

PS155 Biologika zur Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Therapiekontinuität und assoziierte Arzneimittelkosten

A Groth¹, T Wilke², A Brandes³, B Ratsch³, A Fuchs⁴, B Deiters⁵, B Bokemeyer⁶

¹IPAM e.V., Wismar, ²Ingress-Health HWM GmbH, Wismar, ³Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, ⁴AOK PLUS, Dresden, ⁵GWG ServicePlus AG, Düsseldorf, ⁶Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

Hintergrund

- Morbus Crohn (MC; ICD-10: K50) und Colitis Ulcerosa (CU; ICD-10: K51) sind die wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Deutschland [1,2]. Die Erkrankung geht mit einer erheblich verminderten Lebensqualität einher [3]. Die Therapiemöglichkeiten haben sich andererseits in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert, unter anderem durch die Verfügbarkeit neuer biologischer Wirkstoffe [1,2].
- Daten über Abbruch- und Wechselraten biologischer Wirkstoffe bei deutschen CED-Patienten, insbesondere für Patienten ohne vorherige Biologika-Behandlung (bio-naiv), sowie spezifische Kostenanalysen auf Basis großer Populationen sind rar.

Ziel

- Ziel dieser Interimsanalyse einer retrospektiven, deutschen Krankenkassen-Studie war die Beschreibung von Wechsel- und Abbruchraten der initiierten Biologika-Therapien (anti-TNFs: Adalimumab, Golimumab, Infliximab; Vedolizumab (VDZ)) bei CED-Patienten und der damit verbundenen Arzneimittelkosten.

Ergebnisse

- 1.149 CED Patienten begannen eine anti-TNF α oder VDZ Behandlung in der Einschlussphase. Davon konnten 582 Patienten (50,7%) in der Interimsanalyse über 12 Monate, bzw. bis zum Tod, beobachtet werden (475 anti-TNF α ; 107 VDZ).

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten

Charakteristika	Patienten mit VDZ	Patienten mit anti-TNF α
N	107 (18,4%)	475 (81,6%)
Patienten mit MC	50 (46,7%)	267 (56,2%)
Patienten mit CU	40 (37,4%)	146 (30,7%)
Patienten mit unspezifischer CED ^{a)}	17 (15,9%)	62 (13,1%)
Bio-naive Patienten	23 (21,5%)	374 (78,7%)
Weibliches Geschlecht	59 (55,1%)	256 (53,9%)
Alter in Jahren, Mittelwert (Median/SD) ^{b)}	40,47 (40/12,07)	37,18 (35/14,90)
Charlson Comorbidity Index (CCI), Mittelwert (Median/SD) ^{b)}	1,07 (1/1,47)	0,89 (0/1,45)
Patienten mit mindestens einer CED Komplikation ^{b),c)}	27 (25,2%)	80 (16,8%)
-davon: mit Fisteln	21 (19,6%)	49 (10,3%)

- a) Gesicherte Diagnose MC und CU oder MC/CU und Colitis indeterminata
b) Vor bzw. am Indextag
c) Fissur und Fistel in der Anal- und Rektalregion (ICD-10 K60.-); Abszess in der Anal- und Rektalregion (ICD-10 K61.-); Cholangitis (ICD-10 K83.0); Akute und subakute Iridozyclitis (ICD-10 H20.0); Erythema nodosum (ICD-10 L52.-); Pyoderma gangraenosum (ICD-10 L88.-); Stuhlinkontinenz (ICD-10 R15.-)

- Patienten mit anti-TNF α waren jünger als Patienten mit VDZ (37,2 vs. 40,5 Jahre), hatten weniger Komorbiditäten und CED-Komplikationen (CCI 0,89 vs. 1,07; 16,8% vs. 25,2% mit Komplikationen; Tabelle 1).
- Ein Fünftel der VDZ Patienten war bio-naiv, bei den anti-TNF α Patienten lag dieser Anteil bei etwa vier Fünfteln (Tabelle 1).
- Während der Beobachtungsphase wechselten 20,6% vs. 16,8% (p=0,227) der anti-TNF α vs. VDZ Patienten zu einem anderen Biologikum (bio-naiv: 17,9% vs. 17,4%, p=0,605) und 19,8% vs. 15,0% (p=0,154) der Patienten beendeten die Indextherapie (bio-naiv: 20,6% vs. 21,7%, p=0,534) (Abb. 1).
- Patienten mit VDZ-Behandlung waren signifikant länger auf Therapie (durchschnittlich 309 Tage) als Patienten mit anti-TNF α -Behandlung (286 Tage; p=0,028; bio-naiv: 309 vs. 293 Tage). Der adjustierte Vergleich in der Cox-Regression bestätigte die Tendenz (VDZ vs. anti-TNF α : HR=0,692; p=0,049).

