



XXIII. GP.-NR

1613 /AB

07. Dez. 2007

zu 1637 /J

Frau
Präsidentin des Nationalrates
Mag^a. Barbara Prammer
Parlament
1017 Wien

GZ: BMGFJ-11001/0164-I/A/3/2007

Wien, am 6. Dezember 2007

Sehr geehrte Frau Präsidentin!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische
**Anfrage Nr. 1637/J der Abgeordneten Mag. Johann Maier und
GenossInnen** wie folgt:

Frage 1:

Das Nebenwirkungsspektrum wurde seit Zulassung (27.9.96) laufend evaluiert und die Mitgliedstaaten informiert (siehe auch Beantwortung zu den Fragen 2, 7, 8 und 9).

Frage 2:

Das Medikament Zyprexa[®] ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie, sowie zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden.

Für die Behandlung der Schizophrenie kommt der Anwendung von Neuroleptika tragende Bedeutung zu. Hierzu gehören sowohl klassische („typische“) Substanzen als auch Medikamente der zweiten Generation („atypische“) – zu denen auch Zyprexa[®] gerechnet wird:

Herkömmliche (typische) Neuroleptika sind antipsychotisch wirksame Arzneistoffe mit einer weitgehend einseitigen Wirkung auf die sogenannte Positiv-Symptomatik der Schizophrenie (zum Beispiel Halluzinationen, Wahnvorstellungen). Pharmakologisch sind sie Antagonisten des Dopamins am D₂-Rezeptor.

Als „atypisch“ werden Neuroleptika bezeichnet, die im Vergleich zu typischen Neuroleptika eine erhöhte antagonistische Wirksamkeit an Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren besitzen. Die Gruppe der atypischen Neuroleptika wird im

Allgemeinen dadurch definiert, dass sie eine verbesserte Wirksamkeit auf die sogenannte Negativ-Symptomatik der Schizophrenie (z. B. auf Gefühlsverflachung, sozialen Rückzug, Antriebsmangel) bei gleichzeitiger Verminderung „typischer“ unerwünschter Wirkungen der älteren Neuroleptika. Insbesondere verursachen Atypika in bereits antipsychotisch wirksamer Dosis kaum oder keine extrapyramidal-motorischen Störungen.

Die Antipsychotika der zweiten Generation gehören heute zu den Therapieoptionen erster Wahl (s. auch pharmakotherapeutische Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie). Das Ansprechen auf eine bestimmte Substanz und notwendige Dosierung ist dabei meist individuell sehr verschieden. In einigen Fällen kann eine Kombinationstherapie, z.B. mit Benzodiazepinen oder Antidepressiva, notwendig sein. Die Substanzgruppe ist strukturellchemisch und pharmakologisch heterogen. Gemeinsamkeiten erstrecken sich nicht auf sämtliche Atypika, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile müssen daher individuell beurteilt werden.

Das Nebenwirkungsprofil von Zyprexa® ist in der gültigen Version der Fachinformation beschrieben und beruht auf der Evaluierung der vorliegenden weltweiten Daten. Hier wird die Häufigkeit von Gewichtszunahme mit sehr häufig (>10%), die Zunahme des Appetits mit häufig (1-10%) angeführt. Eine Hyperglykämie und/oder die Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes wurde weltweit sehr selten (<0,01%) berichtet, gelegentlich begleitet von Ketoacidose oder Koma einschließlich einiger fataler Fälle.

Frage 3:

Die Gesamt-Abgabe im extramuralen Bereich auf Rechnung der österreichischen Sozialversicherung beträgt:

Abrechnungsjahr	Anzahl Verordnungen	Kosten in EUR ¹
2003	190.037	18.887.271
2004	200.196	20.020.576
2005	204.697	20.708.193
2006	219.886	22.315.621

Frage 4:

Nach Auskunft der Herstellerfirma Eli Lilly werden in Österreich etwa 14.000 PatientInnen mit dem Arzneimittel Zyprexa versorgt. Hierbei handelt es sich um eine Schätzung anhand der dem Hersteller vorliegenden Daten.

Frage 5:

Da das Risiko und der Nutzen dieses Präparates dem Risiko/Nutzen Verhältnis vergleichbarer Präparate entgegengestellt werden muss, kann eine Beurteilung erst auf Basis eines Health Technology Assessments erfolgen.

¹ Die angeführten Kosten verstehen sich auf Basis Kassenverkaufspreis (ohne USt.). Die Kosten für 2003 sind um den durchschnittlichen Nachlassprozentsatz von 7,7 % bereinigt.

