

Notwendigkeit, Entwicklung, Nutzen und Anwendung neuer Psychopharmaka

Sicht der Industrie

Referent: Dr. med. Robert Hörr
Veranstaltung: GESENT-Kongress 2012
Ort/Datum: Bonn, 07.12.2012



Warum neue Wirkstoffe?

- Wirksamkeit verfügbarer Psychopharmaka suboptimal
 - Antidepressiva: Ansprechraten überwiegend zwischen 40 % und 70 % [Sinyor et al. 2010, Walsh et al. 2002], 10 % - 30 % über Placeborate [NVL 2012]
 - Antidementiva: progressionsverzögernde Wirksamkeit für kein Antidementivum nachgewiesen
- Eingeschränkte Verträglichkeit / Nebenwirkungen
 - Neuroleptika: EPS 8,5 % unter Clozapin, 28,4 % unter Risperidon, 13,1 % unter anderen Substanzen [Tuunainen & Wahlbeck 2012, Cochrane Review Clozapin vs. neuere atypische Neuroleptika]
 - Antidementiva: 29 % der mit ChE-Hemmern behandelten Patienten beendeten die Behandlung vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse, unter Placebo nur 18 % [Birks 2009]

Ansprüche neuer Wirkstoffentwicklungen

- Erzielung höherer Ansprech- und Remissionsraten, zuverlässigere Vorhersagbarkeit des Ansprechens sowie bessere Verträglichkeit durch
 - mechanismengeleitete Behandlungsansätze
 - individualisierte Wahl der Behandlung (Biomarker: Genotyp, Transporter, Enzyme)



Anforderungen an neue Wirkstoffe

- Wirksamkeitsbeleg: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), Placebo- / Referenzkontrolle
- Nutzenbewertung:
 - frühe Nutzenbewertung: patientenrelevante Endpunkte (v. a. PROs) und Surrogatendpunkte → sollte aus Studien der Phase III möglich sein
 - Nutzenbewertung nach der Zulassung / im Versorgungsalltag → epidemiologische Methoden sollten berücksichtigt werden (ausgelesene Patienten in RCTs, Placebo ist keine Option in der Praxis)

Notwendige Bedingungen

- Hohe Entwicklungskosten verlangen weltweite Vermarktung, begrenzter Patentschutz verlangt kurze Entwicklungszeiten → multinationale Entwicklungsprogramme sind nötig.
- Administrativer Aufwand multinationaler Multicenterstudien muss minimiert werden (Genehmigungsverfahren, Ethikkommissionen).
- Nutzenbewertung darf Marktzugang nicht weiter verzögern.
- Beratung muss Wirksamkeitsbeleg und Nutzenbewertung zugleich umfassen → Vermeidung von Widersprüchen.
- (Weiter-) Entwicklung von OTC-Arzneimitteln muss möglich und wirtschaftlich bleiben.
- Die Rahmenbedingungen müssen Planungssicherheit gewähren.



Ausprägungen psychischer Beeinträchtigung

Subsyndromale
Zustände

Störungen



Leidensdruck und Krankheitswert

Leidensdruck

Krankheitswert

Subsyndromale
Zustände

Störungen

Behandlungsbedürfnis

Behandlungsbedarf



Leidensdruck und Krankheitswert

Leidensdruck

Krankheitswert

Apotheker

Hausarzt

Facharzt / Klinik

Subsyndromale
Zustände

Störungen

Behandlungsbedürfnis

Behandlungsbedarf

Behandlungsmöglichkeiten

pharmako-
therapeutisch

OTC-Medikamente

Empfehlung

Apotheker

Hausarzt

Rx-Medikamente

Verordnung

Facharzt / Klinik

Subsyndromale
Zustände

Störungen

nicht-
pharmakotherapeutisch

Lebensstil

Arbeitswelt

Milieu

Training

Risikofaktoren

Ernährung

Psychotherapie

Ergotherapie

Lichttherapie

ECT



Behandlungskosten

OTC-Medikamente

Empfehlung

Apotheker

Hausarzt

Rx-Medikamente

Verordnung

Facharzt / Klinik

Subsyndromale
Zustände

Störungen

Behandlungsbedürfnis



Selbstzahlung

Behandlungsbedarf



GKV/Erstattung

Behandlungsprinzipien

OTC-Medikamente

Empfehlung

Apotheker

Hausarzt

Rx-Medikamente

Verordnung

Facharzt / Klinik

Subsyndromale
Zustände

Störungen

- symptomorientiert
- sicher, gut verträglich
- vom Hausarzt handhabbar

- indikationsbezogen
- Target-Prinzip (biologische Psychiatrie)
- individualisiert (Genotyp, Biomarker)

