichen **Versorgungsqualität**.

Im Kapitel 3.2.3.9 des ÖSG 2017¹⁴ ist die Versorgung von Krebserkrankungen festgelegt. Das Versorgungsmodell sieht hier eine abgestufte und modulare Versorgung vor.

Die höchste Stufe der Versorgung ist das **Onkologische Zentrum (ONKZ)**, vorrangig an Zentralkrankenanstellen, dem komplexe Therapieverfahren, komplikationsreiche Systemtherapien und die Behandlung seltener Malignome vorbehalten sind. Ein breiter Fächerkanon aller für Krebs relevanten Fachbereiche ist dort vorzuhalten, klinische Forschung und spezielle onkologische Ausbildung sind durchzuführen.

Die zweite Stufe ist der **Onkologische Schwerpunkt (ONKS)**, der nur in Krankenanstellen mit Schwerpunktfunktion, die mehrere unterschiedliche Fachbereiche vorhalten, eingerichtet werden darf. Auch hier ist die Durchführung klinischer Studien und Ausbildung zu gewährleisten.

Beide Stufen haben eine regionale Koordinationsfunktion, auch fächerübergreifend, wobei die Zusammenarbeit mit einem ONKZ jedenfalls gegeben sein muss.

Die **assoziierte onkologische Versorgung (ONKA)** kann auch in kleineren Krankenanstellen eingerichtet werden und dient einer eher wohnortnahen Versorgung. Die Kooperation zumindest mit einem ONKS ist verpflichtend.

Folgende Module sind für die Krebsversorgung vorgesehen:

Die **Brustkrebsversorgung** ist entsprechend internationalen Empfehlungen ebenfalls abgestuft. Brustgesundheitszentren sind interdisziplinär an ONKZ oder ONKS zu führen, affilierte Partner können auch dezentral eingerichtet werden, sind aber zu einer Kooperation verpflichtet.

Spezialzentrum für neuroonkologische Erkrankungen (ZNS-Tumore) können an ONKZ eingerichtet werden.

¹⁴ vgl: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Gesundheitssystem-und-Qualitaetssicherung/Planung-und-spezielle-Versorgungsbereiche/Der-Österreichische-Strukturplan-Gesundheit---ÖSG-2017.html>

Die **onkologische Versorgung von Kindern und Jugendlichen** (KJONK) ist als Referenzzentrum in die überregionale Versorgungsplanung integriert, da es nur wenige Standorte in Österreich gibt. Bedingung ist die Vorhaltung eines Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin und eines ONKZ.

Stammzelltransplantationen werden in Zentren für autologe bzw. allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt, wobei Letztere in die überregionale Versorgungsplanung integriert sind. Beide Zentren sind nur an ONKZ eingerichtet und Mitglieder in der European Group of Blood and Marrow Transplantation, eine internationale Akkreditierung wird angestrebt.

Ausführlich werden die **Qualitätskriterien** festgeschrieben.

Besonders wichtig ist die *interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit* aller Fachbereiche und aller in die onkologische Versorgung involvierten medizinischen Berufsgruppen.

Interdisziplinäre Tumorboards sind in den onkologisch tätigen Krankenanstalten verpflichtend einzurichten. Dort sind die Diagnostik und die Therapie bei malignen Neuerkrankungen interdisziplinär zu beraten und gemeinsam festzulegen, wobei jede Person bei Erstauftreten einer malignen Erkrankung oder einer Verschlechterung dieser im Tumorboard zu registrieren ist. Eine Rahmengesäftsordnung für Tumorboards wurde in Umsetzung des Krebsrahmenprogramms erarbeitet und ist auf der Homepage des BMASGK¹⁵ publiziert. ONKZ und ONKS haben hier eine Koordinationsfunktion inne.

Im Rahmen der Qualitätssicherung werden auch Aussagen hinsichtlich *Personal und Ausstattung* getroffen. Für sämtliche Versorgungsstufen und die KJONK sind ärztliche Anwesenheiten für spezielle Fachbereiche (z. B. Onkologie, Radioonkologie) und infrastrukturelle Voraussetzungen (z. B. PET, zentrale Zytostatika-Aufbereitung) sowie die Palliativ- und Hospizversorgung festgelegt.

Auch *medikamentöse Tumorthapien* werden adressiert. Diese sind nur von Ärztinnen/Ärzten innerhalb ihres Sonderfachs mit der nötigen Ausbildung und Erfahrung anzuordnen. Der jeweilige Krankenanstaltenträger hat festzulegen, welche Abteilung innerhalb einer Krankenanstalt für welche onkologischen Leistungen zuständig und verantwortlich ist, wobei die definierten Qualitätskriterien und die Behandlungssicherheit zu berücksichtigen sind.

Grundsätzlich ist in den Regionalen Strukturplänen Gesundheit (RSG) für die einzelnen Krankenanstalten festzulegen, ob am Standort ein Zentrum (hier das ONKZ) verortet ist. Die Zuordnung zu Schwerpunkten (hier ONKS) ist nicht verpflichtend. RSG, die auf den Festlegungen des ÖSG 2017 beruhen (Kap. 2.4, Strukturelle Vorgaben für RSG-Inhalte), sind noch nicht in allen Bundesländern beschlossen.

Basierend auf den Aussagen zur abgestuften Versorgung, kann davon ausgegangen werden, dass in Zentralkrankenanstalten (KA-Typ gemäß ÖSG 2017 und § 2a KAKuG) ein ONKZ eingerichtet ist und in Schwerpunktkrankenanstalten ein ONKS.

¹⁵ vgl. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Publikationen.html>

Um eine Aussage treffen zu können, in welcher Versorgungstufe Krebsimmuntherapien verabreicht werden, wird nachfolgend die Einstufung der Krankenanstalten in die KA-Typen gemäß ÖSG 2017 bzw. KAKuG verwendet.

- » SAN Sanatorien
- » SKA Sonderkrankenanstalten
- » STKA Standardkrankenanstalt
- » SPKA Schwerpunktkrankenanstalten
- » ZKA Zentralkrankenanstalten

Sanatorien und Sonderkrankenanstalten wurden der Vollständigkeit halber aufgenommen, in beiden werden monoklonale Antikörper verabreicht. Von den Sonderkrankenanstalten ist (bisher) nur das St. Anna Kinderspital als Teil eines ONKZ (gemeinsam mit dem AKH Wien) eingestuft und auch als Expertisezentrum für seltene Erkrankungen (pädiatrische onkologische Erkrankungen) im Kapitel 3.2.3.16 im ÖSG festgelegt.

2 Methodisches Vorgehen

2.1 Auswahl der Datengrundlage

Als Datengrundlage dient die **Dokumentation im ambulanten und stationären Bereich** gemäß Bundesgesetz über die Dokumentation im Gesundheitswesen¹⁶. Gemäß der Gesundheitsreformgesetz-Novelle 2013 zu diesem Gesetz stehen seit 2015 (Pilotdaten bereits von 2014) neben stationären Daten auch solche aus dem ambulanten Bereich zur Verfügung. Der ambulante Bereich umfasst Daten aus Spitalsambulanzen und aus dem niedergelassenen Bereich.

Der Leistungskatalog des BMASGK¹⁷ bildet die verbindliche Grundlage für die bundesweit einheitliche Leistungsdokumentation in Österreich. Er umfasst stationäre Leistungen, Leistungen, die sowohl ambulant als auch stationär, und Leistungen, die nur bei ambulanten Besuchen zu erfassen sind.

In der Leistungsdokumentation werden **Leistungen** (inkl. deren Anzahl) **pro stationären Aufenthalt oder ambulanten Besuch als einheitliche Kennzahl** dokumentiert. Da „Leistungen“ im ambulanten und im stationären Bereich gleichermaßen verfügbar sind, wurde die Analyse mittels dieser Kennzahl durchgeführt. Die Anzahl der Leistungen wird jeweils für jeden in der obenstehenden Liste angeführten monoklonalen Antikörper berechnet.

Die weitere Differenzierung erfolgt nach folgenden **Merkmalen**, und zwar

- » nach Jahren (2007–2018),
- » dem Bundesland der Krankenanstalt,
- » dem Typ der Krankenanstalt (KA-Typ gemäß ÖSG und KAKuG),
- » nach Behandlungsbereich (spitalsambulant oder stationär) und
- » nach den Personenmerkmalen Alter (hier Altersgruppe) und Geschlecht.

Um der Dynamik der derzeit laufenden Ambulantisierung (Verlagerung von Versorgungsleistungen aus dem akutstationären Bereich hin zum tagesklinischen und ambulanten Bereich) gerecht zu werden, wurden stationäre Aufenthalte in **Nulltagesaufenthalte** (NTA) – dies entspricht den tagesklinischen Aufenthalten – und Aufenthalte mit mindestens einer Nächtigung (**Mehrtagesaufenthalte**, MTA) aufgeschlüsselt. Weitere Ausführungen finden sich im Kapitel „Aufbereitung der Daten“.

¹⁶ <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011011>

¹⁷ <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/LKF-Modell-2020/Kataloge-2020.html>

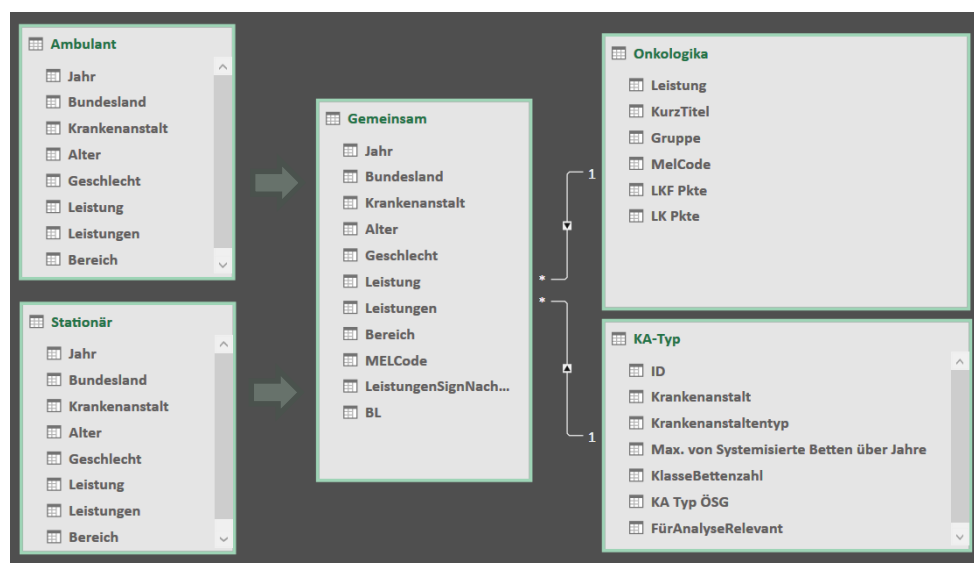
2.2 Aufbereitung der Daten

Für das Projekt wurde auf Daten des **Österreichischen Gesundheitssystem (ÖGIS)** der GÖG zurückgegriffen. Dort erfolgt eine regelmäßige, zielgerichtete und den gesetzlichen Grundlagen der GÖG entsprechende sekundäre Datenaufbereitung der LKF-Daten. Da für die gegenständliche Analyse jedoch zwei unterschiedliche Datenkörper (stationäre Dokumentation und gemeinsame ambulante und stationäre Dokumentation) eingesetzt werden mussten, wurden diese Datenkörper im Rahmen einer projektspezifischen sekundären Aufbereitung kombiniert und in einem eigens für das Projekt angelegten Datenmodell (vgl. Abbildung 2.1) aufbereitet.

Für die einzelnen Darstellungen wurde auf Basis dieses Datenmodells ein Dashboard (vgl. Abbildung 2.2) erstellt, welches die Abbildungen automatisch generiert. Das so entstandene **Analyse-Tool (Dashboard und Datenmodell)** bietet Informationen zu den Leistungspositionen XA bis XC und repräsentiert einen durchgängigen Datenverarbeitungsprozess auf Basis von Kodierungsskripten. Damit ist es für ähnliche Fragestellungen effizient adaptierbar.

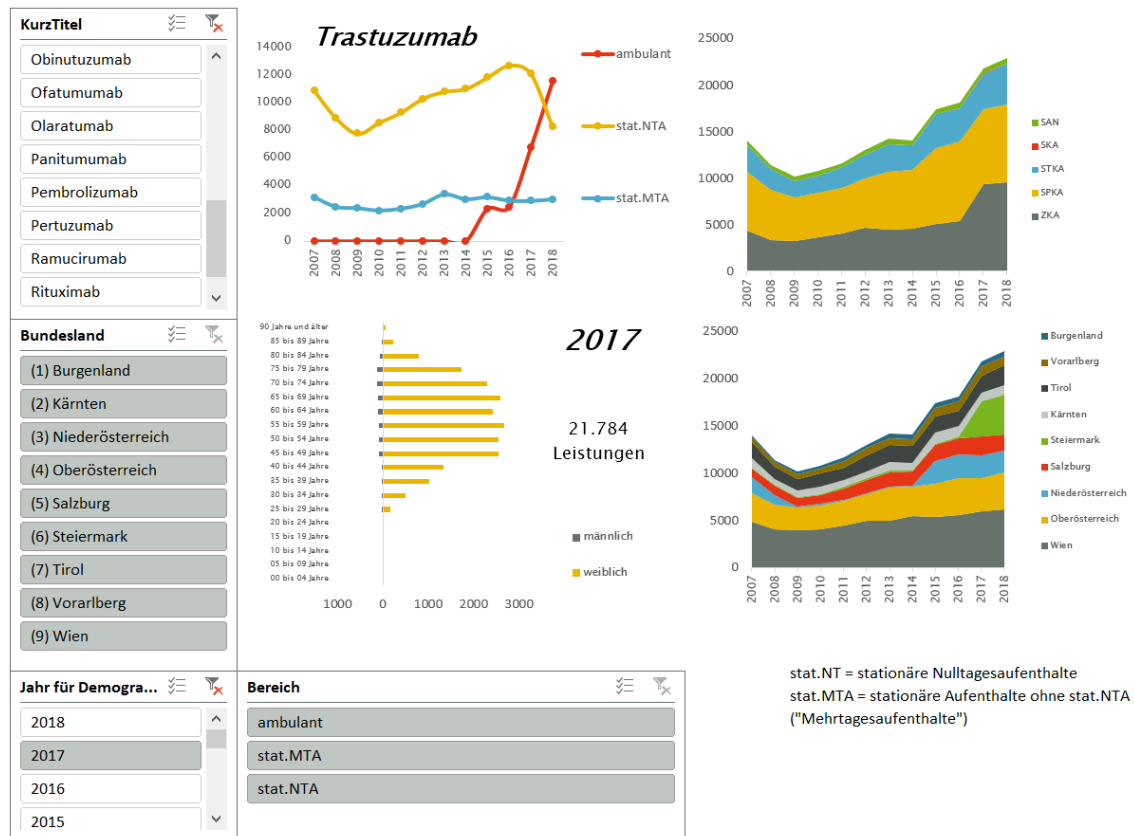
Ein inhaltlicher Verarbeitungsschritt bestand darin, die österreichischen Krankenanstalten (in denen monoklonale Antikörper dokumentiert wurden) in die ÖSG-KA-Typen-Systematik einzuteilen.

Abbildung 2.1:
Datenquellen und Datenmodell



Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Abbildung 2.2:
Dashboard des Analyse-Tools mit Auswahl Schaltflächen



Quelle: GÖG-eigene Darstellung

2.3 Darstellung des Einsatzes monoklonaler Antikörper

Zur Darstellung der Verwendung monoklonaler Antikörper in österreichischen Krankenanstalten werden je Abbildung vier Teilabbildungen eingesetzt. Die Leistungsdokumentation für den jeweils ausgewählten Wirkstoff wird – so wie exemplarisch in Abbildung 2.3 für **Trastuzumab** – jeweils **aufgeschlüsselt** dargestellt.

Die vier Teilabbildungen mit den Details enthalten folgende Informationen (vgl. Abbildung 2.3):

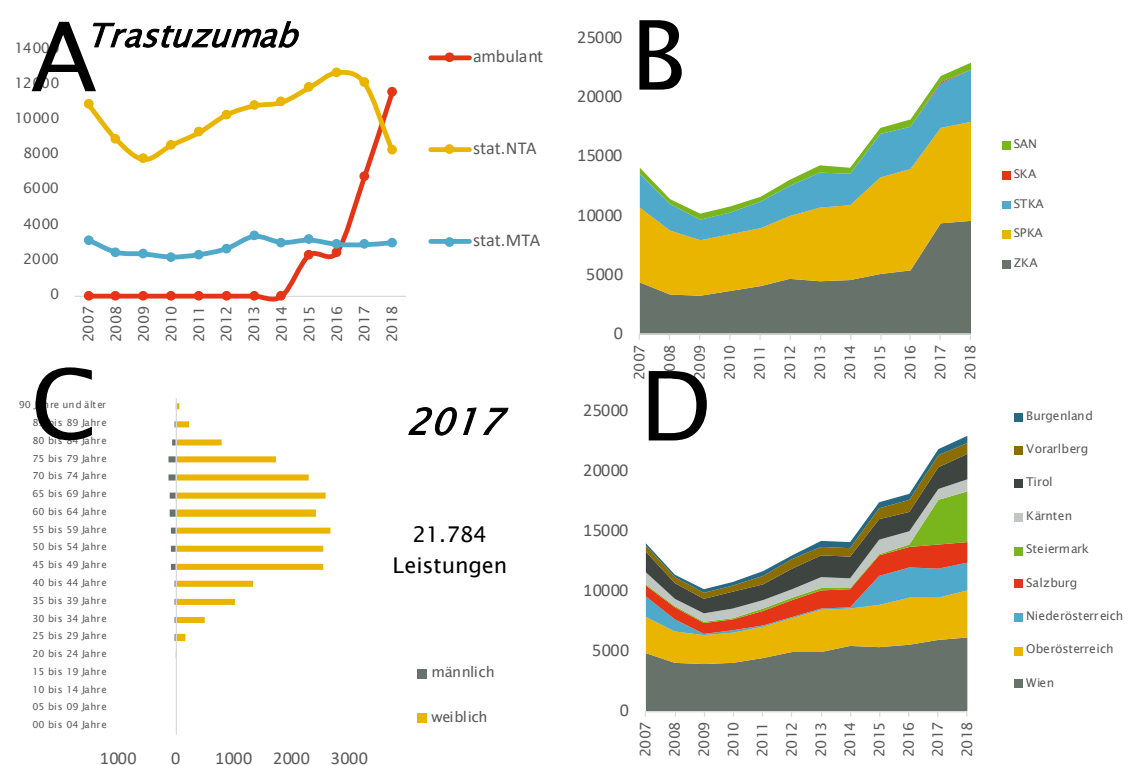
Oben links (A) wird die Anzahl der dokumentierten Leistungen in **drei Versorgungsbereiche** aufgeschlüsselt dargestellt:

Die **blaue Linie** zeigt den Verlauf der Summe aller Leistungen, die im stationären Bereich bei Aufenthalt mit mindestens einer Nächtigung (**MTA**) erbracht worden sind.

Die Summe der Leistungen, die stationär in Nulltagesaufenthalten (NTA) erbracht wurden, wird durch die **gelbe Linie** dargestellt.