Fragen 6 und 7:

Im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 16.10.2007 wurden in Österreich 87 Meldungen im Zusammenhang mit Zyprexa® dokumentiert. Für die Jahre 2006 und 2007 repräsentieren Meldungen zu Zyprexa® ca. 1% aller Nebenwirkungsmeldungen. Ergänzend ist anzumerken, dass die Anwendung von Zyprexa® im Rahmen einer strukturierten Datensammlung (Österreichisches Projekt zur Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) monitoriert wird, so dass – im Vergleich zum sonstigen Spontanmeldewesen – von einer vergleichsweise vollständigen Datenerfassung ausgegangen werden darf.

5 dieser 87 Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang: in 1 Fall lag vermutlich ein plötzlicher Herztod vor (der als sehr seltene Nebenwirkung für Zyprexa® angeführt ist) – eine bestätigende Autopsie wurde jedoch nicht durchgeführt, in 1 Fall wurde Zyprexa® in einer nicht zugelassenen Indikation angewendet (darüber hinaus enthält die Fachinformation für die aufgetretene Nebenwirkung Leukopenie einen Warnhinweis und Dosierungsempfehlungen), im 3. Fall wurde die für die vorliegende Begleiterkrankung (Leberzirrhose) bestehende Dosisempfehlung signifikant überschritten, im 4. Fall ist die Todesursache ungeklärt, Zyprexa® wurde jedoch mehr als einen Monat vor Eintritt dieses Ereignisses abgesetzt, die Todesursache des 5. Falles ist ebenfalls ungeklärt, auch hier wurde außerhalb der zugelassenen Indikation therapiert.

24 Fallberichte betrafen das Zentralnervensystem und umfassten entweder verschiedene Symptome eines Extrapyrimalen Syndroms (12 Fälle) oder Krampfanfälle (10 Fälle). Weiters wurden 2 Fälle von Delirium berichtet, diese Reaktion ist jedoch für eine Überdosierung von Zyprexa beschrieben. In 11 dieser 24 Fälle lagen prädisponierende Faktoren, wie gleichermaßen verdächtige Komedikationen, Begleiterkrankungen, Drogenmissbrauch oder nachgewiesene Überdosierung vor.

5 Fallberichte liegen zu Herzerkrankungen vor: 4 bezüglich Herzrhythmusstörungen (in 1 Fall mit gleichermaßen verdächtiger Begleitmedikation, in 1 Fall mit einem der Therapie vorangegangenen Herzinfarkt, in 1 Fall wurde außerhalb der zugelassenen Indikation therapiert), 1 Myokardinfarkt, dessen Kausalzusammenhang mit Zyprexa vom Behandler jedoch als unwahrscheinlich beurteilt wurde. Die Therapie mit Zyprexa wurde in diesem Fall fortgeführt.

Weiters liegen 4 Fälle von erhöhten Leberenzymen (davon 2 Fälle mit verdächtiger Komedikation, 1 Fall von Polytoxikomanie), 9 Fälle von veränderten Enzym- und Blutbildparametern (3x erhöhter Prolaktinspiegel, 3x Leukopenie, 1x erhöhte Amylasewerte, 2x erhöhte Kreatininphosphate), 1 Fall einer Lungenembolie nach Überdosierung sowie 5 Fälle von peripheren Ödemen vor. Dokumentiert ist 1 Fall einer Rhabdomyolyse – die ein Symptom eines Malignen Neuroleptischen Syndroms sein kann – der betroffene Patient war polytoxikoman.

32 Fälle hinsichtlich Stoffwechsel und Ernährungsstörungen sind dokumentiert: 17 Fälle von Gewichtszunahme, 7 Fälle von Diabetes bzw. Hyperglykämie sowie 8 Fälle von Hypertriglyceridämie oder Hypercholesterinämie. Fallberichte zu Ketazidosen, Koma und resultierenden Todesfällen liegen nicht vor.

Alle der PharmMed gemeldeten Fälle wurden gemäß Arzneimittelgesetz §75(3) und des EU-Leitfadens „Volume 9a of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ innerhalb der gesetzlich vorgeschriebenen Zeitlinien an die European Medicines Evaluation Agency (EMA) weitergeleitet. Alle so gemeldeten Fälle stehen der EMA für die von ihr für zentral zugelassene Präparate regelmäßig durchgeführte Signaldektection zur Verfügung und fanden bzw. finden Eingang in die Nutzen/Risiko-Bewertung durch das Council for Human Medicinal Products (CHMP) (s. auch Frage 9)

Frage 8:

Die PharmMed ist seit 01.01.2006 im Rahmen ihrer Aufgabenstellung hinsichtlich Pharmakovigilanz, sowie über die Vertretung im CHMP befasst. (s. auch Antwort auf Frage 9)

Fragen 9 und 13:

Zyprexa ist eine nach dem zentralen Verfahren zugelassene Arzneispezialität. Die zulassende und verantwortliche Behörde ist die Europäische Kommission, das entscheidungstreffende Gremium ist das CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) der European Medicines Evaluation Agency (EMA).