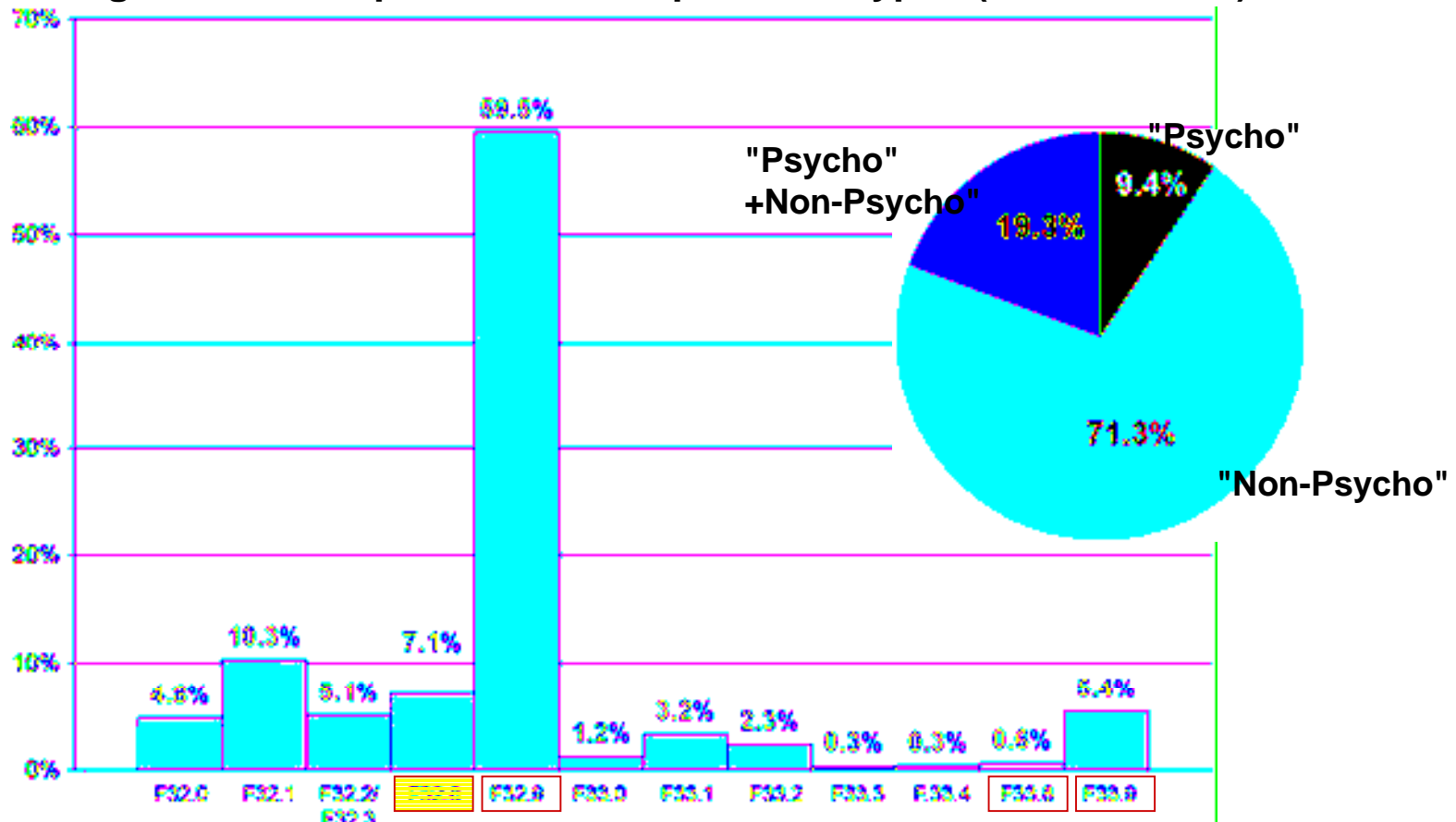
bekannte Wirkstoffe
zugelassene Arzneimittel (z. B.
Phytopharmaka*)

Neuentwicklungen

* s. HMPC Monographien

Häufigkeit subsyndromaler Zustände

Diagnostisches Spektrum von Depressionstypen (N = 1.435.133)



mod. nach Gaebel W. 2012; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 262(Suppl 2):S51-S55



Mit der Natur.
Für die Menschen.
Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG
www.wilmar-schwabe.de

Forschung – Diagnosesysteme – Leitlinien

- Forschung zu subsyndromalen psychischen Beeinträchtigungen gewinnt zunehmend an Bedeutung, wie aus der anwachsenden Literatur zu ersehen ist.
- In Diagnosesystemen schlägt sich dies teils in Form von Forschungskriterien nieder (z. B. Minor Depression in DSM-IV), teils durch Erweiterung von Syndromdefinitionen (z. B. MCI in DSM-5).
- In Therapieleitlinien finden solche Zustände i. d. R. leider keine Erwähnung.