Seit dem Jahr 2015 sind in der Datenquelle auch in **Spitalsambulanzen** erbrachte Leistungen dokumentiert. Diese werden durch die **rote Line** dargestellt. Die ersten Jahre der ambulanten Dokumentation sind als Übergangsphase zu betrachten, weshalb in diesem Zeitraum mit Einschränkungen der Vollständigkeit und der Datenqualität gerechnet werden muss.

Abbildung 2.3:
Erläuterung der Darstellungsform



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Die **untere linke** Teilabbildung (C) zeigt die Summen der durchgeführten Leistungen in Bezug auf ein bestimmtes Jahr, aufgeschlüsselt **nach Altersgruppen und dem Geschlecht**. Zusätzlich wird die Gesamtsumme der dokumentierten Leistungen für das entsprechende Jahr in der Teilabbildung C unterhalb der Jahreszahl ausgewiesen. Grundsätzlich wurde 2018 als Referenzjahr herangezogen, in seltenen Fällen mit niedrigen Fallzahlen wurde abweichend ein anderes Jahr gewählt.

Die beiden **Teildiagramme auf der rechten Seite** zeigen in gestapelten Flächendiagrammen, wie sich die Summe der Leistungen auf **Krankenanstaltentypen** (oben B) und **Bundesländer** (unten D) aufteilt. Da die Einzelsummen gestapelt sind, lässt sich am oberen Rand die Gesamtsumme ablesen. Beispielsweise ist die Summe der Leistungen im Jahr 2017 an der Skala der y-Achsen der Teilabbildungen B und D abzulesen und beträgt für Trastuzumab ca. 22.000. Rechts oben (B) ist

zu erkennen, dass ZKA und SPKA den größten Anteil der Therapien abwickeln. Rechts unten (D) ist zu erkennen, dass in Wien die meisten Leistungen erbracht werden.

Für die Steiermark sind Daten erst ab 2017 enthalten, für Niederösterreich liegen für die Jahre 2009 bis 2014 kaum Daten vor.

2.4 Explorative Analyse und Fragestellungen

Anhand der Darstellungen erfolgt eine explorative Analyse im Sinne einer hypothesengenerierenden methodischen Betrachtung, basierend auf den beiden definierten Zielen:

1. Über die Dokumentation monoklonaler Antikörper im Rahmen der LKF soll der **Zugang von Patientinnen/Patienten zu innovativer Therapie** in den Bundesländern und den unterschiedlichen Versorgungsstufen der Onkologie dargestellt werden.
2. Als **Grundlage für das Monitoring** soll eine retrospektive Analyse der Abbildung monoklonaler Antikörper von 2007 bis 2018 im Leistungskatalog im Vergleich mit der Zulassung bzw. Rücknahme der monoklonalen Antikörper durch die EMA durchgeführt werden.

Folgende Fragestellungen stehen in Beantwortung der beiden Ziele im Fokus:

- » Wie schnell nach der EMA-Zulassung werden monoklonale Antikörper als Leistungen ins LKF-System eingepflegt und dann in Österreich angewandt, bzw. werden nach Rücknahme der Zulassung diese Medikamente wieder aus dem Leistungskatalog genommen?

Um innovative evidenzbasierte Therapie möglichst rasch zur Verfügung zu stellen, ist eine zügige Aufnahme monoklonaler Antikörper in den Leistungskatalog und damit in die LKF wichtig. Für die Sicherheit der versorgten Patientinnen/Patienten, aber auch aus volkswirtschaftlichen Gründen ist es wichtig, dass Medikamente, die keine Zulassung der EMA für die entsprechende Indikation mehr haben, aus dem Leistungskatalog eliminiert werden.

- » Gibt es Unterschiede in der Anwendung nach Bundesländern und KA-Typen?

Der gleiche Zugang zu innovativer Therapie sollte in allen Bundesländern sichergestellt werden. Monoklonale Antikörper sind teure und spezielle Therapien, die nach Entscheidung in einem Tumorboard gemäß der aktuellen Studienlage verabreicht werden. Damit ist davon auszugehen, dass ein Großteil der dokumentierten Therapien in Zentral- und Schwerpunkt-KA stattfindet, da diesen beiden Versorgungsstufen eine regionale Koordinationsfunktion zukommt und für ONKA bzw. STKA jedenfalls eine Kooperation mit ONKZ und/oder ONKS in den Tumorboards stattfinden muss. Aber auch eine wohnortnahe Versorgung in Standard-KA ist nach Therapiebeginn in einem spezialisierten Zentrum für Patientinnen/Patienten wichtig.

» Wie verteilt sich die Anwendung der Onkologika auf das Alter und das Geschlecht?

Die eigentliche Fragestellung richtete sich nach alters- und/oder geschlechtsspezifischen Benachteiligungen. Allerdings wurde nach Darstellung einzelner Medikamente rasch klar, dass sich die Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht nach der Indikation richtet. Da einige monoklonale Antikörper bei unterschiedlichen Krebserkrankungen eingesetzt werden können, wäre eine genaue Analyse notwendig, die in der gegenständlichen Studie nicht geleistet werden kann.

2.5 Datenlimitationen

Die medikamentöse Tumorthherapie ist seit Beginn der LKF Teil des Leistungskatalogs und wird in Fallpauschalen abgerechnet. Damit ist die onkologische Pharmakotherapie die einzige medikamentöse Therapie, die in der LKF abgebildet und vergütet wird. Hintergrund dieser Entscheidung war u. a. die Absicht, die Tumorthherapie in Krankenanstalten zu konzentrieren, um eine einheitliche Qualitätssicherung zu gewährleisten. Im ambulanten niedergelassenen Bereich (Einzel- und Gruppenpraxen, selbstständige Ambulatorien) werden medikamentöse Tumorthapien in der Sachleistungsversorgung durch die soziale Krankenversicherung daher nicht abgegolten und somit im Sachleistungsbereich auch nicht verabreicht.

Mit der Entwicklung therapeutischer monoklonaler Antikörper und deren Aufnahme in die LKF wurden die finanziellen Aufwendungen für medikamentöse Tumorthapien in den Krankenanstalten immer höher. Die Verabreichung monoklonaler Antikörper (durch eine Infusion) ist aber wesentlich einfacher als jene vieler Chemotherapeutika, die oft gewebetoxisch sind, und daher nahezu gänzlich im tagesklinischen Bereich (seit 2019 vorrangig im ambulanten Bereich) verortet sind.

In der **Steiermark** wurde bereits vor 2002 eine Vereinbarung zwischen GKK und Land getroffen, medikamentöse Tumorthapien, sofern sie tagesklinisch stattfinden (können), gemeinsam im spitalsambulanten Bereich zu finanzieren. Damit sind für die Steiermark nur sehr wenige stationäre Nulltagesaufenthalte (NTA) mit Tumorthapien und damit auch mit monoklonalen Antikörpern in der (bis 2015 nur stationären) Diagnosen- und Leistungsdokumentation (DLD) enthalten.

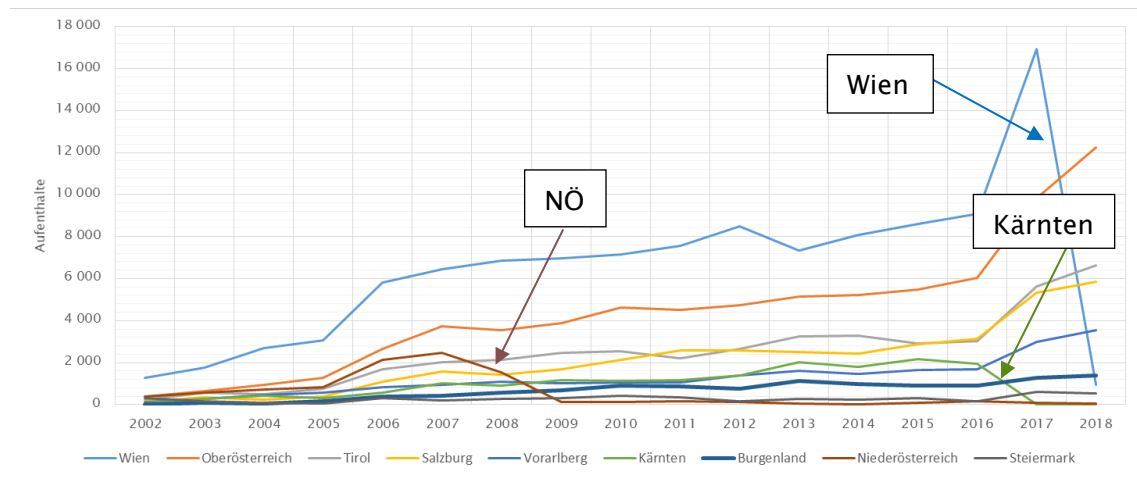
In **Niederösterreich** gibt es eine analoge Vereinbarung zwischen GKK und Land seit 2007. Ab 2009 sind daher auch in NÖ nahezu keine Daten stationärer NTA mit Tumorthapien in der DLD enthalten.

Kärnten hat mit Einführung der LKF ambulant 2017 sämtliche medikamentöse Tumorthapien vom stationär-tagesklinischen Bereich der NTA in den ambulanten Bereich verschoben.

Wien führte die Verlagerung tagesklinischer Tumorthapien in den ambulanten Bereich im Jahr 2018 durch.

Abbildung 2.4:

Zeitreihe der Aufenthalte MEL22.14 (monoklonale Antikörper) mit null Belagstagen (NTA) in den Bundesländern (Akut-KA und SAN, zielbezogen)



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Seit 2014 gibt es eine verpflichtende Leistungsdokumentation auch im gesamten ambulanten Bereich. Allerdings sind, wie nahezu immer nach einer erheblichen Dokumentationsänderung, die ersten Jahre als Übergangsphase zu betrachten und mit Einschränkungen der Vollständigkeit und der Datenqualität verbunden. Mit Einführung des spitalsambulanten Bepunktungsmodells (LKF ambulant) 2017 auf freiwilliger Basis und ab 2019 verpflichtend, ist mit einer deutlichen Verbesserung der Datenqualität zu rechnen, da damit die Abrechnung verknüpft ist.

Für die Daten der Auswertungen bedeutet dies, dass für das Bundesland Steiermark bis zum Jahr 2017 weder stationäre NTA (vgl. Abbildung 2.4) noch ambulante Daten über die Verwendung monoklonaler Antikörper vorliegen. NÖ dokumentierte ab 2015 im ambulanten Bereich, damit können diese Daten in die Auswertungen einfließen. Für Kärnten und Wien lässt sich anschaulich die Verlagerung der Leistungen vom stationären NTA-Bereich in den ambulanten Bereich zeigen.

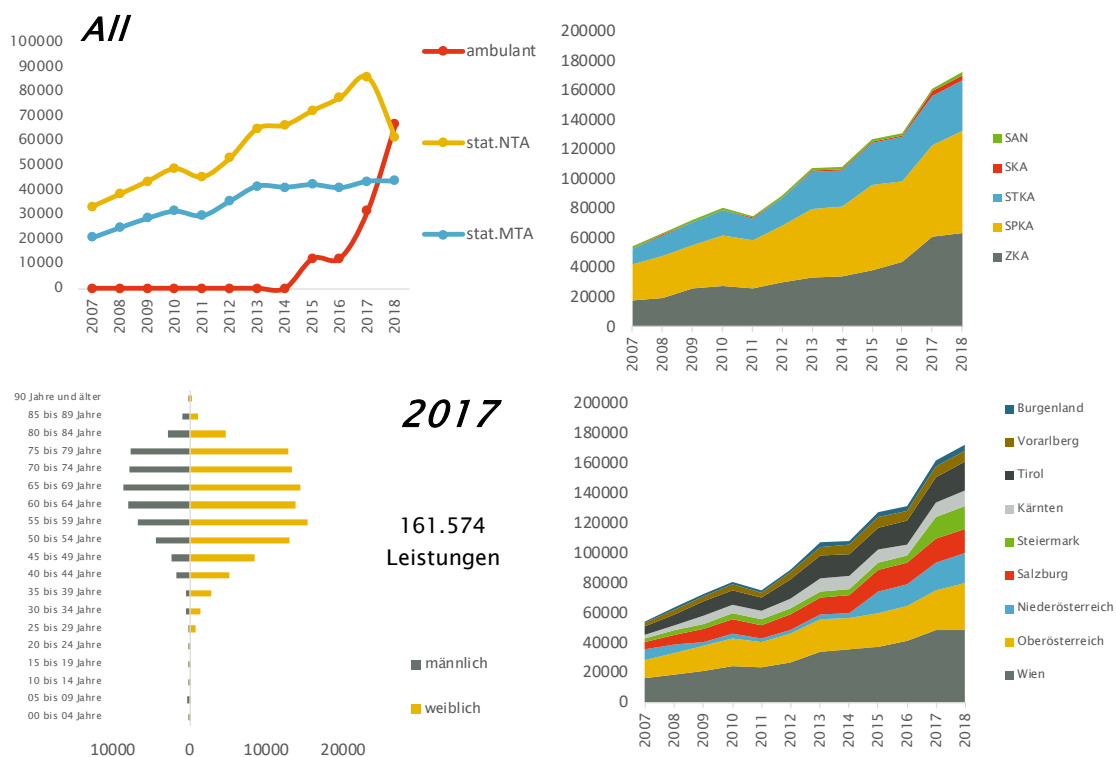
3 Ergebnisse

3.1 Gemeinsame Betrachtung der Zeitreihe aller Anwendungen monoklonaler Antikörper

3.1.1 Generelle Entwicklung

Die in Abbildung 3.1 dargestellte Zeitreihe von 2007 bis 2018 über die Verabreichung von monoklonalen Antikörpern in Österreich zeigt eine Verdreifung der Leistungssumme von knapp 60.000 dokumentierten Leistungen im Jahr 2007 auf fast 180.000 Leistungen im Jahr 2018.

Abbildung 3.1:
Entwicklung der Leistungserbringung monoklonaler Antikörper



stat. NT = stationäre Nulltagesaufenthalte
stat. MTA = stationäre Aufenthalte ohne stat. NTA („Mehrtagesaufenthalte“)

Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdocumentation; GÖG-eigene Darstellung

Deutlich zu erkennen ist die Tendenz zur Verlagerung der Leistungserbringung aus dem Bereich der stationären NTA hin zu den Spitalsambulanzen. So sinkt ab 2017 die Zahl der dokumentierten

Leistungen in den stationären Nulltagesaufenthalten deutlich. Gleichzeitig steigt die Zahl der in Spitalsambulanzen dokumentierten Leistungen. Die Dokumentation im ambulanten Bereich beginnt 2015 nach der Änderung des Dokumentationsgesetzes.

In der Auswertung der Bundesländerdaten ist deutlich zu erkennen, dass in NÖ die Fallzahlen von 2009 bis 2014 sehr niedrig sind, da sämtliche NTA in diesem Zeitraum ambulant erbracht, aber nicht dokumentiert wurden. Erst durch die ambulante Leistungsdokumentation ab 2015 sind die ambulanten Besuche wieder in den Daten enthalten.

In der Steiermark fand die Verlagerung in den ambulanten Bereich schon vor 2002 statt. Mit der ambulanten Dokumentation der Tumorthapien wurde erst mit Einführung der LKF ambulant 2017 begonnen. Daher resultiert auch der starke Anstieg der ambulanten Besuche von 2016 auf 2017.

Bedingt durch die Indikationsstellung (Brustkrebs) erhalten mehr Frauen – und dies auch schon in etwas jüngerem Alter – monoklonale Antikörper. Generell sieht man aber eine Häufung in höheren Altersgruppen, was darauf zurückzuführen ist, dass Krebs gesamt betrachtet eine Erkrankung des höheren Alters ist.

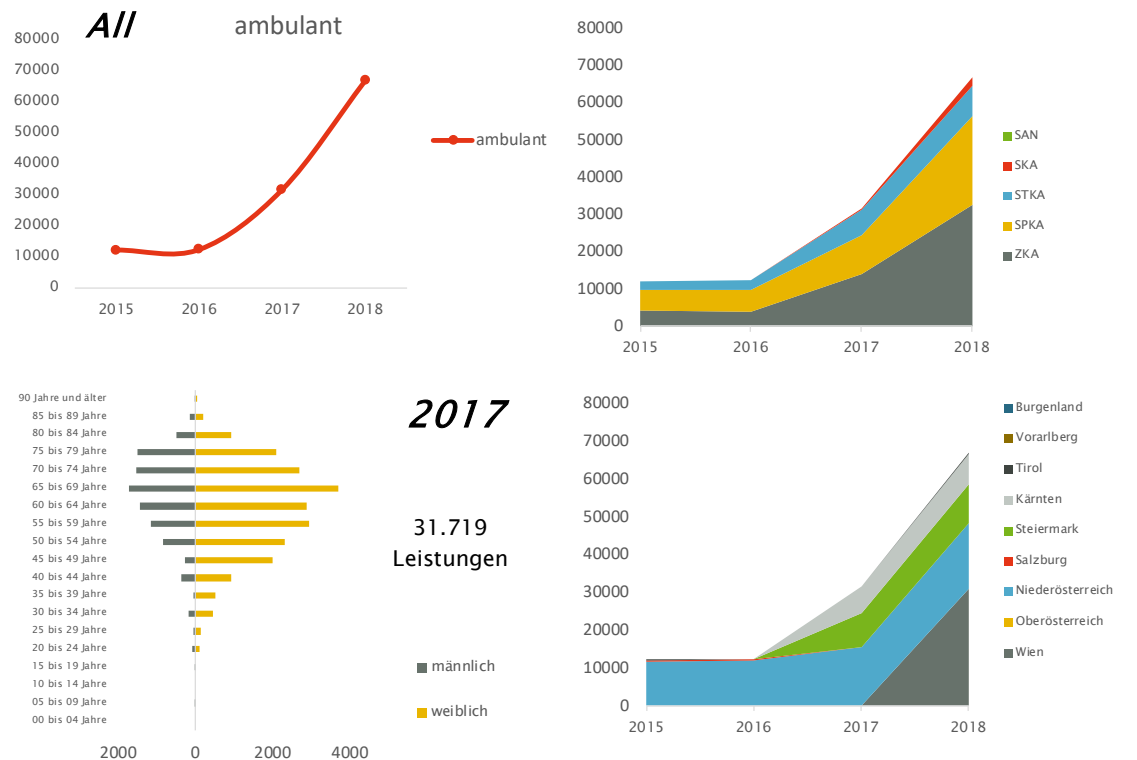
3.1.2 Entwicklung im spitalsambulanten Bereich

Die Betrachtung des spitalsambulanten Bereichs zeigt einen starken Anstieg der Dokumentation (und auch Verabreichung) monoklonaler Antikörper nach Einführung des ambulanten Be-punktungsmodells in der LKF ab 2017.

Bereits 2015, nach Einführung der ambulanten Leistungsdokumentation, wurde (nahezu ausschließlich) in NÖ die Verabreichung monoklonaler Antikörper ambulant dokumentiert. Ab 2017 wurden erstmalig auch in der Steiermark die bereits vor 2002 aus dem stationären Bereich ausgelagerten Fälle dokumentiert. In Kärnten wurden sämtliche NTA in den ambulanten Bereich verschoben. Ab 2018 wurden auch in Wien die medikamentösen onkologischen Therapien ambulant kodiert. Die anderen Bundesländer dokumentieren weiterhin NTA im stationären Bereich.