Tabelle 2: Durchschnittliche Arzneimittelkosten pro Patientenmonat

	Patienten mit VDZ	Patienten mit anti-TNF α	p-Wert
Alle Patienten	2.314,74 €	2.561,66 €	0,543
davon bio-naive	2.274,82 €	2.484,52 €	0,356
Patienten mit Therapieabbruch	1.835,20 €	1.888,65 €	0,571
Patienten mit Therapiewechsel	3.387,17 €	3.617,33 €	0,884
Patienten mit Therapiefortsetzung	2.245,06 €	2.516,25 €	<0,001

Stärken und Schwächen

- Die verwendeten Krankenkassendaten umfassen eine Population von 7,5 Millionen Versicherten - rund 10,5% der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung in Deutschland.
- Kassendaten unterliegen im Allgemeinen weniger Faktoren wie z.B. dem Selektionsbias oder Cluster-Effekten, welche die Studienergebnisse beeinflussen können.
- Da die Studie auf retrospektiven Kassendaten beruht, sind spezifische Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie Laborergebnisse oder patientenberichtete Endpunkte, nicht verfügbar.
- Da die Patienten den Kohorten nicht randomisiert zugeordnet wurden, aber einem aufeinanderfolgenden Behandlungspfad folgen, sind systematische Unterschiede zwischen den Behandlungskohorten zu vermuten. Darüber hinaus könnten Behandlungen durch individuelle Patientenprofile vorgegeben sein, die durch Kassendaten nicht darstellbar sind.

Methoden

- Die retrospektive Kohortenstudie basierte auf Kassendaten verschiedener gesetzlicher Krankenkassen (insgesamt ca. 7,5 Mio. Versicherte).
- Die Datenbasis beinhaltet stationäre und ambulante Behandlung, sowie erstattungsfähige Arzneimittelverordnungen.
- Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die im Studienzeitraum 07/2013-12/2016 durchgängig versichert waren, mit gesicherter MC- oder CU-Diagnose (ICD-10-GM K50/K51) und die mit einer anti-TNF- oder VDZ-Therapie zwischen 01.07.2015 - 30.06.2016 begannen, wurden in die Studie eingeschlossen.
- Arzneimittelkosten (basierend auf Apothekenverkaufspreisen exkl. individueller Rabatte; [4]) wurden pro beobachtetem Patientenmonat für den Zeitraum kontinuierlicher Therapie (bis Abbruch oder Wechsel oder Studienende) berichtet.
- Eine Vorbeobachtungsperiode von 24 Monaten und ein Mindest-Follow-up von 12 Monaten wurde definiert. Verstorbene Patienten wurden bis zu ihrem Tod in der Follow-up Periode beobachtet.
- Die Beobachtung begann mit der ersten Biologika-Verordnung in der Studienperiode. Die Raten von Therapieabbruch und -wechsel zu einem anderen Biologikum wurde zwischen anti-TNF α and VDZ

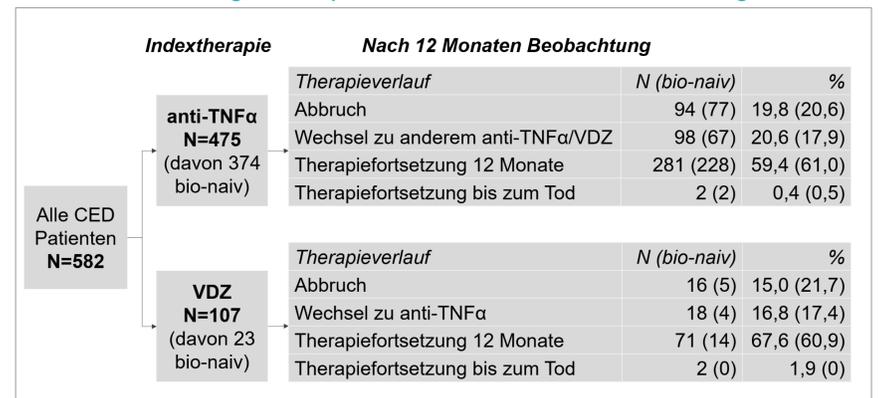
Patienten unadjustiert und adjustiert nach Geschlecht und Alter verglichen (Log-Rank-Test und Cox-Regression). Ein Wechsel wurde angenommen, wenn mindestens eine Verordnung eines anderen Biologikums beobachtet wurde. Ein Abbruch wurde definiert als eine Therapielücke > 90 Tage nachdem die letzte Verordnung aufgebraucht wurde.

- Patienten mit gesicherter MC- und CU-Diagnose oder gesicherter MC- oder CU-Diagnose und Colitis indeterminata (ICD-10-GM K52.3) wurden als „unspezifische CED“ klassifiziert.