Beispiele subsyndromaler Zustände

- Subsyndromale Angst, ängstliche Verstimmtheit, *subthreshold GAD*
- Unruhezustände bei ängstlicher Verstimmung
- Subsyndromale Depression, depressive Verstimmung, *subthreshold depression*
- leichte kognitive Beeinträchtigung, *mild cognitive impairment*
- Unruhezustände, nervös bedingte Einschlafstörungen
- mentaler Stress, Erschöpfung
- Symptome von Stress (Müdigkeit und Schwächegefühl)

Anlass zur Behandlung subsyndromaler Zustände

- psychische Belastung [Kertz & Woodruff-Borden 2011]
- verminderte Lebensqualität [Goldney et al. 2004]
- funktionelle Einschränkungen (Beruf, Erholung)
- Fehltage am Arbeitsplatz [Goldney et al. 2004]
- häufige Arztbesuche und erhöhte Gesundheitskosten [Volz et al. 2009, Cuijpers et al. 2007]
- Chronifizierungsneigung, Gefahr der Progression zu voller Syndromausprägung (z. B. 8-10 % pro Jahr Subthreshold → Major Depression [Meeks et al. 2012]; 7-faches Risiko für Major Depression in einem Jahr [Lyness et al. 2009])
- hohes Komorbiditätsrisiko (z. B. Lebenszeitrisiko für DSM-IV-Diagnose bei subsyndromaler GAD 86-91 % [Ruscio et al. 2007])

Forschung und Entwicklung OTC

- Nachweis der Wirksamkeit bekannter Wirkstoffe (z. B. aus anderen Anwendungsgebieten oder traditioneller Anwendung) für subsyndromale psychische Beeinträchtigungen
- Charakterisierung von Respondertypen
- Charakterisierung von Risikopatienten
- Nutzenbeschreibung im Praxisalltag

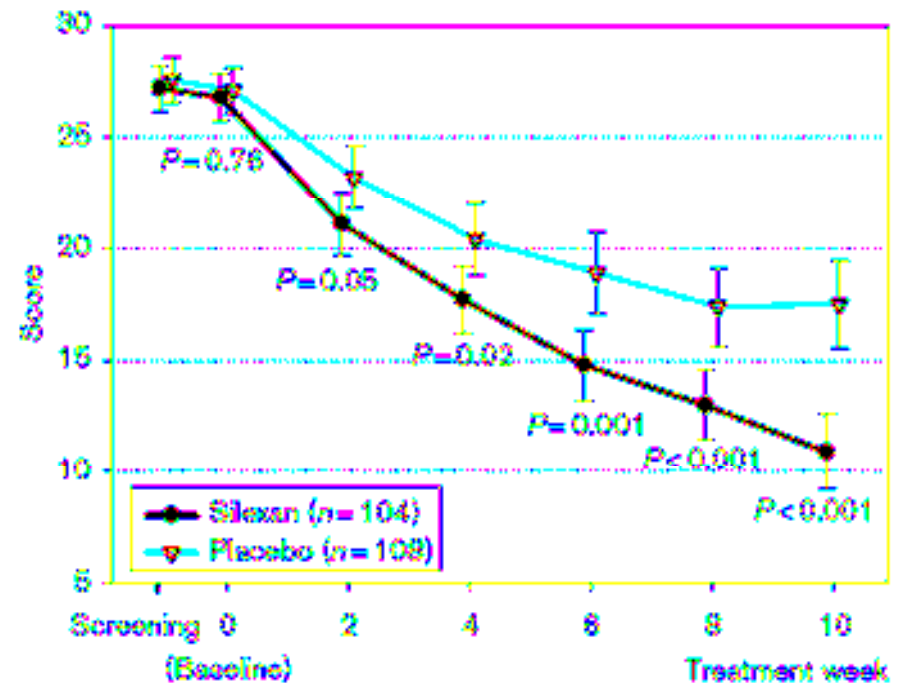
Beispiel: Subsyndromale Angstzustände

Lavendelöl (Silexan®)

[Kasper et al. 2010, Int Clin Psychopharmacol 25:277-287]

- randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie
- Patienten mit subsyndromaler Angst (DSM-IV 300.00), HAMA = 18
- 10 Wochen Behandlung
- Silexan 80 mg tgl. oder Placebo
- Analyse: ITT