Abbildung 3.2:

Entwicklung der Leistungserbringung von monoklonalen Antikörpern im ambulanten Bereich



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

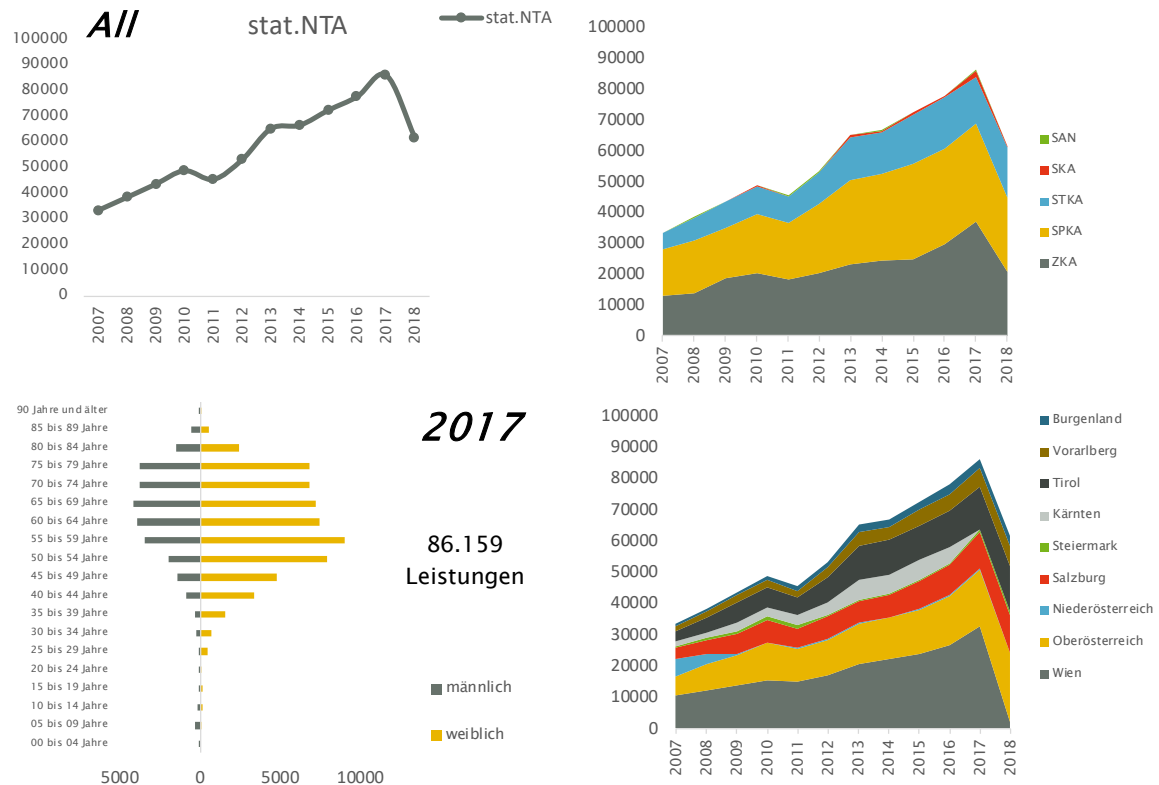
3.1.3 Entwicklung im Bereich der (stationären) Nulltagesaufenthalte

Die Verabreichung monoklonaler Antikörper im tagesklinischen (bzw. ambulanten) Setting ist problemlos möglich. Daher ist auch ein kontinuierlicher Anstieg der Nulltagesfälle bis 2017 zu erkennen.

2018 ist erstmalig ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen, der vor allem auf die Umsetzung des ambulanten Bepunktungsmodells in Wien zurückzuführen ist.

Im Bundesländerdiagramm erkennt man, dass NÖ bereits ab 2009 keine NTA mehr dokumentiert, Kärnten ab 2017 und Wien dann ab 2018. Die Steiermark ist in den Daten (fast) nicht vorhanden, da dort bereits vor 2002 alle NTA in den ambulanten Bereich ausgelagert wurden.

Abbildung 3.3:
Entwicklung der Leistungserbringung monoklonaler Antikörper im stationären NTA-Bereich



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

3.2 Zeitspanne zwischen der Zulassung monoklonaler Antikörper und deren LKF-Aufnahme

Um festzustellen, ob Krebspatientinnen/ -patienten einen raschen Zugang zu evidenzbasierter Innovation haben (operatives Ziel 5.2.4 im Krebsrahmenprogramm), wurde ausgewertet, wie lange der Zeitraum von der Zulassung eines monoklonalen Antikörpers durch die EMA bis zu dessen Aufnahme in die LKF ist.

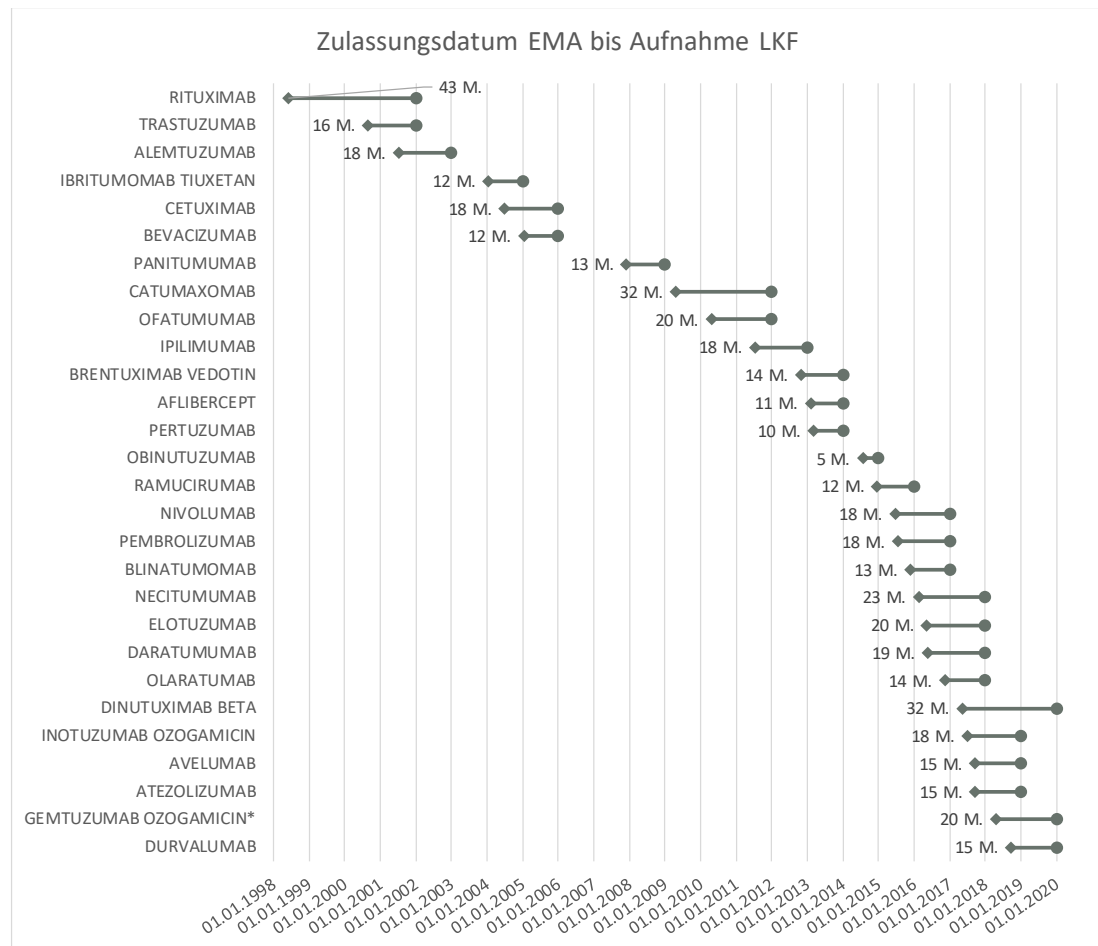
Der Leistungskatalog des BMASGK und damit die Aufnahme neuer Leistungen in die LKF wird immer Ende Juni des Vorjahres durch die Gremien der BGA (Ständiger Koordinierungsausschuss) beschlossen. Die Zulassung der monoklonalen Antikörper durch die EMA muss bis spätestens März/April dieses Jahres erfolgt sein, um eine Aufnahme zu ermöglichen. In Ausnahmefällen ist dies auch später noch möglich, speziell, wenn abzusehen ist, dass eine Zulassung durch die EMA jedenfalls noch in diesem Jahr erfolgen wird.

Abbildung 3.4 zeigt die jeweiligen Zeiträume in Monaten von der Zulassung durch die EMA bis zur LKF-Aufnahme auf einer Zeitachse an, wobei die Anordnung chronologisch erfolgt. Deutlich erkennbar ist, dass in den letzten Jahren deutlich mehr monoklonale Antikörper zugelassen und in die LKF aufgenommen wurden.

In Tabelle 3.1 sind die monoklonalen Antikörper (inkl. ATC-Codes) alphabetisch geordnet. Zusätzlich zu den Zeitpunkten der Zulassung durch die EMA, der Aufnahme in den Leistungskatalog und dem Zeitraum zwischen Zulassung und LKF-Aufnahme ist dort auch noch die Rücknahme der Zulassung durch die EMA und, falls erfolgt, auch jene des Medikaments aus der LKF dargestellt.

Abbildung 3.4:

Darstellung der Zeitspanne zwischen Zulassung durch die EMA und Aufnahme in die LKF auf einer Zeitachse (1998–2020)



Quelle: GÖG-eigene Berechnung und Darstellung

Tabelle 3.1:

Alphabetische Darstellung der monoklonalen Antikörper mit Zulassungsdatum, LKF-Aufnahme, Rücknahme der Zulassung und aus der LKF

Wirkstoff	ATC-Code	Datum Zulassung EMA	Datum Aufnahme LKF	Monate Zulassung bis LKF-Aufnahme	Rücknahme Zulassung EMA	Rücknahme LKF
AFLIBERCEPT	L01XX44	01.02.2013	01.01.2014	11 M.		
ALEMTUZUMAB	L01XC04	06.07.2001	01.01.2003	18 M.	08.08.2012	
ATEZOLIZUMAB	L01XC32	21.09.2017	01.01.2019	15 M.		
AVELUMAB	L01XC	18.09.2017	01.01.2019	15 M.		
BEVACIZUMAB	L01XC07	12.01.2005	01.01.2006	12 M.		
BLINATUMOMAB	L01XC19	23.11.2015	01.01.2017	13 M.		
BRENTUXIMAB VEDOTIN	L01XC12	25.10.2012	01.01.2014	14 M.		
CATUMAXOMAB	L01XC09	20.04.2009	01.01.2012	32 M.	02.06.2017	01.01.2015
CETUXIMAB	L01XC06	29.06.2004	01.01.2006	18 M.		
DARATUMUMAB	L01XC24	20.05.2016	01.01.2018	19 M.		
DINUTUXIMAB BETA	L01XC	08.05.2017	01.01.2020	32 M.		
DURVALUMAB	L01XC28	21.09.2018	01.01.2020	15 M.		
ELOTUZUMAB	L01XC23	11.05.2016	01.01.2018	20 M.		
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN*	L01XC05	19.04.2018	01.01.2020	20 M.		
IBRITUMOMAB TIUXETAN	L01XC; V10XX02	16.01.2004	01.01.2005	12 M.		01.01.2020
INOTUZUMAB OZOGAMICIN	L01XC26	29.06.2017	01.01.2019	18 M.		
IPILIMUMAB	L01XC11	13.07.2011	01.01.2013	18 M.		
NECITUMUMAB	L01XC22	15.02.2016	01.01.2018	23 M.		
NIVOLUMAB	L01XC17	19.06.2015	01.01.2017	18 M.		
OBINUTUZUMAB	L01XC15	23.07.2014	01.01.2015	5 M.		
OFATUMUMAB	L01XC10	19.04.2010	01.01.2012	20 M.	28.02.2019	
OLARATUMAB	L01XC27	09.11.2016	01.01.2018	14 M.	26.04.2019	
PANITUMUMAB	L01XC08	03.12.2007	01.01.2009	13 M.		
PEMBROLIZUMAB	L01XC18	17.07.2015	01.01.2017	18 M.		
PERTUZUMAB	L01XC13	04.03.2013	01.01.2014	10 M.		
RAMUCIRUMAB	L01XC	19.12.2014	01.01.2016	12 M.		
RITUXIMAB	L01XC02	02.06.1998	01.01.2002	43 M.		
TRASTUZUMAB	L01XC03	28.08.2000	01.01.2002	16 M.		
Mittelwert Monate Zulassung bis LKF-Aufnahme				18 M.		

Quelle: GÖG-eigene Berechnung

3.3 Einzelergebnisse

Für die Darstellung einzelner monoklonaler Antikörper wurde die Auswahl nach folgenden Kriterien getroffen:

- » Die Zulassung wurde zurückgenommen.
- » hohe Fallzahl (> 5000 Aufenthalte)
- » hohe Summe an LKF-Punkten pro Aufenthalt (> 10.000)

Nicht dargestellt wurden daher:

- » Elotuzumab – zu geringe Fallzahlen
- » Ibritumomab – zu geringe Fallzahlen
- » Necitumumab – geringe Fallzahlen, erst seit 2018 im Leistungskatalog

3.3.1 LKF-Punkte monoklonaler Antikörper

Die LKF-Pauschalen setzen sich im stationären Bereich aus einer Tageskomponente und einer Leistungskomponente zusammen, im ambulanten Bereich aus Kontaktpunkten und Leistungspunkten. Mit der Tageskomponente werden neben den Basisleistungen insbesondere jene Aufwendungen abgegolten, die täglich im Rahmen der Versorgung der Patientin bzw. des Patienten anfallen (z. B. Pflege), die Leistungskomponente steht als Punkteäquivalent für ausgewählte medizinische Leistungen (z. B. Radiologie).

Bei medikamentösen onkologischen Therapien und somit auch bei monoklonalen Antikörpern entsprechen die Leistungskomponente bzw. die Leistungspunkte ungefähr den Medikamentenkosten. Daher werden einige Medikamente entsprechend den unterschiedlichen Dosierungsmöglichkeiten in unterschiedlichen Fallpauschalen (Knoten) abgerechnet. Die Leistungspunkte im ambulanten Bereich sind identisch mit dem Leistungszuschlag im stationären Bereich. Der Leistungszuschlag entspricht einer reduzierten Leistungskomponente, die bei Abrechnung in einer anderen Fallpauschale (hier nicht MEL22.14) zusätzlich anfällt.

Tabelle 3.2 zeigt die Zuordnung der monoklonalen Antikörper zu den Knoten der MEL22.14 und der AMG21.14 und der jeweils entsprechenden Leistungskomponente bzw. den Leistungspunkten sowie die Gesamtpunkte für das LKF-Modell 2020.

Grün unterlegt sind die monoklonalen Antikörper, die in der gegenständlichen Studie analysiert wurden, die anderen Medikamente wurden 2019 bzw. 2020 in den Leistungskatalog aufgenommen.

Tabelle 3.2:

Monoklonale Antikörper mit Zuordnung zu den Knoten der MEL22.14 bzw. der AMG21.14 inkl. Punkten

LKF-Modell 2020	stationär MEL22.14			ambulant AMG21.14*	
monoklonaler Antikörper	Knoten	Leistungs-komponente	Gesamtpunkte	Knoten	Leistungs-punkte
Ipilimumab 3mg/kg KG	A	19.311	21.174	A	19.226
Brentuximab Vedotin	B	10.575	19.889	B	9.999
Inotuzumab Ozogamicin	B	10.575	19.889	B	9.999
Daratumumab	C	6.334	13.320	C	5.974
Dinutuximab beta	C	6.334	13.320	C	5.974
Gemtuzumab Ozogamicin	C	6.334	13.320	C	5.974
Ipilimumab 1mg/kg KG	C	6.334	13.320	C	5.974
Atezolizumab	D	5.314	9.971	D	5.052
Ofatumumab 2g	D	5.314	9.971	D	5.052
Pembrolizumab	D	5.314	9.971	D	5.052
Trastuzumab Emtansin	D	5.314	9.971	D	5.052
Avelumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Blinatumomab	E	3.299	5.628	E	3.199
Durvalumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Elotuzumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Nivolumab 3mg/kg KG	E	3.299	5.628	E	3.199
Obinutuzumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Olaratumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Pertuzumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Ramucirumab	E	3.299	5.628	E	3.199
Ofatumumab 1g	F	2.184	5.910	F	2.036
Rituximab	F	2.184	5.910	F	2.036
Trastuzumab 6mg/kg KG	F	2.184	5.910	F	2.036
Aflibercept	G	1.863	2.577	G	679
Alemtuzumab	G	1.863	2.577	G	679
Bevacizumab	G	1.863	2.577	G	679
Catumaxomab	G	1.863	2.577	G	679
Cetuximab	G	1.863	2.577	G	679
Necitumumab	G	1.863	2.577	G	679
Nivolumab 1mg/kg KG	G	1.863	2.577	G	679
Panitumumab	G	1.863	2.577	G	679
Trastuzumab 2mg/kg KG	G	1.863	2.577	G	679
Denosumab	H	273	2.136	H	273

*Gesamtpunkte jeweils plus 235 Kontaktpunkte

Quelle: BMASGK: LKF-Modell 2020, GÖG-eigene Darstellung

Um ein realistisches Bild zu erhalten, wurde für 19 monoklonale Antikörper, für die im Jahr 2017 eine Dokumentation existierte, die durchschnittliche Zahl der LKF-Punkte je stationären Aufenthalt bzw. ambulanten Besuch für die betreffenden Leistungen ausgewertet. Anzumerken ist, dass dabei die Leistungen in unterschiedlichen MEL-Gruppen (und nicht nur in der MEL22.14 bzw. AMG21.14) zur Abrechnung kommen können.

Tabelle 3.3:

Monoklonale Antikörper nach Größenordnung der LKF-Punkte (Daten 2017)

Onkologische Therapie – monoklonaler Antikörper	durchschnittliche Punkte je Aufenthalt/Besuch mit dieser Leistung (ambulant und stationär) 2017
(XA074) Ipilimumab: 3 mg/kgKG i.v.	22.891
(XA062) Blinatumomab	15.500
(XA040) Alemtuzumab (anti-CD52)	12.524
(XA064) Brentuximab Vedotin: 1,8 mg/kg KG	11.776
(XA082) Pertuzumab: 420mg Abs.	6.106
(XA088) Ramucirumab: 8mg/kg KG	5.444
(XA075) Nivolumab	5.135
(XA081) Pembrolizumab	5.011
(XA112) Trastuzumab Emtansin	4.623
(XA078) Ofatumumab: 2g	4.601
(XA090) Rituximab (anti-CD20)	4.474
(XA076) Obinutuzumab	4.316
Durchschnitt	4.290
(XA100) Trastuzumab (anti-HER2): 6 mg/kg KG	3.826
(XA110) Trastuzumab (anti-HER2): 2 mg/kg KG	3.800
(XA077) Ofatumumab: 1g	3.361
(XA060) Bevacizumab: 2,5mg/kg KG	3.288
(XA080) Panitumumab: 3mg/kg KG	3.062
(XA070) Cetuximab: 250mg/m ²	3.007
(XA042) Aflibercept: 4 mg/kg KG	2.356

Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Berechnung

Ein Vergleich beider Tabellen zeigt beispielsweise, dass Blinatumomab in die Fallpauschale E mit einer Leistungskomponente von ca. 3.300 Punkten und ca. 5.600 Gesamtpunkten führt. In der Auswertung von 2017 betragen allerdings die durchschnittlichen Punkte der abgerechneten Pauschalen 15.500 Punkte. Auch Alemtuzumab wurde 2017 in Pauschalen mit durchschnittlich 12.500 Punkten abgerechnet, hat im LKF-Modell 2020 aber nur eine Leistungskomponente von 1.800 Punkten und knapp 2.600 Gesamtpunkte.