• Folgende Therapiegruppen wurden definiert:

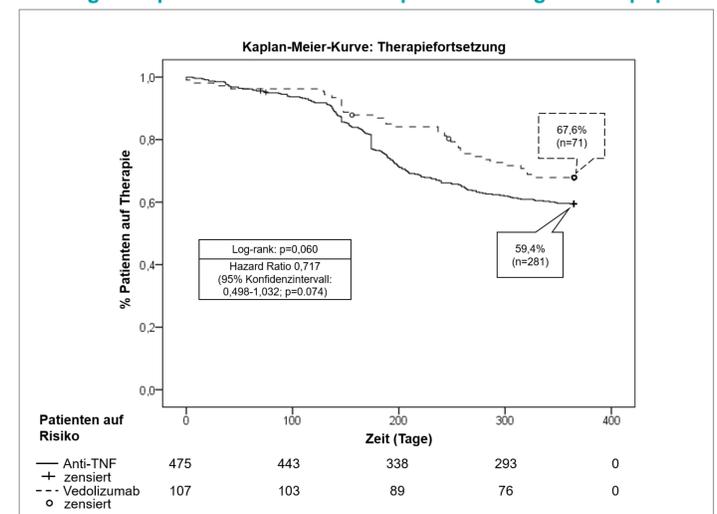
1. Alle CED Patienten, die eine VDZ-Therapie beginnen (ATC-Code L04AA33), entweder bio-naiv oder gewechselt von einem anti-TNF α .
2. Alle CED Patienten, die eine anti-TNF α -Therapie beginnen (Adalimumab, Golimumab, Infliximab; ATC-Codes L04AB04, L04AB06, L04AB02), entweder bio-naiv oder gewechselt von einem anderen anti-TNF α .

Abbildung 1: Therapieverlauf nach 12 Monaten Beobachtung



- Abbildung 2 zeigt den 12-monatigen Behandlungsverlauf als Kaplan-Meier-Kurve. 59,4% der anti-TNF α Patienten vs. 67,6% (p=0,060) der VDZ Patienten setzten ihre Indextherapie nach 12 Monaten fort (bio-naiv: 61,5% vs. 60,9%). 2 Patienten in jeder Behandlungsgruppe setzten ihre Indextherapie bis zum Tod in der Beobachtungsperiode fort.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: Therapiefortsetzung Gesamtpopulation



- Patienten, die ihre Behandlung wechselten, wiesen die höchsten monatlichen Kosten auf (VDZ 3.387,17 €/ anti-TNF α 3.617,33 €), wogegen Therapieabbrüche zu den niedrigsten Kosten führten (1.835,20 €/ 1.888,65 €; Tabelle 2).
- In allen Kategorien waren die Kosten in Verbindung mit der VDZ Therapie leicht im Vorteil gegenüber der anti-TNF α Therapie. Statistisch signifikant war dieser Vorteil nur bei Patienten mit Therapiefortsetzung (VDZ 2.245,06 €/ anti-TNF α 2.516,25 €; p<0,001; Tabelle 2).

Fazit

- Dies ist die erste Studie, die Therapieabbruch- und -wechselraten sowie Arzneimittelkosten vergleichend für deutsche CED-Patienten mit Biologika-Therapie, auf Basis eines großen repräsentativen Datensatzes, präsentiert.
- Im Gegensatz zu früheren observationalen Studien (>75-80% [5-8]), setzten weniger als zwei Drittel der beobachteten CED-Patienten ihre Biologika-Therapie nach 12 Monaten fort.
- In der Literatur wurden bislang niedrigere Arzneimittelkosten berichtet, da der Anteil der mit Biologika behandelten Patienten in diesen Studien niedriger ist, Biologika aber die wesentlichen Kostentreiber sind [9,10].
- Eine Tendenz zu längerer Therapiedauer mit VDZ bei vergleichbaren Arzneimittelkosten wurde gezeigt, sowohl in der Gesamt- als auch in der bio-naiven Population.
- Die Analyse des Gesamtdatensatzes mit 1.149 Patienten wird mehr Details beinhalten, insbesondere für Subgruppen (MC vs. UC und bio-naive vs. bio-erfahrene).

Interessenkonflikt

Die Studie wurde finanziert von der Takeda Pharma Vertrieb GmbH.

Referenzen

- 1) Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Zeitschrift für Gastroenterologie 2011;49:1276-341.
- 2) Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F et al. Aktualisierte S3-Leitlinie-„Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. Zeitschrift für Gastroenterologie 2014;52:1431-94.
- 3) Bursch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vučić B, Kaimakiotis I et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease-an ECCO-EpiCom study. Journal of Crohn's & colitis 2014;8:1030-42.
- 4) Wissenschaftliches Institut der AOK (WiAO). Klassifikationsdaten der Arzneimittel-Stammdaten aus dem GKV-Arzneimittelindex (in der zum Abgabzeitpunkt gültigen Fassung)
- 5) Olivera P et al. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. Inflamm Bowel Dis. 2017 Jun;23(6):976-985.
- 6) Yokoyama K et al. A Retrospective Claims Database Study on Drug Utilization in Japanese Patients with Crohn's Disease Treated with Adalimumab or Infliximab. Adv Ther. 2016 Nov;33(11):1947-1963.
- 7) Degli E et al. Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study. Clinicoecon Outcomes Res. 2014 Sep 18;6:401-7.
- 8) Desai A et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013 Feb;19(2):309-15.
- 9) Prenzler A, et al. (2011). "Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany." Eur J Health Econ 12(3): 273-283.
- 10) Bokemeyer B, et al. (2013). "Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry." J Crohns Colitis 7(5): 355-368.