Fig. 2

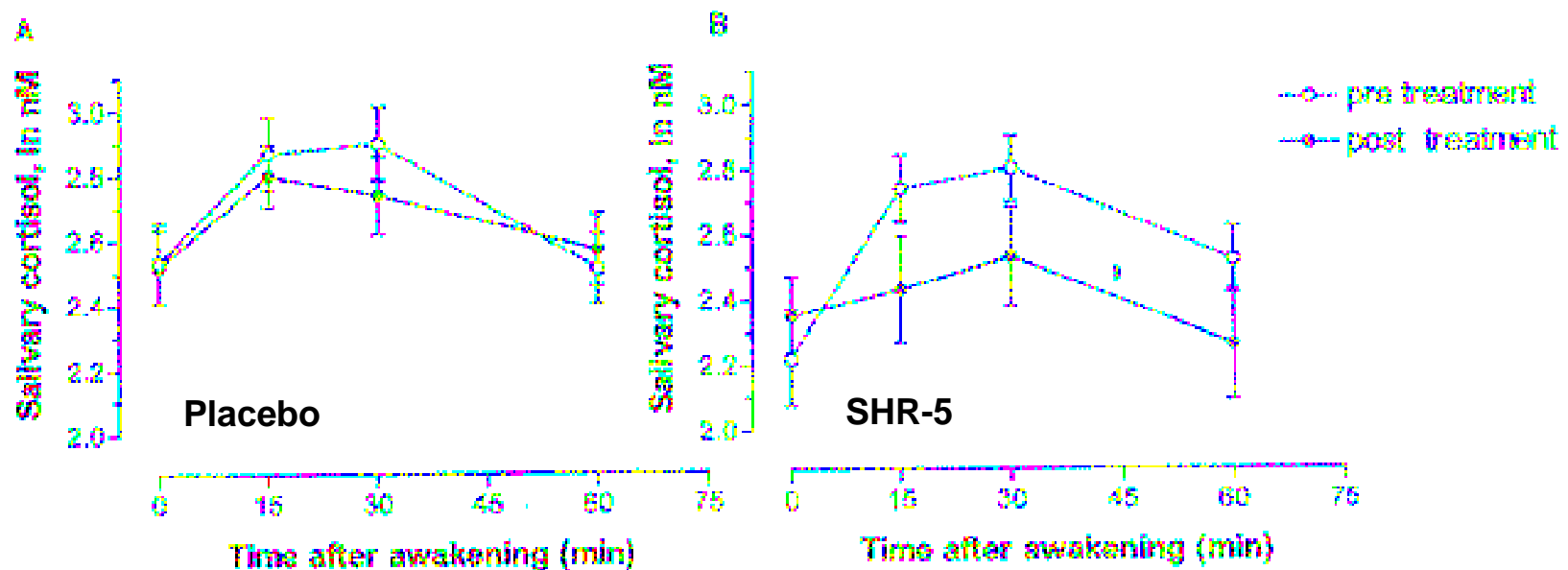


Hamilton Anxiety Scale total score time course (means, 95% confidence intervals and two-sided t-test P values; pooled data, intention-to-treat, last observation carried forward).

Belastungsbedingte Erschöpfung

Rhodiola-rosea-Extrakt SHR-5 [Olsson et al. 2009, Planta Med 75:105-112]

- randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie
- 60 Patienten mit belastungsbedingter Erschöpfung (ICD-10 F43.8)
- 576 mg SHR-5 oder Placebo täglich für 28 Tage
- **Pines' Burnout Scale:** SHR-5 -0,26 / Plc -0,07; $p < 0.05$



Beispiel: Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)

Ginkgo-Spezialextrakt

EGb 761® [Pub. in Vorb.]

- randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie
- Patienten mit amnesic MCI nach internationalen Konsensuskriterien (Winblad et al. 2004)
- EGb 761® 240 mg tgl. oder Placebo
- Behandlungsdauer 24 Wochen
- Analyse FAS-LOCF

Ergebnisse:

- signifikante Verum-Placebo-Differenzen zugunsten von EGb 761® im NPI composite, STAI-X1, Trail-Making-Test A und B



Zusammenfassung

- Die Entwicklung neuer Psychopharmaka zur biologisch begründeten und individualisierten Therapie psychischer Erkrankungen ist notwendig.
- Neben den Rx-Pharmaka bilden die OTC-Pharmaka eine gleichermaßen ernstzunehmende Säule in der Versorgung. Auch auf diesem Gebiet besteht aufgrund der Häufigkeit subsyndromaler Zustände und des Leidensdrucks der Patienten Forschungs- und Entwicklungsbedarf.

Zusammenfassung

- OTC-Pharmaka mit belegter Wirksamkeit haben neben dem klinischen Nutzen für die Patienten einen wirtschaftlichen Nutzen für die Kostenträger.
- Für Forschung und Entwicklung auf beiden Gebieten sind Rahmenbedingungen erforderlich, die administrativen Aufwand und Entwicklungsdauer minimieren und Planungssicherheit gewähren.