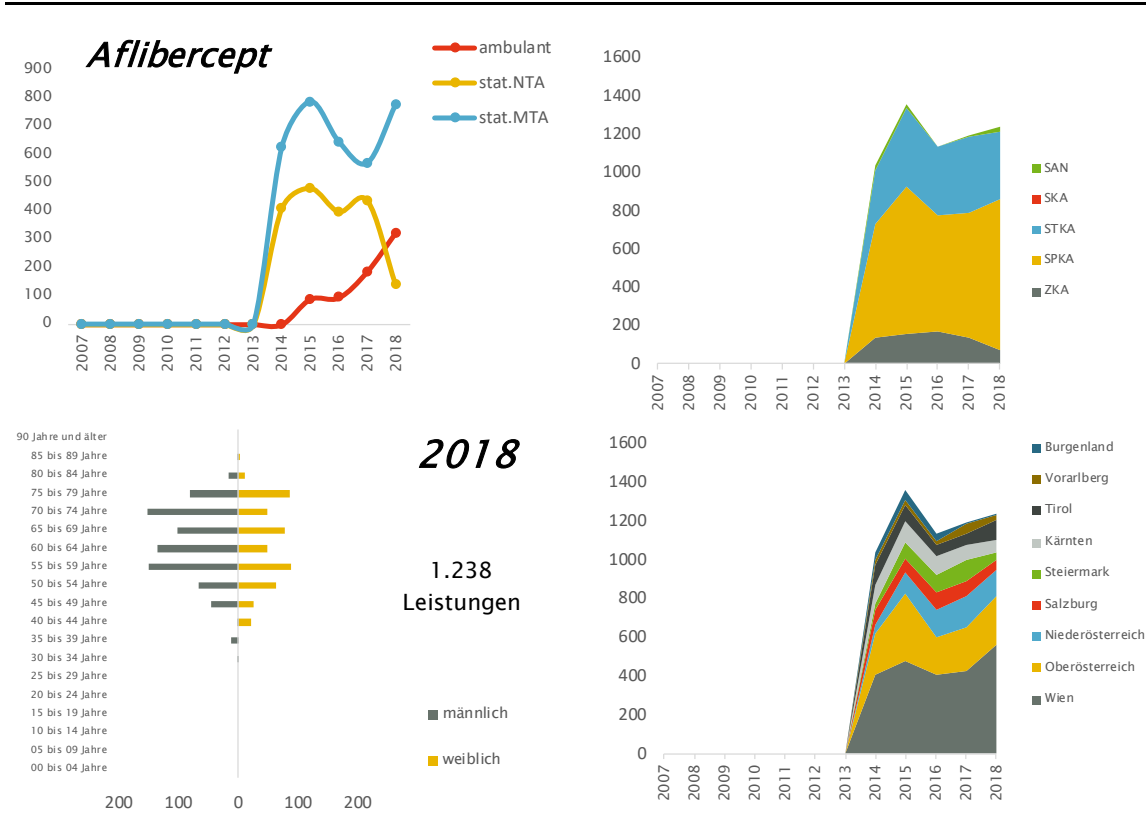
3.3.2 Aflibercept

Zulassung EMA: 1. 2. 2013 (ZALTRAP)¹⁸

LKF-Aufnahme: 2014

Abbildung 3.5:

Aflibercept zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemeinsam mit FOLFIRI



Kommentar:

Bei Aflibercept ist von 2017 bis 2018 ein deutlicher Anstieg im spitalsambulanten Bereich zu erkennen. Gegenläufig dazu sinkt die Zahl von NTA. Interessanterweise steigt in diesem Zeitraum auch der Einsatz bei mehrtägigen stationären Aufenthalten. Aflibercept wird in Zentral-KA selten eingesetzt.

¹⁸

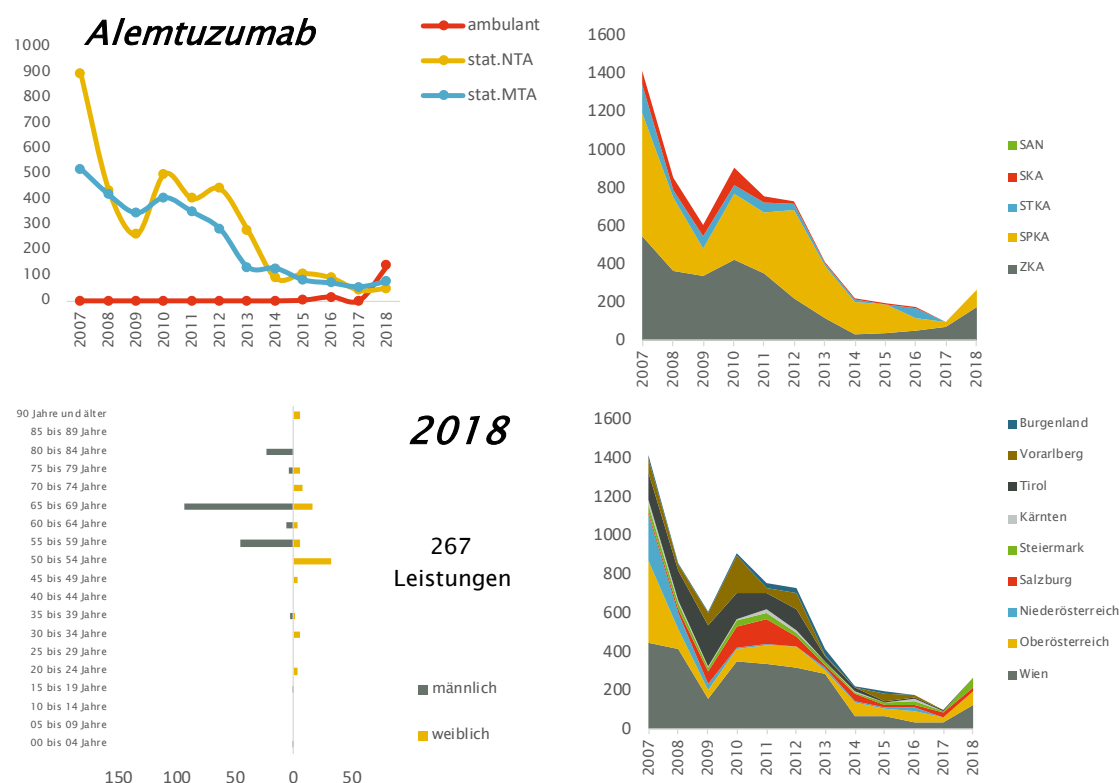
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zaltrap>

3.3.3 Alemtuzumab

Zulassung EMA: 6. 7. 2001 (MabCampath)¹⁹, **Rücknahme der Zulassung** am 8. 8. 2012²⁰
LKF-Aufnahme: 2003

Abbildung 3.6:

Alemtuzumab zur Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Da die Zulassung bereits 2012 zurückgenommen wurde, sollte Alemtuzumab 2020 aus dem Leistungskatalog herausgenommen werden.

Nach einem deutlichen Rückgang der Verwendung ab 2012 (Rücknahme der Zulassung) ist 2018 wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen.

Anmerkung: auch in der Indikation multiple Sklerose (LEMTRADA) prüft die EMA zurzeit die Rücknahme der Zulassung und warnte zwischenzeitlich vor dem Gebrauch²¹.

¹⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabcampath>

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-mabcampath-alemtuzumab-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

²¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada#patient-safety-section>

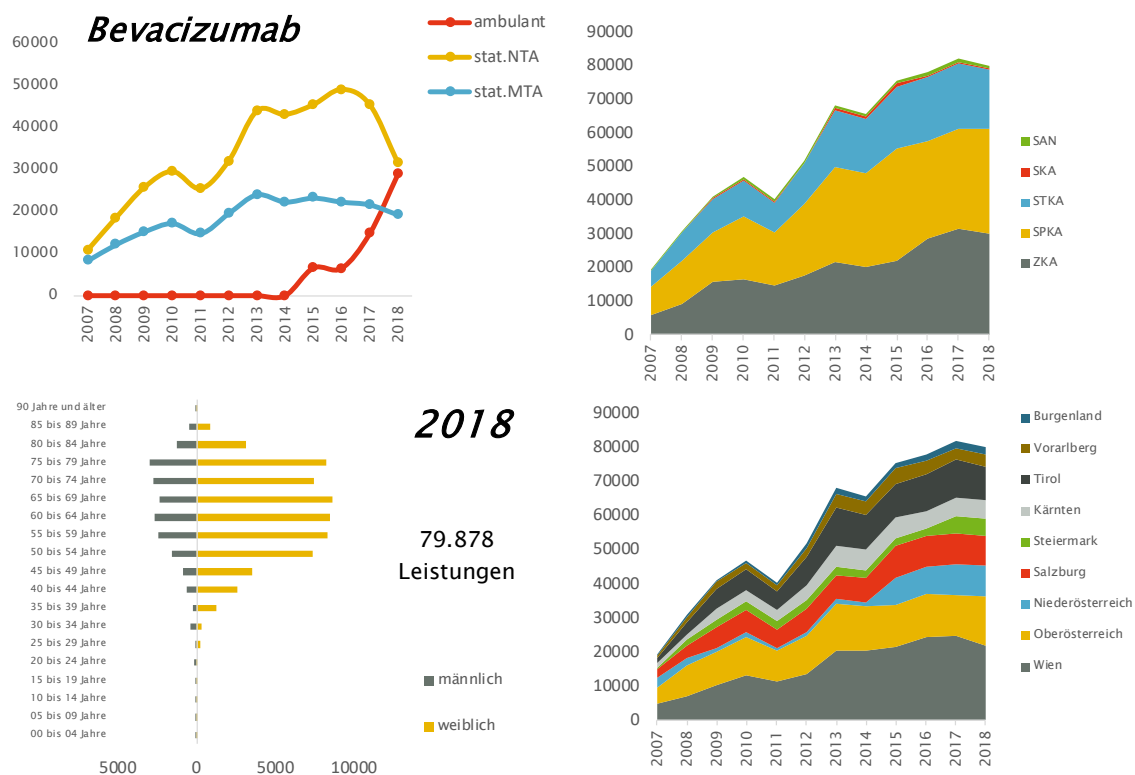
3.3.4 Bevacizumab

Zulassung EMA: 12. 1. 2005 (Avastin)²²

LKF-Aufnahme: 2006

Abbildung 3.7:

Bevacizumab (für mehrere Indikationen, darunter auch Ovarialkarzinom)



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Bevacizumab zählt zu den älteren monoklonalen Antikörpern. Durch Ausweitung der Indikationsstellung ist eine deutlich Zunahme der Verwendung festzustellen.

Ab 2017 ist eine Verschiebung der NTA in den spitalsambulanten Bereich deutlich erkennbar.

²² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>

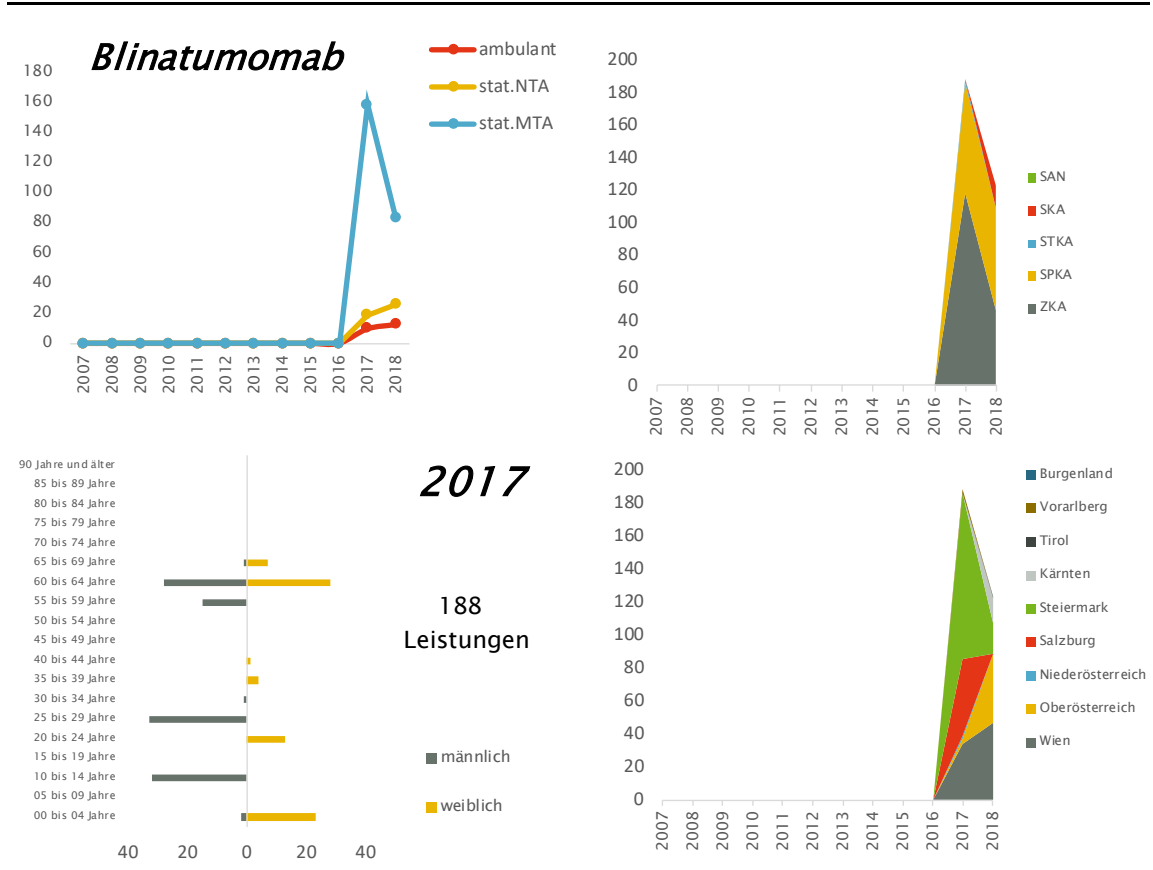
3.3.5 Blinatumomab

Zulassung EMA: 23. 11. 2015 (Blinicyto)²³

LKF-Aufnahme: 2017

Abbildung 3.8:

Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie



Kommentar:

In Österreich bisher insgesamt sehr selten angewandt, 2018 ist ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Blinatumomab wird in Standard-KA nicht verwendet.

Interessant ist auch die (indikationsbedingte) Verwendung bei Kindern und jungen Erwachsenen.

²³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>

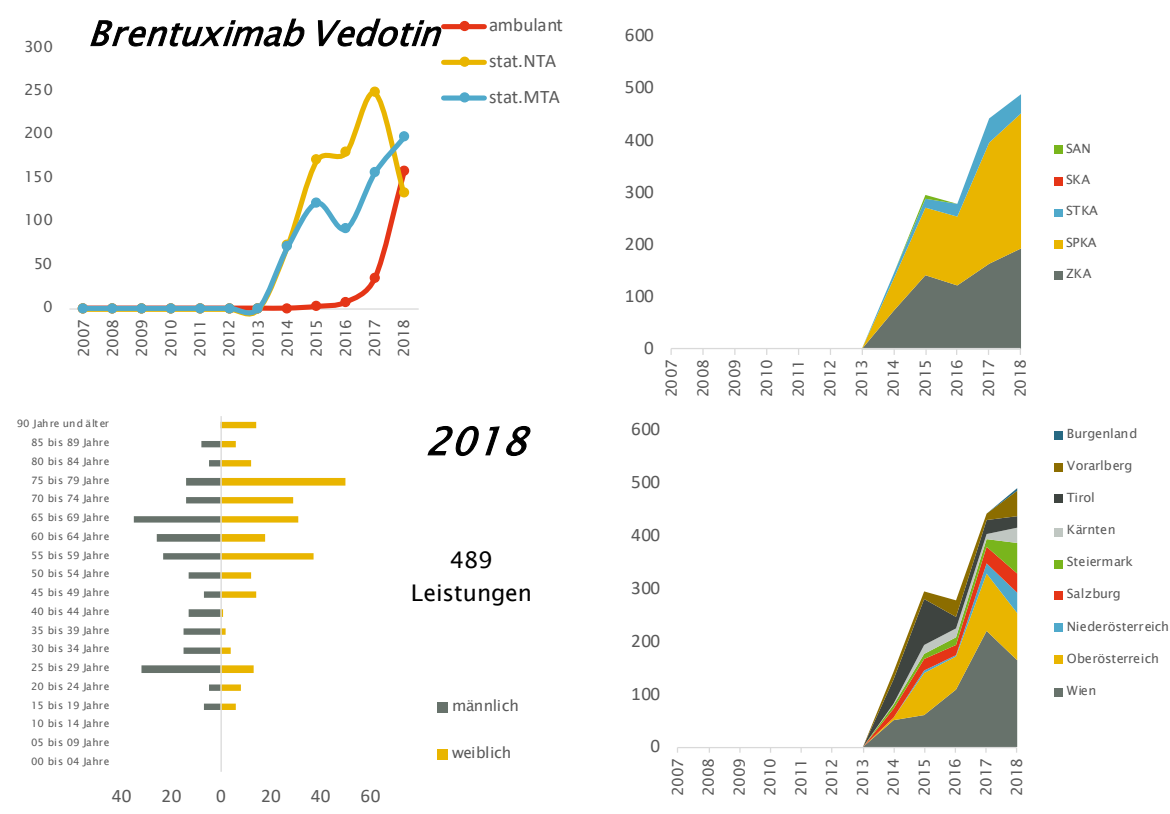
3.3.6 Brentuximab Vedotin

Zulassung EMA: 25. 10. 2012 (Adcetris)²⁴

LKF-Aufnahme: 2014

Abbildung 3.9:

Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Erwachsenen mit Hodgkin-Lymphom



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Brentuximab Vedotin wird in Österreich bisher noch selten angewandt. Es gehört zu den sehr teuren Präparaten (vgl. Tabelle 3.3) im Leistungskatalog.

Das Präparat wird vorwiegend in Zentral- und Schwerpunkt-KA verwendet.