Die gesamteuropäische Erstzulassung von Zyprexa erfolgte am 27. September 1996. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis wurde im Rahmen des verpflichtenden Verfahrens zur Verlängerung der Zulassung durch das CHMP zwei weitere Male als positiv beurteilt, die letzte Verlängerung erfolgte am 27. September 2006. Die nächste Bewertung auf Basis von Sicherheitsdaten wird im November 2007 anlässlich der Vorlage des nächste „Periodic Safety Update Reports“ erfolgen.

Die seit der letzten Zulassungsverlängerung bei der PharmMed eingegangenen Meldungen weichen – sofern die Therapieempfehlungen beachtet wurden – in ihrer Art und der Häufigkeit, in der sie berichtet wurden, nicht von dem in der derzeit gültigen Version der Fachinformation von Zyprexa beschriebenen Nebenwirkungsprofil ab.

Frage 10:

Zyprexa-Produkte sind im EKO im Grünen und Gelben Bereich angeführt. Da Zyprexa nicht vom Markt genommen wurde, ist die Nutzen-Risiko-Bewertung derzeit als positiv zu sehen.

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat vor wenigen Wochen den EPAR (European Public Assessment Report) von Zyprexa (Wirkstoff Olanzapin), einem Antipsychotikum, überarbeitet. Dabei wurden Hinweise auf Nebenwirkungen im Cholesterin- und Triglyceridstoffwechsel in die Fachinformation aufgenommen. Die aktuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Europäische Zulassungsbehörde ist offenbar positiv, anderenfalls hätte die EMA die Zulassung von Zyprexa aufheben müssen.

Auch andere Antipsychotika haben eine ganze Reihe von z. T. ernsten Nebenwirkungen. Es ist leicht nachvollziehbar, dass von jenen Wirkstoffen, die schon seit vielen Jahren im Einsatz sind, mehr Nebenwirkungen bekannt sind als von neu auf den Markt kommenden Substanzen.

Zyprexa wird schon seit vielen Jahren verwendet, Nachfolgeprodukte („Generika“) werden in absehbarer Zeit verfügbar sein.

Das Risiko, dass ein Teil der Patienten nach längerer Anwendung eines Antipsychotikums unerwartete ernste Nebenwirkungen erleidet, ist für jene Substanzen, mit denen ausgedehnte langjährige Erfahrungen bestehen, deutlich geringer als für neu zugelassenen Substanzen, mit denen sich die Erfahrung auf die sehr eingeschränkte Patientenzahl in klinischen Studien beschränkt.

Änderungen der Zulassung von Zyprexa:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zyprexa/064696en8b.pdf>

neue Fachinformation von Zyprexa:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zyprexa/H-115-PI-de.pdf>

Frage 11:

Zyprexa ist zur Behandlung von PatientInnen mit Schizophrenie und mit bipolarer Störung zugelassen. Das Beratergremium des Hauptverbandes ist sich der Schwere dieser Erkrankungen, die nicht zuletzt junge Menschen betrifft, sowie der Probleme bei der Behandlung von Schizophrenie bewusst. Dies wurde bei der Überprüfung von Zyprexa bis dato berücksichtigt.

Zu allfälligen Marketingmaßnahmen nimmt der Hauptverband eine ablehnende Haltung ein; diesbezügliche Maßnahmen dürfen nicht zu Lasten der betroffenen Patienten gehen. Die Verwendung von Medikamenten darf nicht davon abhängig werden, ob und welche Werbemaßnahmen für ein Medikament gesetzt werden.

Die Österreichische Ärztekammer hat mitgeteilt, dass an sie keine über die Fachinformation hinausgehenden Probleme herangetragen wurden.

Frage 12:

Nein

Frage 13:

Siehe Beantwortung zu Frage 9

Frage 14:

Im Nov. 2002 waren in den Darreichungsformen Filmtabletten der Stärken

2,5 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 72,45
5 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 121,05
7,5 mg	56 Stück	zum Preis von	€ 306,20
10 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 211,80
	und 56 Stück	zum Preis von	€ 387,55

sowie Velotab Schmelztabletten in den Stärken

5 mg	28 Stück	€ 141,60
10 mg	28 Stück	€ 245,00 im Handel.

Im November 2007 sind bei den Filmtabletten die Stärken

2,5 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 68,55
5 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 115,75
10 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 200,30
15 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 292,55

sowie Velotab Schmelztabletten in den Stärken zu

5 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 115,75
10 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 200,30
15 mg	28 Stück	zum Preis von	€ 292,55 auf dem Markt.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Andrea Kdolsky
Bundesministerin