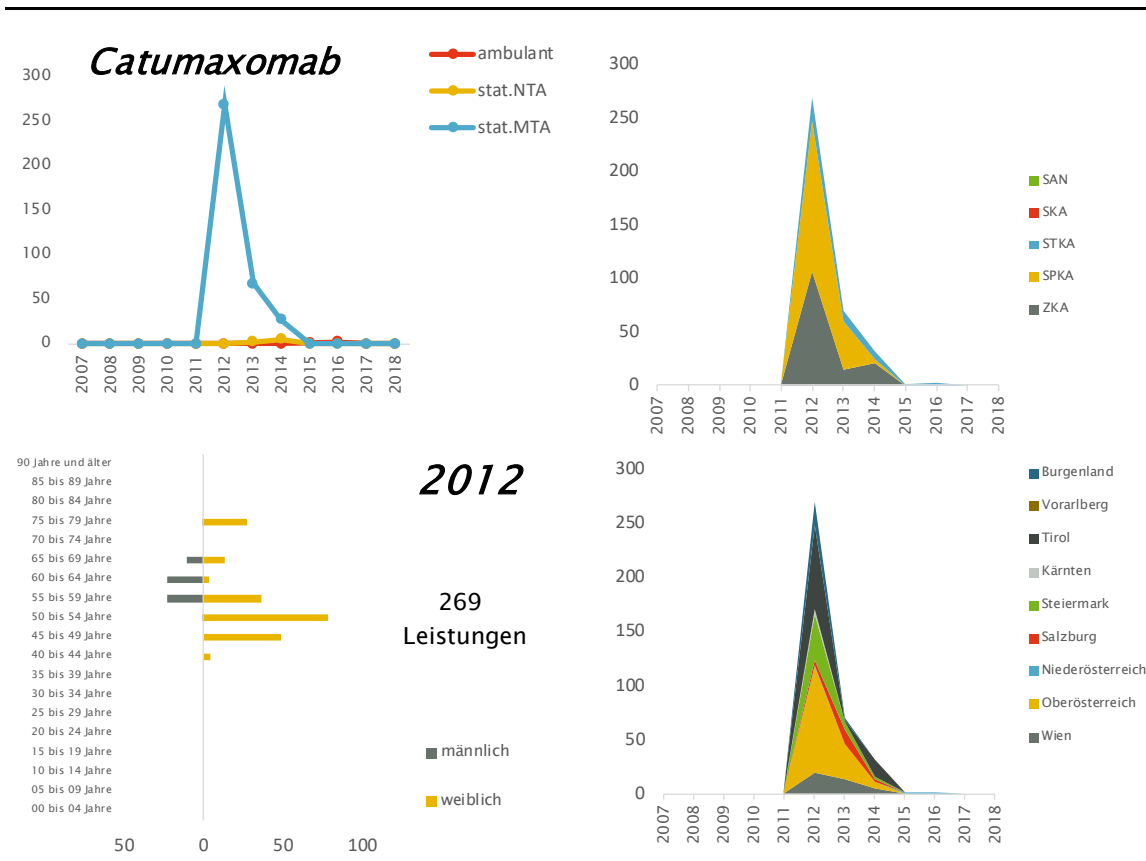
Die Anwendung ist 2018 in Wien, im Gegensatz zu den anderen Bundesländern, deutlich zurückgegangen.

²⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>

3.3.7 Catumaxomab

Zulassung EMA: 20. 4. 2009 (Removab)²⁵ / **Rücknahme der Zulassung: 2. 6. 2017**
LKF-Aufnahme: 2012, **aus dem Leistungskatalog 2015 entfernt**

Abbildung 3.10:
Catumaxomab zur Behandlung von malignem Ascites



Kommentar:

Catumaxomab ist seit 2017 nicht mehr zugelassen und seit 2015 nicht mehr im Leistungskatalog enthalten.

Das Medikament wurde nur sehr selten und nahezu ausschließlich im stationären Bereich (Mehrtagesaufenthalte) eingesetzt.

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/removab>

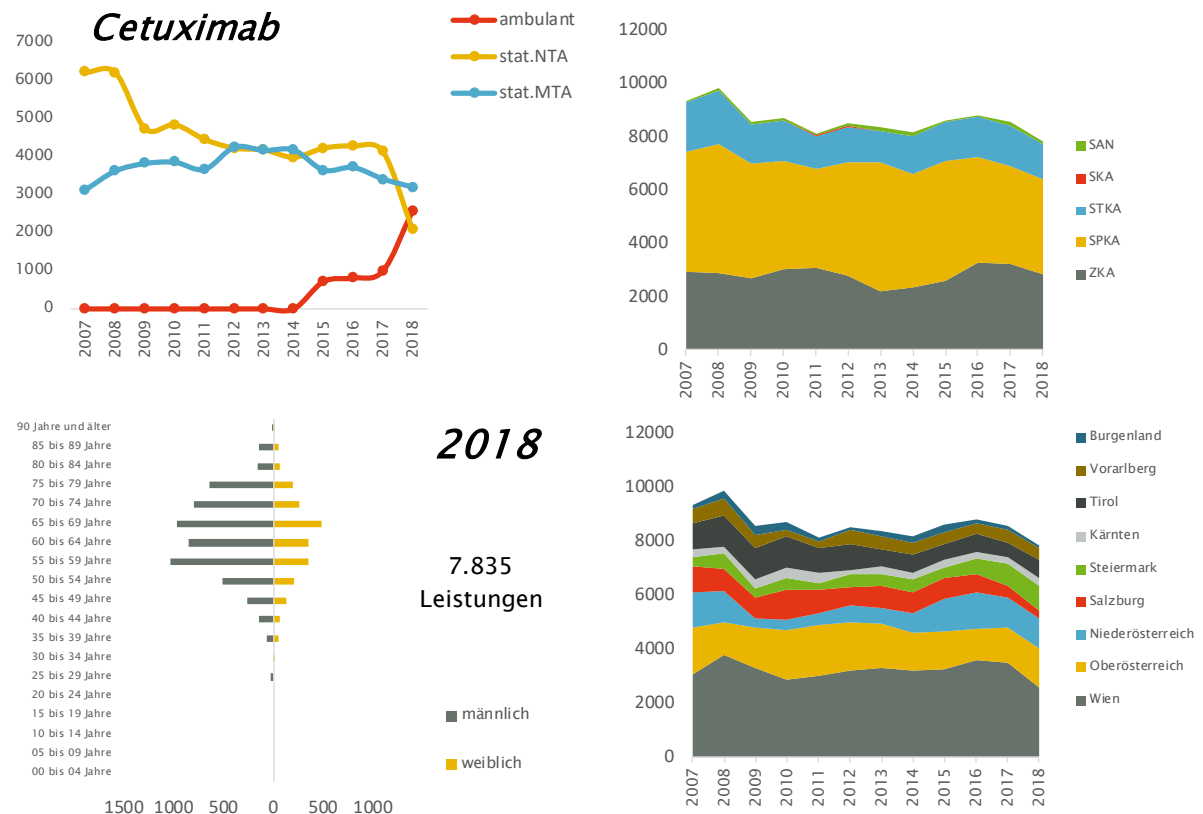
3.3.8 Cetuximab

Zulassung EMA: 29. 6. 2004 (Erbix)²⁶

LKF-Aufnahme: 2006

Abbildung 3.11:

Cetuximab zur Behandlung von Kopf- und Halsneubildungen sowie kolorektalen Neoplasmen



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Cetuximab wird häufig verwendet und kommt indikationsbedingt häufiger bei Männern als bei Frauen zum Einsatz. Insgesamt geht der Gebrauch tendenziell leicht zurück, eine Verschiebung von Nulltagesaufenthalten hin zu spitalsambulanten Besuchen ist gut erkennbar.

²⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>

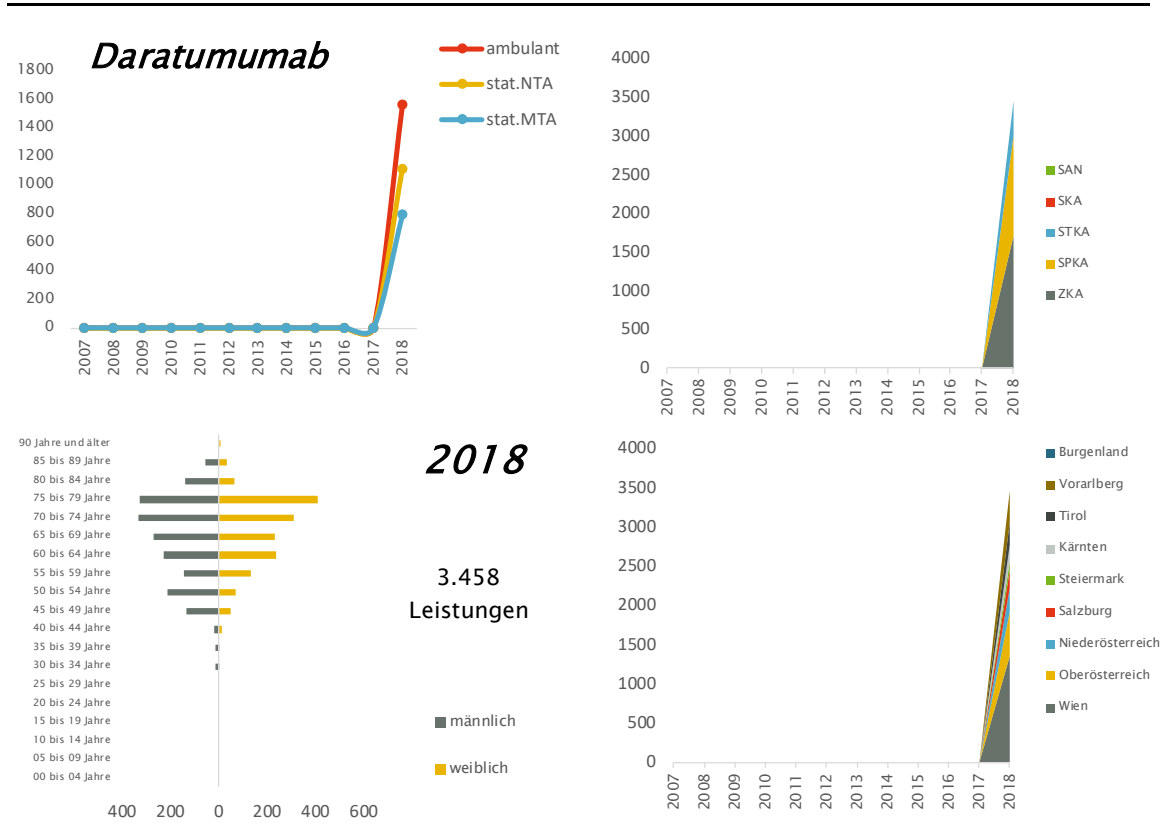
3.3.9 Daratumumab

Zulassung EMA: 20. 5. 2016 (Darzalex)²⁷

LKF-Aufnahme: 2018

Abbildung 3.12:

Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms



Kommentar:

Daratumumab ist erst seit 2018 im Leistungskatalog. Es wurde 2018 am häufigsten im spitalsambulanten Bereich eingesetzt.

²⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf, S. 26

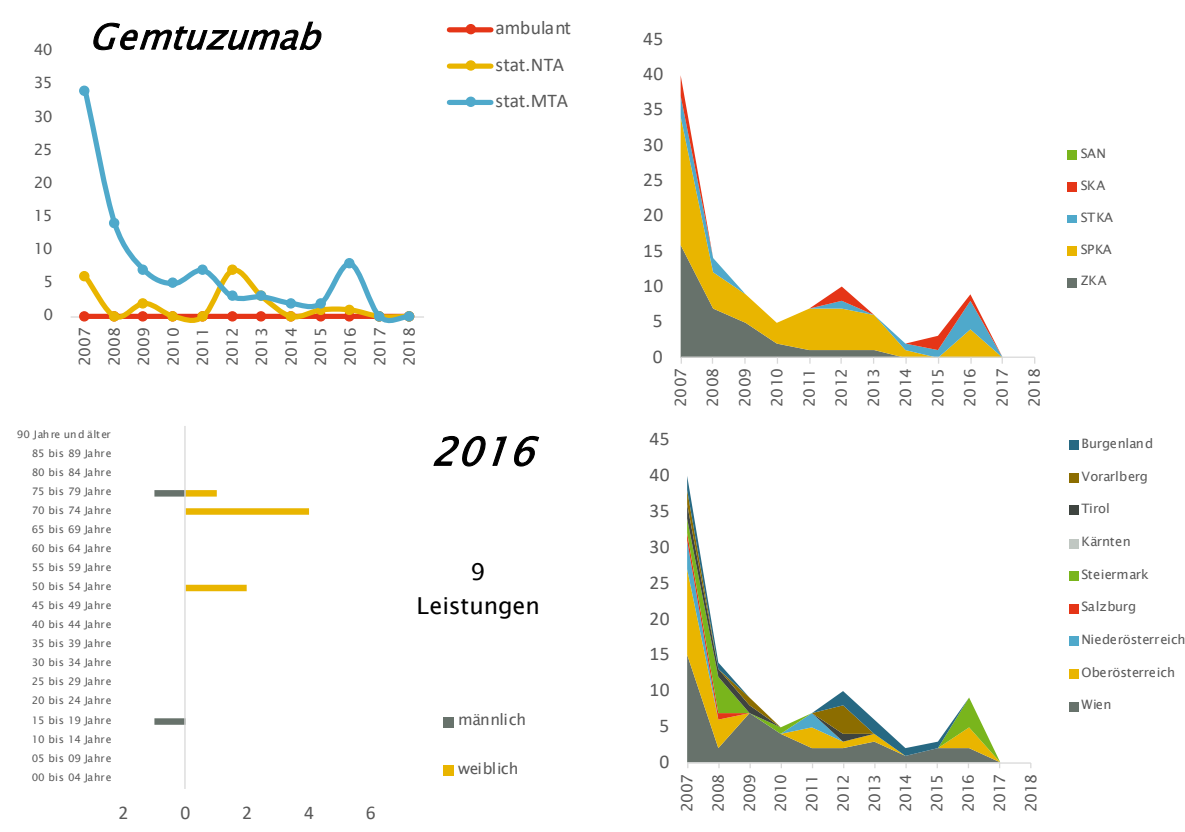
3.3.10 Gemtuzumab

Zulassung EMA: 19. 4. 2018 (Mylotarg)²⁸ (NEU)

LKF-Aufnahme: ursprünglich von 2002 bis 2017 im Leistungskatalog; für 2020 ist die Aufnahme von Gemtuzumab Ozogamicin vorgesehen²⁹.

Abbildung 3.13:

Gemtuzumab zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie



Kommentar:

Insgesamt nur minimale Fallzahlen. Im LKF-Modell 2020 ist es wieder als Fallpauschale vorgesehen.

²⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0#authorisation-details-section>

²⁹ https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/2/2/0/CH3988/CMS1128341476394/aenderungen_und_neuerungen_in_den_lkf-modellen_2020.pdf

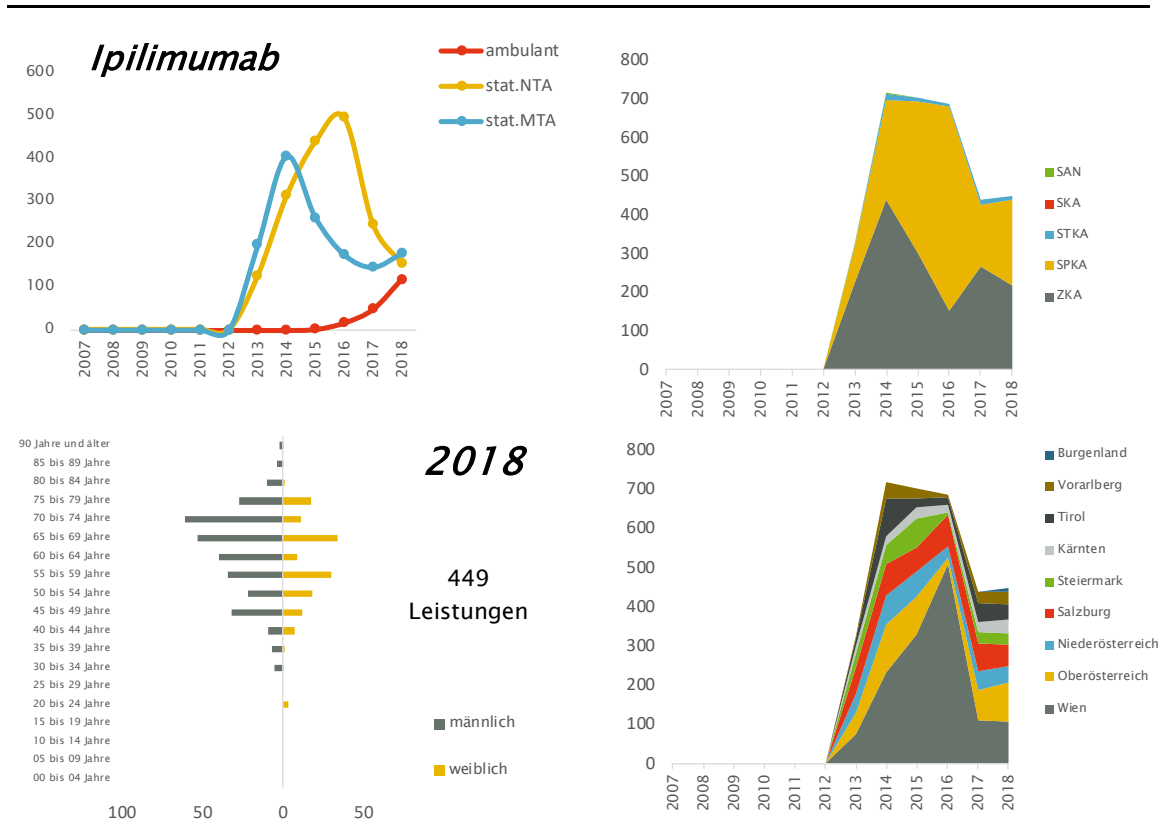
3.3.11 Ipilimumab

Zulassung EMA: 13. 7. 2011 (Yervoy)³⁰

LKF-Aufnahme: 2013

Abbildung 3.14:

Ipilimumab zur Behandlung von Melanomen und Nierenzellkarzinomen



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdocumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Ipilimumab ist jenes Präparat in der Gruppe der monoklonalen Antikörper mit dem höchsten LKF-Punktwert (Fallpauschale A), es wird relativ selten verwendet.

In den Darstellungen des Verlaufs fallen zwei Muster auf. Zum einen ist auch bei Ipilimumab die Verschiebung in den spitalsambulanten Bereich zu erkennen. Zum anderen fällt auf, dass nach einem Peak 2016, der überwiegend aus Verwendung des Präparats in Wien resultiert, ein deutlicher Rückgang vorliegt.

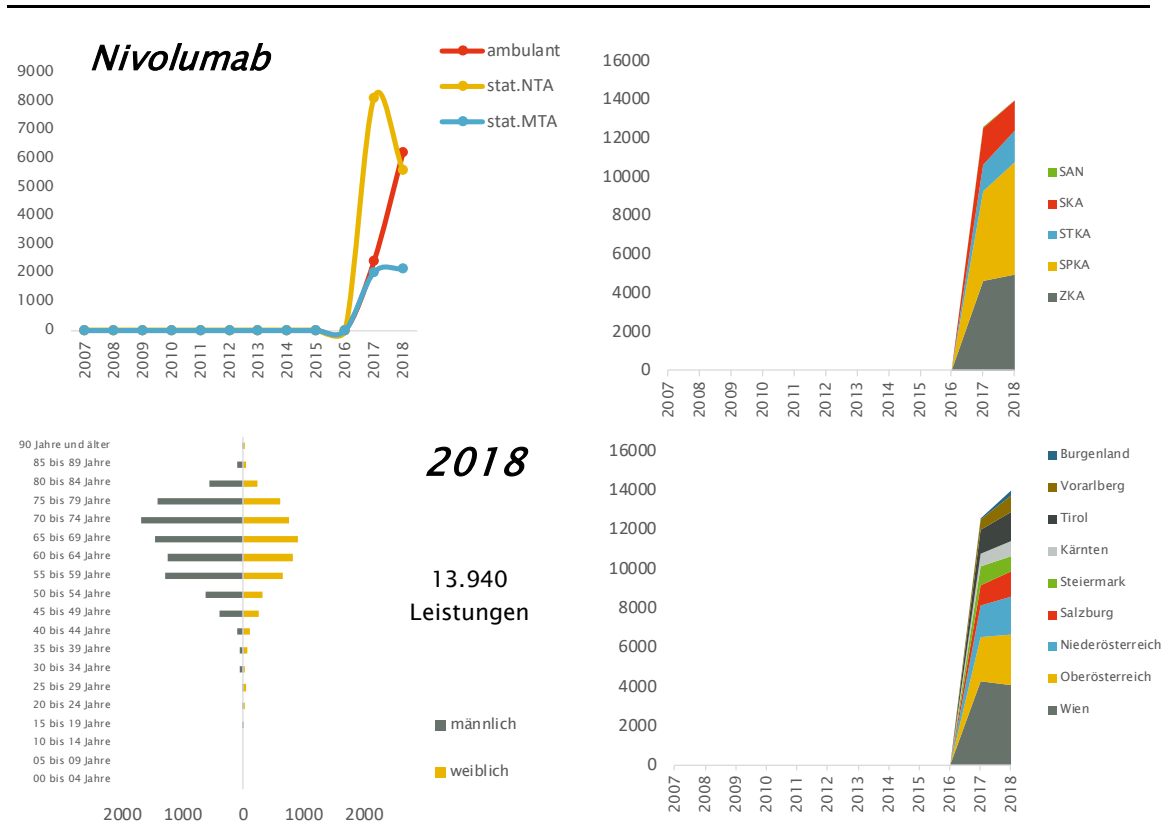
³⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>

3.3.12 Nivolumab

Zulassung EMA: 19. 6. 2015 (Opdivo)³¹

LKF-Aufnahme: 2017

Abbildung 3.15:
Nivolumab zur Behandlung maligner Melanome



Kommentar:

Nivolumab ist seit zwei Jahren im Einsatz und wird häufig verwendet.

³¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>

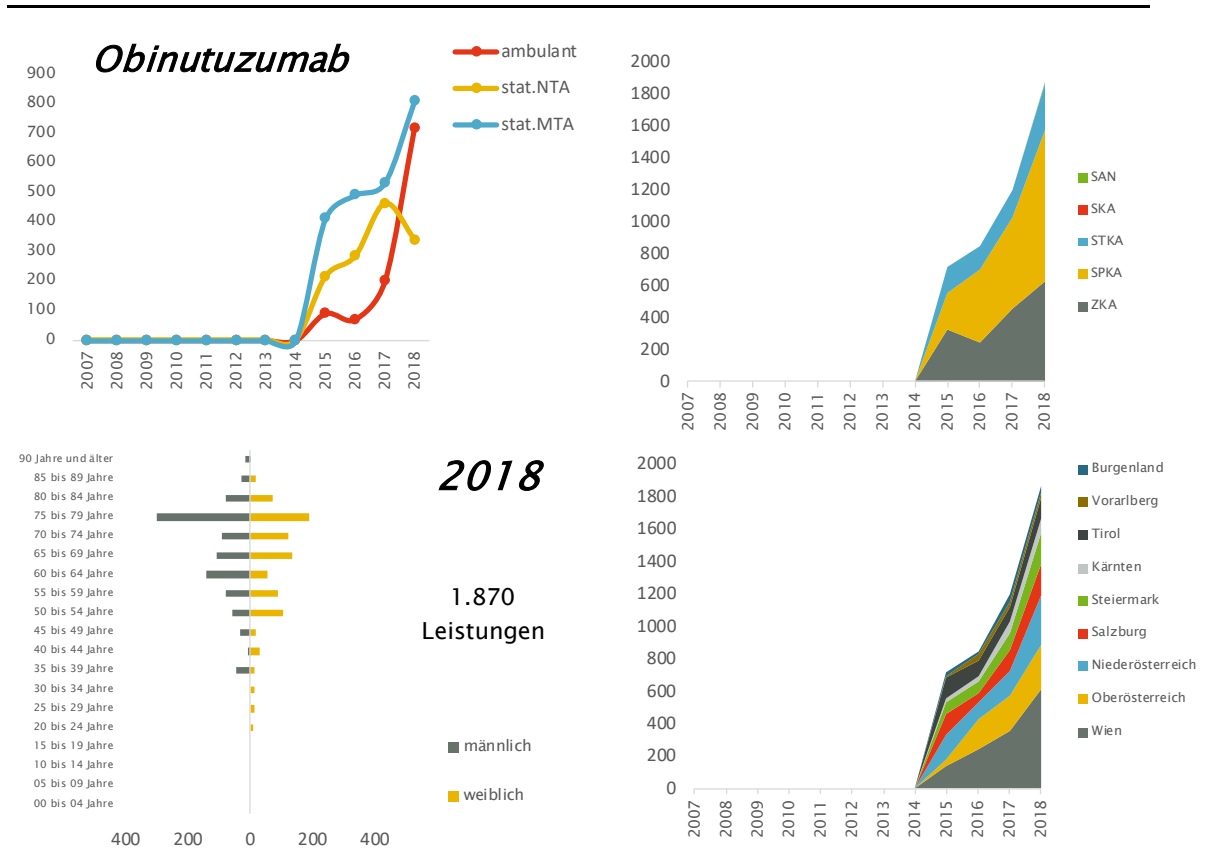
3.3.13 Obinutuzumab

Zulassung EMA: 23. 7. 2014 (GAZYVARO)³²

LKF-Aufnahme: 2015

Abbildung 3.16:

Obinutuzumab zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Der Gebrauch von Obinutuzumab steigt stark an.

³² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>

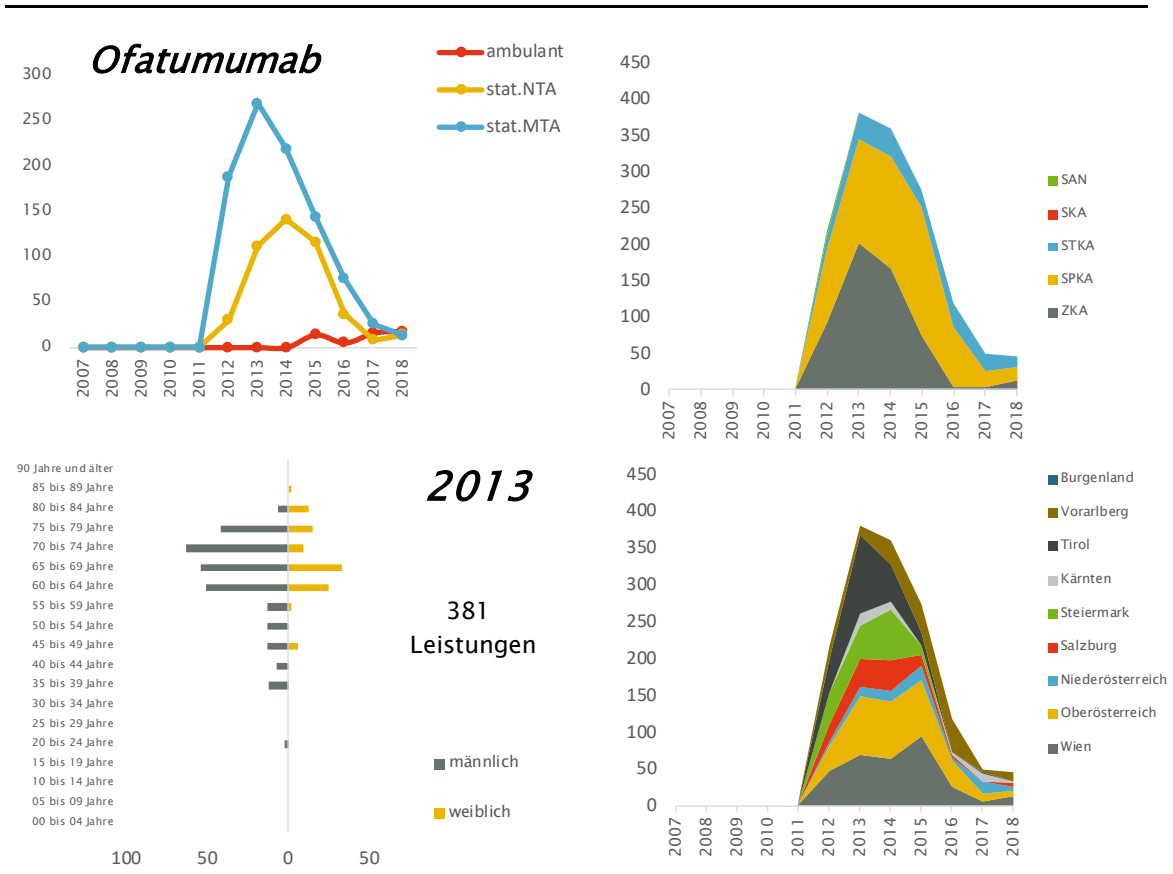
3.3.14 Ofatumumab

Zulassung EMA (Arzerra): 19. 4. 2010³³ / **Rücknahme der Zulassung: 28. 2. 2019**³⁴

LKF-Aufnahme: 2012/2016 (unterschiedliche Dosierungen)

Abbildung 3.17:

Ofatumumab zur Behandlung der rezidivierenden chronisch-lymphozytären Leukämie (CLL)



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdocumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Nach einem Peak im Jahr 2013 ist eine ständige Abnahme der Verwendung festzustellen, seit 2017 liegen nur mehr sehr geringe Fallzahlen vor.

Da die Zulassung 2019 zurückgenommen wurde, sollte Ofatumumab 2020 aus dem Leistungskatalog herausgenommen werden.

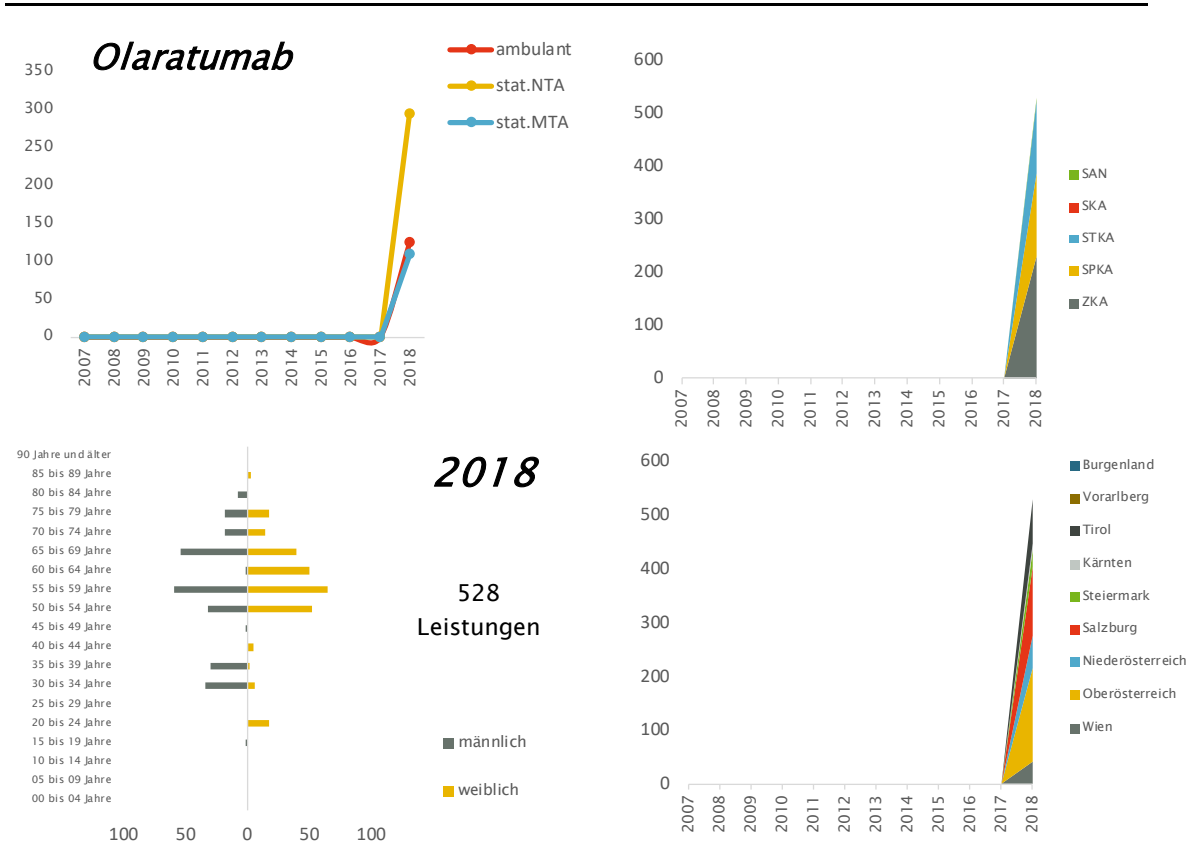
³³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arzerra#authorisation-details-section>

³⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

3.3.15 Olaratumab

Zulassung EMA: 9. 11. 2016 (Lartruvo)³⁵ / **Rücknahme der Zulassung:** 26. 4. 2019^{36 37}
LKF-Aufnahme: 2018

Abbildung 3.18:
Olaratumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms



Kommentar:

Olaratumab wurde 2018 selten verwendet. Da die Zulassung 2019 zurückgenommen wurde, sollte Olaratumab 2020 aus dem Leistungskatalog herausgenommen werden.

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lartruvo>

³⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lartruvo#patient-safety-section>

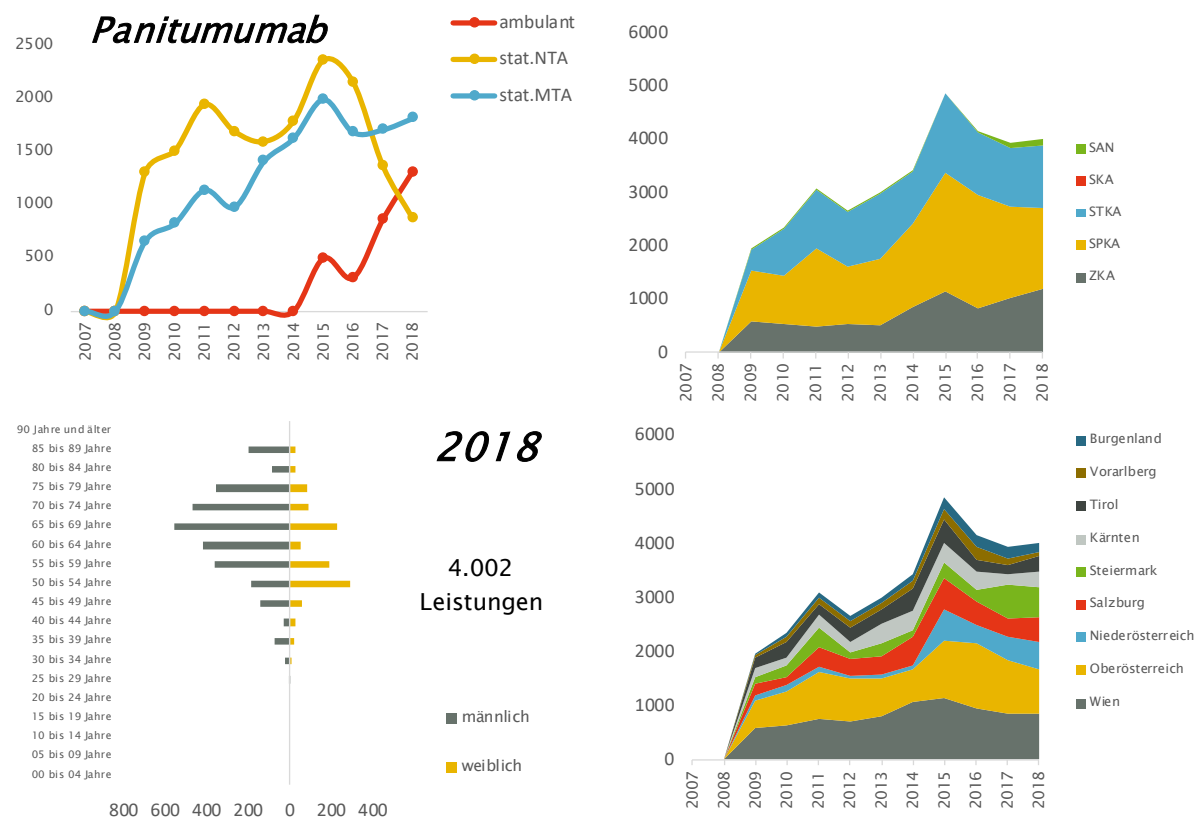
³⁷ No new patients should start treatment with Lartruvo after study shows cancer medicine does not prolong life (<https://www.ema.europa.eu/en/news/no-new-patients-should-start-treatment-lartruvo-after-study-shows-cancer-medicine-does-not-prolong>)

3.3.16 Panitumumab

Zulassung EMA: 3. 12. 2007 (Vectibix)³⁸

LKF-Aufnahme: 2009

Abbildung 3.19:
Panitumumab zur Behandlung von Kolorektalkarzinomen



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Nach einem nahezu kontinuierlichen Anstieg bis 2015 ist die Verwendung von Panitumumab wieder leicht rückläufig.

³⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>

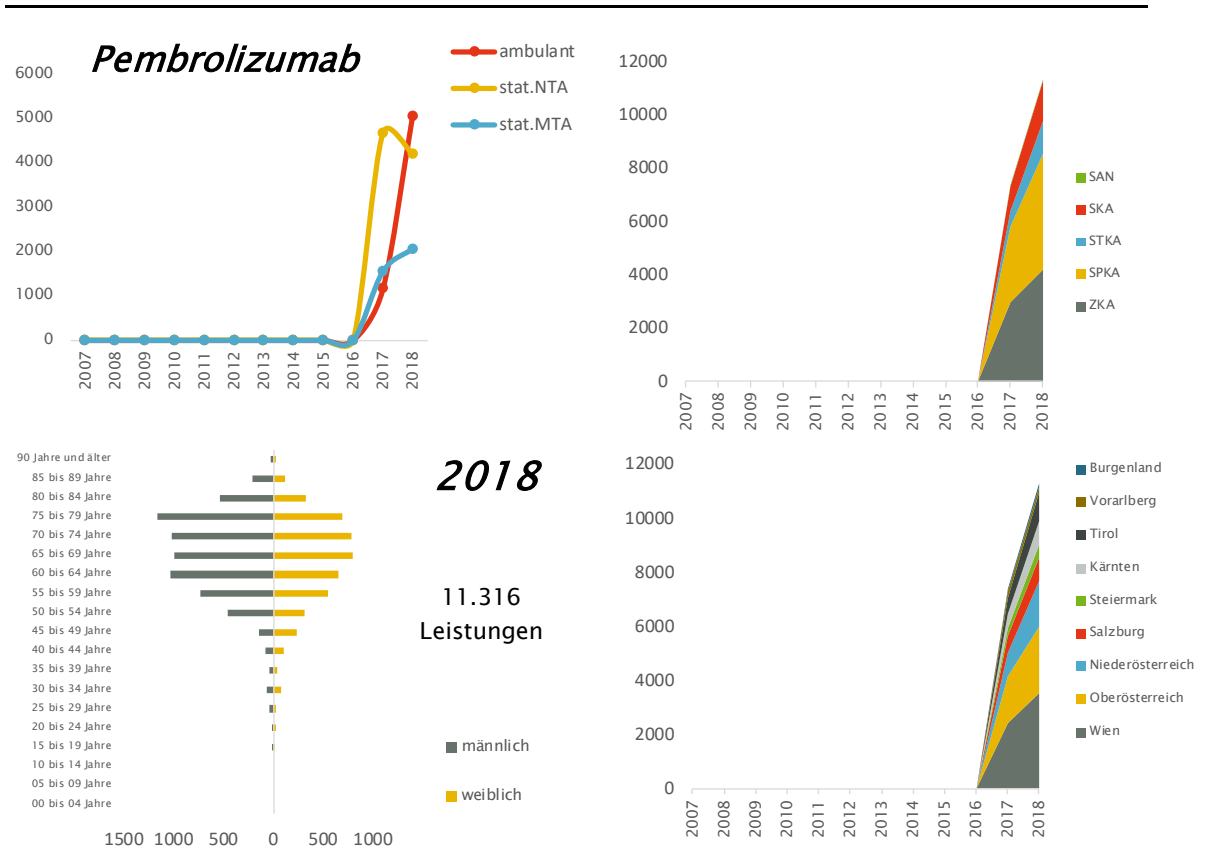
3.3.17 Pembrolizumab

Zulassung EMA: 17. 7. 2015 (KEYTRUDA)³⁹

LKF-Aufnahme: 2017

Abbildung 3.20:

Pembrolizumab, zugelassen für mehrere Indikationen (u. a. Melanom)



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Pembrolizumab ist seit 2017 im Leistungskatalog und wird häufig, vor allem ambulant verwendet.

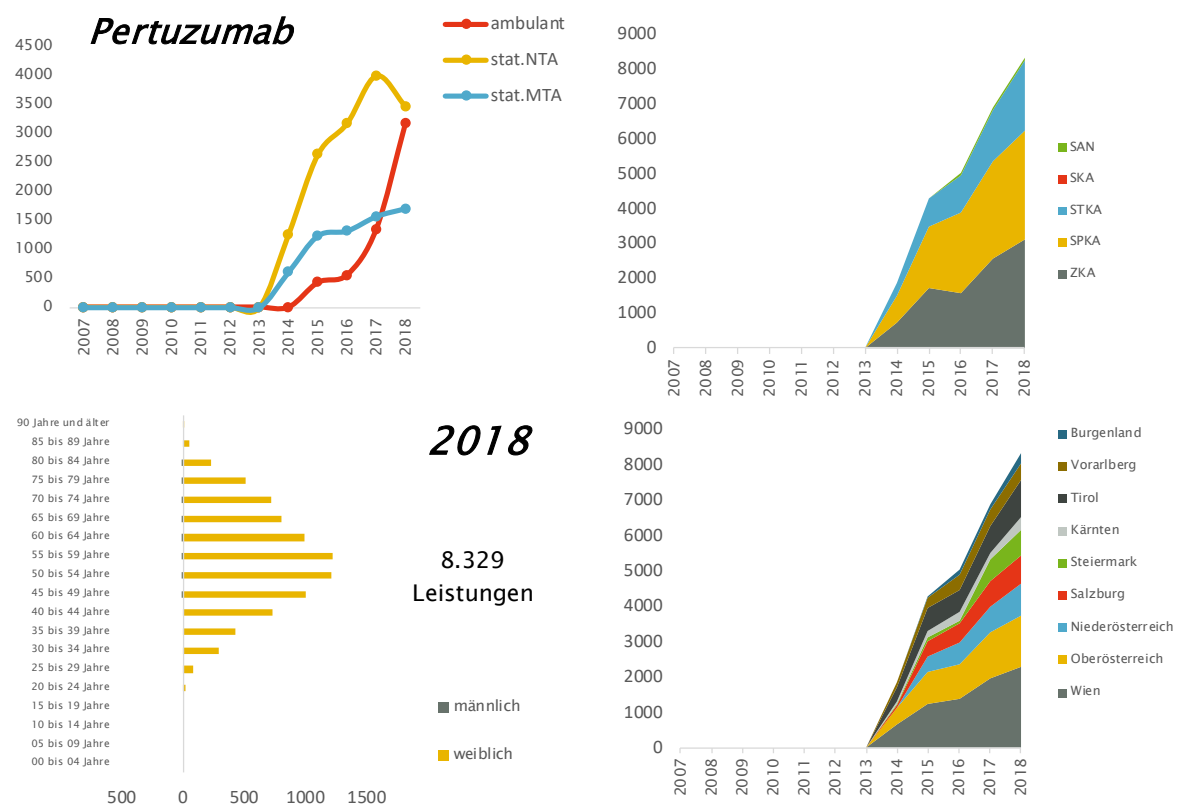
³⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

3.3.18 Pertuzumab

Zulassung EMA: 4. 3. 2013 (Perjeta)⁴⁰

LKF-Aufnahme: 2014

Abbildung 3.21:
Pertuzumab zur Behandlung von Mammakarzinomen



Quelle: BMASGK: Diagnosen- und Leistungsdokumentation; GÖG-eigene Darstellung

Kommentar:

Die Verwendung von Pertuzumab steigt seit 2014 stark an, auch bei mehrtägigen Aufenthalten ist eine leichte Zunahme zu verzeichnen.

⁴⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>

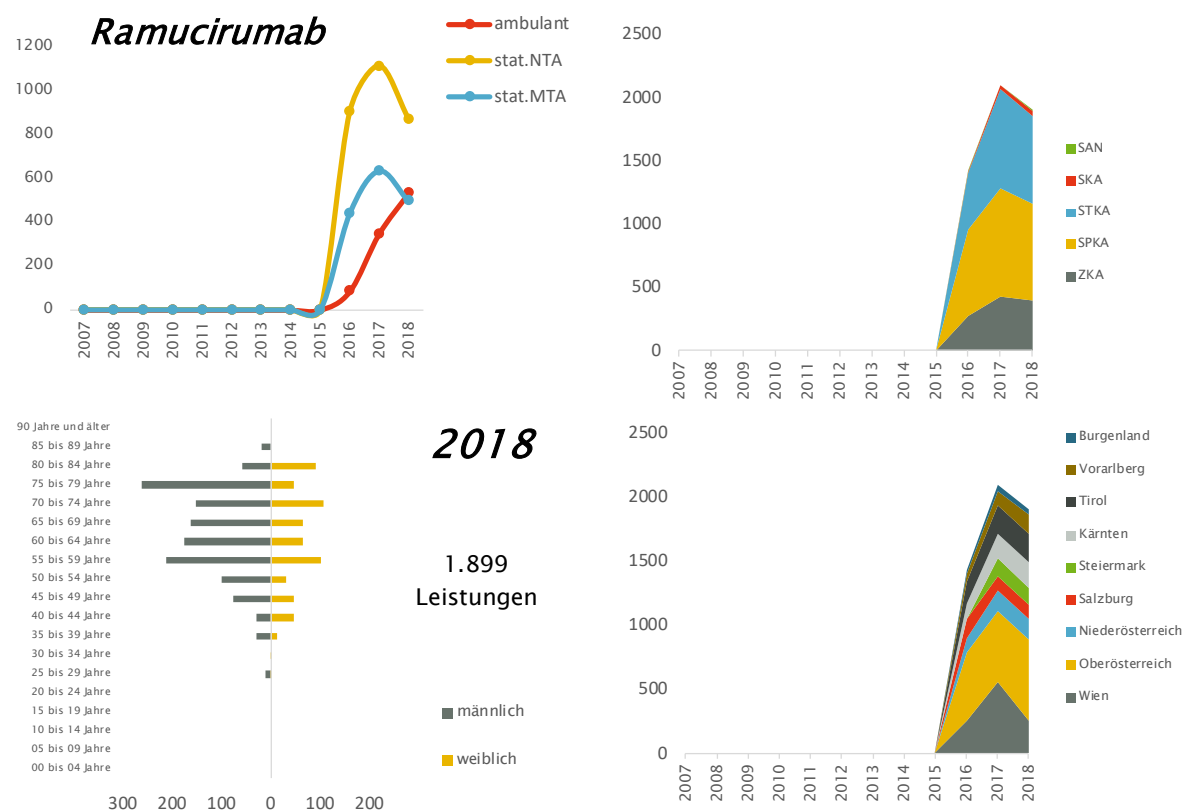
3.3.19 Ramucirumab

Zulassung EMA: 19. 12. 2014 (Cynamza)⁴¹

LKF-Aufnahme: 2016

Abbildung 3.22:

Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Kommentar:

Nach einem starken Anstieg nach Aufnahme in den Leistungskatalog ist nach 2017 ein leichter Rückgang zu erkennen, wobei dieser vor allem durch den starken Rückgang in Wien verursacht wird.

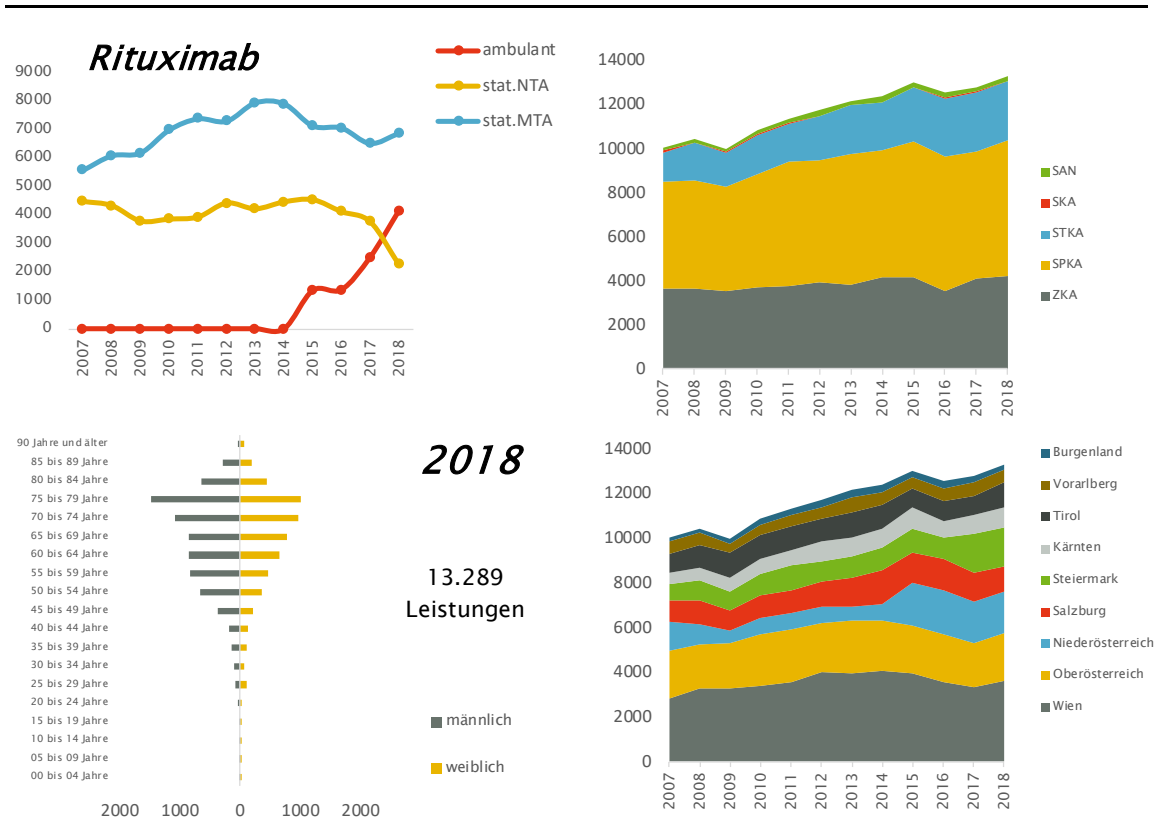
⁴¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cynamza>

3.3.20 Rituximab

Zulassung EMA: 2. 6. 1998 (MabThera)⁴²

LKF-Aufnahme: 2002

Abbildung 3.23:
Rituximab zur Behandlung maligner Lymphome



Kommentar:

Rituximab ist einer der ersten monoklonalen Antikörper. Der Gebrauch steigt leicht, aber kontinuierlich an und wird mehrheitlich in mehrtägigen stationären Aufenthalten eingesetzt.

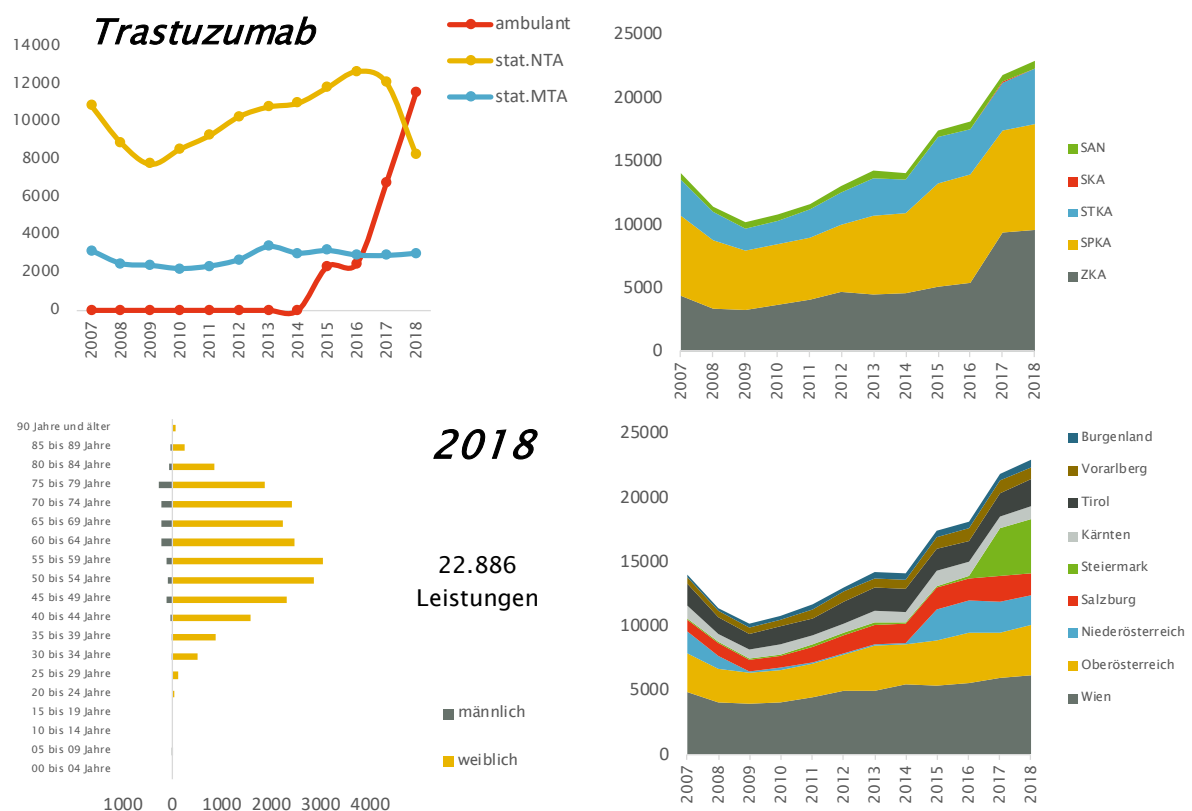
⁴² https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1999/199906183209/anx_3209_en.pdf

3.3.21 Trastuzumab

Zulassung EMA: 28. 8. 2000 (Herceptin)⁴³

LKF-Aufnahme: 2002

Abbildung 3.24:
Trastuzumab zur Behandlung früher Mammakarzinome



Kommentar:

In der Steiermark wurde der spitalsambulante Gebrauch von Trastuzumab erstmals 2017 dokumentiert. Das bedingt auch den deutlichen Anstieg der Fallzahlen.

Der Rückgang der Fallzahlen zwischen 2007 und 2009 ist auch auf die Verschiebung der Fälle in den ambulanten Bereich in Niederösterreich zurückzuführen. Diese Fälle sind erst mit Einführung der ambulanten Leistungsdokumentation 2015 wieder in den Daten sichtbar.

Indikationsbedingt (Mammakarzinom) wird Trastuzumab hauptsächlich bei Frauen angewandt.

⁴³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>

4 Diskussion und Fazit

Im operativen Ziel 5.2.4. des Krebsrahmenprogramms ist der gleiche Zugang aller Krebspatientinnen und -patienten zu evidenzbasierter Innovation festgelegt. Als Maßnahme wird die Einrichtung eines Monitorings der in die LKF aufgenommenen Leistungen empfohlen.

Für diese Studie wurden dazu folgende Ziele formuliert:

1. Über die Dokumentation monoklonaler Antikörper im Rahmen der LKF soll der **Zugang von Patientinnen/Patienten zu innovativer Therapie** in den Bundesländern und den unterschiedlichen Versorgungsstufen der Onkologie dargestellt werden.
2. Als **Grundlage für das Monitoring** soll eine retrospektive Analyse der Abbildung monoklonaler Antikörper von 2007 bis 2018 im Leistungskatalog im Vergleich mit der Zulassung bzw. Rücknahme der monoklonalen Antikörper durch die EMA durchgeführt werden.

Dabei stehen folgende Fragestellungen, die im Anschluss diskutiert werden sollen, im Fokus:

- » Wie schnell nach der EMA-Zulassung werden monoklonale Antikörper als Leistungen ins LKF-System eingepflegt und dann in Österreich angewandt, bzw. werden nach Rücknahme der Zulassung diese Medikamente wieder aus dem Leistungskatalog genommen?
- » Gibt es Unterschiede in der Anwendung/Dokumentation monoklonaler Antikörper in den Bundesländern und in den unterschiedlichen KA-Typen?
- » Gibt es auf das Alter und das Geschlecht bezogene Unterschiede bei der Anwendung?

Wie schnell nach der EMA-Zulassung werden monoklonale Antikörper als Leistungen ins LKF-System eingepflegt und in Österreich angewandt, bzw. werden nach Rücknahme der Zulassung diese Medikamente wieder aus dem Leistungskatalog genommen?

Grundsätzlich bedarf es für die **Aufnahme einer Leistung in den Leistungskatalog** und damit in die LKF für Onkologika der Zulassung durch die EMA und der Einmeldung in das VAEV-System des BMASGK. Somit ist es möglich, dass ein onkologisches Medikament zwar von der EMA zugelassen ist, aber nicht (oder erst zu einem späteren Zeitpunkt) in den Leistungskatalog aufgenommen wird.

Die untersuchten monoklonalen Antikörper werden im Mittel 18 Monate nach ihrer Zulassung durch die EMA in den Leistungskatalog aufgenommen (vgl. dazu auch Kap.3.2, Abbildung 3.4). Der Zeitraum von 18 Monaten entspricht in etwa jenem Zeitraum, der sich von der Einmeldefrist bzw. der Zulassung des Medikaments (bis spätestens April des Jahres vor der Aufnahme in den Leistungskatalog) bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des jährlich überarbeiteten Leistungskatalogs ergibt. Grundsätzlich ist es jeder Krankenanstalt freigestellt, ein Medikament nach der Zulassung auch anzuwenden. Abgerechnet können die Medikamente in diesem Fall unter der MEL „XA149 sonstige Chemo- oder Immuntherapie“ werden, die allerdings nur wenige LKF-Punkte ergibt und dadurch nicht kostendeckend ist. Inwieweit Onkologika nach ihrer Zulassung vor der Aufnahme in die LKF verabreicht werden, kann aus den Routinedaten nicht abgeleitet werden. Hierzu könnte eine qualitative Untersuchung weitere Aufschlüsse geben.

International gesehen, ist die Zeitspanne von 18 Monaten von der Zulassung bis zur Regelfinanzierung schwierig vergleichbar, da Onkologika unterschiedlich finanziert werden und nur selten über ein DRG-System abgegolten werden. Österreich dürfte mit der Zeitspanne von 18 Monaten im vorderen Feld liegen.

Sobald ein monoklonaler Antikörper in den Leistungskatalog aufgenommen ist, wird er auch im gleichen Jahr verwendet/dokumentiert. Dies dürfte daran liegen, dass die (oft erheblichen) Medikamentenkosten in der Leistungskomponente der Pauschale enthalten sind und somit abgegolten werden.

Die Analyse ging auch der Frage nach, wie sich eine **Rücknahme der Zulassung durch die EMA** auf die Abbildung im Leistungskatalog und die Anwendung/Dokumentation in den österreichischen KA auswirkt. Bis 2018 wurden vier Medikamente, deren Zulassung von der EMA zurückgezogen worden war, im Leistungskatalog identifiziert. Das erste der vier Medikamente – Catumaxomab – wurde bereits 2015 und somit zwei Jahre vor der Rücknahme der Zulassung durch die EMA aus dem Leistungskatalog gestrichen. Die folgenden Medikamente sind aber trotz der Rücknahme ihrer Zulassung durch die EMA weiterhin im Leistungskatalog enthalten:

- » Alemtuzumab, Rücknahme der Zulassung 2012, das nach einem deutlichen Rückgang von 2012 bis 2014 auf niedrigem Niveau weiterhin verwendet wird
- » Ofatumumab, Rücknahme der Zulassung 2019, das bereits ab 2015 einen starken Rückgang in der Verwendung zeigte, aber weiterhin (vereinzelt) verwendet wird
- » Olaratumab, Rücknahme der Zulassung 2019, das erst 2018 in den Leistungskatalog aufgenommen wurde

Aufgrund der Erkenntnis, dass trotz einer erloschenen EMA-Zulassung einzelne Medikamente im Leistungskatalog noch refundiert werden, wird empfohlen, zumindest jährlich sämtliche dort enthaltenen medikamentösen Tumorthérapien (speziell monoklonale Antikörper) hinsichtlich ihrer Zulassung zu überprüfen und, wenn eine Rücknahme der Zulassung erfolgt ist, diese Medikamente aus dem Leistungskatalog zu streichen.

Da in den letzten Jahren die Anzahl der monoklonalen Antikörper, die in die LKF aufgenommen wurden, stark angestiegen ist, wäre zu überlegen, vor der LKF-Aufnahme monoklonaler Antikörper, die auch einen bedeutenden Kostenfaktor darstellen und somit auch in der Leistungskomponente hoch bepunktet sind, wie bei anderen Therapien/Operationen ein systematisches Review oder ein Kurzassessment (z.B. auch beim AIHTA) in Auftrag zu geben. Am Beispiel Olaratumab sieht man, dass manche monoklonalen Antikörper als „orphan drug“ mit nur wenig Evidenz zugelassen werden und dann recht schnell eine Rücknahme der Zulassung erfolgt.

Da zunehmend Biosimilars nach Ablauf des Patentschutzes von Originalpräparaten als Alternativen auf den Markt kommen, wäre auch zu überprüfen, inwieweit hier kostengünstigere Medikamente zur Anwendung gelangen könnten und ob gegebenenfalls auch eine Anpassung der Bepunktung notwendig wäre.

Gibt es Unterschiede in der Anwendung/Dokumentation monoklonaler Antikörper in den Bundesländern und in den unterschiedlichen KA-Typen?

Durch die getrennte Darstellung von MTA (Aufenthalte mit mindestens einer Übernachtung), NTA (Aufenthalte innerhalb eines Tages) und ambulanten Besuchen in einer Zeitreihe von 2007 bis 2018 konnte gezeigt werden, dass die Dokumentation/Verabreichung in den Bundesländern unterschiedlich ist (vgl. Abbildung 3.1).

In der Steiermark wurden schon vor 2002, nach Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung zwischen Land und GKK, die onkologischen medikamentösen Therapien (und somit auch die monoklonalen Antikörper), die tagesklinisch verabreicht wurden, aus dem stationären Bereich ausgelagert. Da es damals noch keine ambulante Leistungsdokumentation gab, wurden diese Fälle in der DLD nicht erfasst. Erst mit der Einführung der LKF ambulant sind diese Fälle als ambulante Besuche ab 2017 dokumentiert.

Eine ähnliche Vereinbarung zwischen Land und GKK gab es 2007 auch in Niederösterreich, wodurch auch dort ab 2009 nahezu keine onkologischen NTA-Fälle mehr aufscheinen. NÖ hat aber mit Beginn der ambulanten Leistungsdokumentation diese Fälle bereits ab 2015 ambulant dokumentiert.

In Kärnten wurden mit der Einführung der LKF ambulant ab 2017 alle NTA mit onkologischer Therapie in den ambulanten Bereich verschoben, in Wien ab 2018.

Abgesehen von den Dokumentationsunterschieden zwischen den Bundesländern kann bei gesamthafter Betrachtung der stationären und ambulanten Daten 2018 davon ausgegangen werden, dass in allen Bundesländern monoklonale Antikörper verabreicht werden.

Da es (noch) keine Einstufung der Krankenanstalten in die im ÖSG vorgesehene onkologische Versorgung (ONKZ, ONKS und ONKA) in allen RSG in Österreich gibt, wurden die Krankenanstaltentypen gemäß ÖSG und KAKuG zur Klassifizierung der Krankenanstalten gewählt, da davon ausgegangen werden kann, dass in Zentral-KA ein ONKZ eingerichtet ist, in Schwerpunkt-KA ein ONKS und zumindest in einem Teil der Standard-KA ein ONKA. Zusätzlich wurden noch Sanatorien und Sonderkrankenanstalten der Vollständigkeit halber als eigene Klassen ausgewertet.

Es zeigt sich, dass die Verabreichung monoklonaler Antikörper zu einem sehr großen Teil (drei Viertel aller Leistungen) in Zentral- und Schwerpunkt-KA stattfindet. Damit ist davon auszugehen, dass die Qualitätsanforderungen des ÖSG zur Einbringung aller Patientinnen/Patienten mit einer onkologischen Erstdiagnose in ein interdisziplinäres Tumorboard sowie betreffend die Anordnung medikamentöser Tumorthérapien durch Ärztinnen/Ärzte mit der nötigen Ausbildung und Erfahrung zumindest für die Therapie mit monoklonalen Antikörpern zum überwiegenden Teil umgesetzt werden. Alle ONKZ und ONKS verfügen über zumindest ein Tumorboard (viele auch über mehrere entitätsspezifische Tumorboards, z. B. für Brustkrebs, für kolorektale Karzinome etc.) und haben eine Koordinationsfunktion inne. Nach Anordnung und Ersttherapie in einem ONKZ oder ONKS kann die weitere Therapie auch wohnortnahe in Standard-KA/ONKA durchgeführt werden. Einzelne monoklonale Antikörper wie z.B. Ipilimumab werden fast ausschließlich in Zentral-

und Schwerpunkt-KA angewandt, wobei angemerkt werden muss, dass Ipilimumab einer der teuersten monoklonalen Antikörper ist.

Gibt es auf das Alter und das Geschlecht bezogene Unterschiede bei der Anwendung?

Die eigentliche Fragestellung richtete sich nach alters- und/oder geschlechtsspezifischen Benachteiligungen. In der Darstellung einzelner Medikamente wird deutlich, dass sich deren Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht nach der Indikation richtet. Da einige monoklonale Antikörper bei unterschiedlichen Krebserkrankungen (und damit unterschiedlichen Indikationen) eingesetzt werden können, wäre eine genaue Analyse unter Berücksichtigung der Hauptdiagnosen notwendig, die in der gegenständlichen Studie nicht geleistet werden konnte.

Fazit

Um den Zugang zu innovativer onkologischer Therapie abbilden zu können, wurden monoklonale Antikörper herangezogen, deren Anwendung in den letzten Jahren eine dynamische Entwicklung zeigen und im Rahmen der LKF dokumentiert werden.

Die gegenständliche Studie zeigt, dass sich die Verwendung innovativer Onkologika aus der Perspektive der Leistungserbringer umfassend aus der Routinedokumentation im LKF-System darstellen lässt. Die Voraussetzung dafür war die erstmalige Verschränkung der seit Jahrzehnten bestehenden Dokumentation im stationären Bereich mit den seit 2015 verfügbaren Daten der ambulanten Dokumentation. Die explorativen Analysen wurden mithilfe eines speziell entwickelten Dashboard-Tools durchgeführt.

Für die untersuchten monoklonalen Antikörper wurden als durchschnittliche Zeitspanne von der EMA-Zulassung bis zur Verfügbarkeit im Leistungskatalog 18 Monate ermittelt. In der Detailbetrachtung zeigte sich, dass drei Monoklonale-Antikörper-Leistungen noch im Leistungskatalog abgebildet sind (und zum Teil auch dokumentiert/verabreicht werden), obwohl die Zulassung dieser Medikamente auf europäischer Ebene bereits aufgehoben worden war. Da Rücknahmen der Zulassung (beispielsweise aufgrund neuer Studien über Nebenwirkungen) keine Einzelfälle sind und die Konsequenzen (strengere Indikationsstellung oder Aufgabe der Therapieform) umgehend umzusetzen sind, wird daher ein jährliches Monitoring des Zulassungsstatus der abgebildeten Medikamente empfohlen. Zusätzlich könnte im Rahmen des Monitorings auch erhoben werden, welche neuen monoklonalen Antikörper, deren Zulassung auf europäischer Ebene bereits erfolgt ist, bisher noch nicht in die LKF aufgenommen wurden, da sie noch nicht via VAEV-System eingemeldet wurden.

Die Dokumentation/Verabreichung medikamentöser Tumorthérapien unterliegt sich unterschiedlich schnell verändernden strukturellen Bedingungen in den Bundesländern. Prinzipiell wird die Möglichkeit der Abrechnung monoklonaler Antikörper im Jahr der Abbildung des Medikaments im Leistungskatalog von allen Bundesländern genutzt. Vor allem seit Einführung der LKF ambulant 2017 ist ein Trend zur Auslagerung der Leistungen vom stationären in den ambulanten Bereich deutlich zu erkennen. Es kommt aber auch zu einer Verschiebung von stationären Mehrtagesaufenthalten (MTA) zu Nulltagesaufenthalten (NTA). Diese Entwicklung unterscheidet sich auf Bundeslandebene deutlich.

In Hinblick auf strukturelle Voraussetzungen zeigt sich, dass onkologische Therapien mit monoklonalen Antikörpern hauptsächlich in besonders gut ausgestatteten Zentral- und Schwerpunkt-KA verabreicht werden, aber vor allem bei häufig verwendeten onkologischen Medikamenten auch eine wohnortnahe Versorgung stattfindet.

Im Dashboard-Tool wurde auch eine Aufschlüsselung der Leistungserbringung nach Alter und Geschlecht durchgeführt. Die Darstellungen zeigen die erwartbare entitätsspezifische Verteilung und geben Anhaltspunkte für eine indikationskonforme Applikation. Weiterführende Analysen unter Berücksichtigung der dokumentierten Hauptdiagnosen könnten sich mit der Frage einer indikationsgerechten Versorgung und damit mit einem bedarfsgerechten Zugang beschäftigen.

Gesamt gesehen ist festzustellen, dass das Volumen der Therapien mit monoklonalen Antikörpern stetig anwächst, sich von 2007 bis 2018 mehr als verdreifacht hat und stark steigende Kosten verursacht. Daher wäre zu überlegen vor der Aufnahme einer medikamentösen onkologischen Therapie in den Leistungskatalog, wie dies bei anderen Therapien/Operationen schon Routine ist, ein Kurzassessment bzw. eine Budget-Impact-Analyse in Auftrag zu geben.

5 Literatur

BMG (2017): Krankenanstalten – Online-Verzeichnis [online]. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankenanstalten/Krankenanstalten_Online_Verzeichnis/ [Zugriff am 15. 5. 2018]

BMGF (2017): ÖSG 2017 – Österreichischer Strukturplan Gesundheit 2017 inklusive Großgeräteplan gemäß Beschluss der Bundesgesundheitskommission. Verfasst von der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) im Auftrag der Bundesgesundheitsagentur, Wien

Onkologie-Beirat (2014): Krebsrahmenprogramm Österreich. Bundesministerium für Gesundheit, Wien

Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(2):147–59. doi: 10.1038/nrd1957 [published Online First: 2006/01/21]

Anhang: Zugelassene Arzneispezialitäten der ATC- Gruppe „monoklonale Antikörper“ (L01XC) im österreichischen Arzneispezialitätenregister

Im österreichischen Arzneispezialitätenregister (ÖASR) wurden alle Arzneimittel mit dem ATC-Code „L01XC monoklonale Antikörper“ ausgewählt. Dargestellt werden die unterschiedlichen Handelsnamen.

Tabelle A:
Gruppe „L01XC“, monoklonale Antikörper, im Arzneispezialitätenregister

LKF	Wirkstoff	ATC-Code	Produktname	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Inhaber/-in
ja	BEVACIZUMAB	L01XC07	Avastin	EU/1/04/300/001-002	2005-01-12	Roche Registration GmbH
ja	BEVACIZUMAB	L01XC07	MVASI	EU/1/17/1246/001-002	2018-01-15	Amgen Europe B.V.
ja	BEVACIZUMAB	L01XC07	Zirabev	EU/1/18/1344/001-002	2019-02-14	Pfizer Europe MA EEIG
ja	BLINATUMOMAB	L01XC19	BLINCYTO	EU/1/15/1047/001	2015-11-23	Amgen Europe BV
ja	BRENTUXIMAB VEDOTIN	L01XC12	ADCETRIS	EU/1/12/794/001	2012-10-25	Takeda Pharma A/S
ja	CETUXIMAB	L01XC06	Erbix	EU/1/04/281/003,005	2007-02-20	Merck Europe B.V.
ja	DARATUMUMAB	L01XC24	DARZALEX	EU/1/16/1101/001-002	2016-05-20	Janssen-Cilag International NV
ja	ELOTUZUMAB	L01XC23	Empliciti	EU/1/16/1088/001	2016-05-11	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
ja	ELOTUZUMAB	L01XC23	Empliciti	EU/1/16/1088/002	2016-05-11	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
ja	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	L01XC05	MYLOTARG	EU/1/18/1277/001	2018-04-19	Pfizer Europe MA EEIG
ja	IBRITUMOMAB TIUXETAN	L01XC; V10XX02	Zevalin	EU/1/03/264/001	2004-01-16	Spectrum Pharmaceuticals BV
ja	IPILIMUMAB	L01XC11	YERVOY	EU/1/11/698/001-002	2011-07-13	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
ja	NECITUMUMAB	L01XC22	Portrazza	EU/1/15/1084/001	2016-02-15	Eli Lilly Nederland BV

LKF	Wirkstoff	ATC-Code	Produktname	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Inhaber/-in
ja	NIVOLUMAB	L01XC17	OPDIVO	EU/1/15/1014/001-003	2015-06-19	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
ja	OBINUTUZUMAB	L01XC15	Gazyvaro	EU/1/14/937/001	2014-07-23	Roche Registration GmbH
ja	OLARATUMAB	L01XC27	Lartruvo	EU/1/16/1143/001-003	2016-11-09	Eli Lilly Nederland B.V.
ja	PANITUMUMAB	L01XC08	Vectibix	EU/1/07/423/001-003	2007-12-03	Amgen Europe BV
ja	PEMBROLIZUMAB	L01XC18	KEYTRUDA	EU/1/15/1024/001	2015-07-17	Merck Sharp & Dohme BV
ja	PEMBROLIZUMAB	L01XC18	KEYTRUDA	EU/1/15/1024/002	2016-08-18	Merck Sharp & Dohme BV
ja	PERTUZUMAB	L01XC13	Perjeta	EU/1/13/813/001	2013-03-04	Roche Registration GmbH
ja	RAMUCIRUMAB	L01XC	Cyamza	EU/1/14/957/001-003	2014-12-19	Eli Lilly Nederland BV
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Blitzima	EU/1/17/1205/001	2017-07-13	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/001	1998-06-02	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/002	1998-06-02	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/003	2014-03-21	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	MabThera	EU/1/98/067/004	2016-05-26	Roche Registration GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Ritemvia	EU/1/17/1207/001	2017-07-13	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Rixathon	EU/1/17/1185/001-002	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Rixathon	EU/1/17/1185/003-004	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Riximyo	EU/1/17/1184/001-002	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Riximyo	EU/1/17/1184/003-004	2017-06-15	Sandoz GmbH
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Truxima	EU/1/16/1167/001	2017-02-17	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	RITUXIMAB	L01XC02	Truxima	EU/1/16/1167/002	2017-05-18	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Herceptin	EU/1/00/145/001	2000-08-28	Roche Registration GmbH
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Herceptin	EU/1/00/145/002	2013-08-26	Roche Registration GmbH
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Herzuma	EU/1/17/1257/001	2018-02-09	Celltrion Healthcare Hungary Kft.

LKF	Wirkstoff	ATC-Code	Produktname	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Inhaber/-in
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Herzuma	EU/1/17/1257/002	2018-09-20	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	KANJINTI	EU/1/18/1281/001	2018-05-16	Amgen Europe B.V.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	KANJINTI	EU/1/18/1281/002	2018-05-16	Amgen Europe B.V.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Ogivri	EU/1/18/1341/001	2018-12-12	Mylan S.A.S.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Ogivri	EU/1/18/1341/002	2019-06-14	Mylan S.A.S.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Ontruzant	EU/1/17/1241/001	2017-11-15	Samsung Bioepis NL B.V.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Ontruzant	EU/1/17/1241/002	2019-02-14	Samsung Bioepis NL B.V.
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Trazimera	EU/1/18/1295/001	2018-07-26	Pfizer Europe MA EEIG
ja	TRASTUZUMAB	L01XC03	Trazimera	EU/1/18/1295/002	2019-03-14	Pfizer Europe MA EEIG
ja	TRASTUZUMAB	L01XC14	Kadcyla	EU/1/13/885/001	2013-11-15	Roche Registration GmbH
ja	TRASTUZUMAB	L01XC14	Kadcyla	EU/1/13/885/002	2013-11-15	Roche Registration GmbH
ab 2019	ATEZOLIZUMAB	L01XC32	Tecentriq	EU/1/17/1220/001	2017-09-21	Roche Registration GmbH
ab 2019	ATEZOLIZUMAB	L01XC32	Tecentriq	EU/1/17/1220/002	2019-08-26	Roche Registration GmbH
ab 2019	AVELUMAB	L01XC	Bavencio	EU/1/17/1214/001	2017-09-18	Merck Europe B.V.
nein	CEMIPLIMAB	L01XC33	LIBTAYO	EU/1/19/1376/001	2019-06-28	Regeneron Ireland U.C.
ab 2020	DINUTUXIMAB BETA	L01XC	Qarziba	EU/1/17/1191/001	2017-05-08	EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
ab 2020	DURVALUMAB	L01XC28	IMFINZI	EU/1/18/1322/001-002	2018-09-21	AstraZeneca AB
ab 2019	INOTUZUMAB OZOGAMICIN	L01XC26	BESPONSA	EU/1/17/1200/001	2017-06-29	Pfizer Europe MA EEIG
nein	MOGAMULIZUMAB	L01XC25	POTELIGEO	EU/1/18/1335/001	2018-11-22	Kyowa Kirin Holdings B.V.

Quelle: Arzneispezialitätenregister; GÖG-eigene Darstellung