

# BARMER GEK



## BARMER GEK ARZNEIMITTELREPORT 2016

D. Grandt, I. Schubert

Schriftenreihe zur  
Gesundheitsanalyse  
Band 39

# **ARZNEIMITTELREPORT**

**2016**

**ANALYSEN ZUR ARZNEIMITTELTHERAPIE  
UND ARZNEIMITTELTHERAPIESICHERHEIT**

**BAND 39**

Daniel Grandt und Ingrid Schubert

## IMPRESSUM

Herausgeber: BARMER GEK  
Postfach 110704  
10837 Berlin

BARMER GEK Hauptverwaltung  
Lichtscheider Straße 89  
42285 Wuppertal

Daniel Grandt	Ingrid Schubert
Klinikum Saarbrücken gGmbH	PMV Forschungsgruppe
Klinik für Innere Medizin I	Universität zu Köln

Endredaktion, Design und Realisation:  
37 Grad Analyse & Beratung GmbH  
Overstolzenstraße 2a  
50677 Köln

Verlag: Asgard Verlagsservice GmbH  
Schützenstraße 4  
53721 Siegburg  
ISBN: 978-3-946199-04-5

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die in diesem Buch verwendeten und nicht besonders kenntlich gemachten, durch Dritte geschützten Marken- und Warenzeichen unterliegen den Bestimmungen des jeweils gültigen Kennzeichenrechts und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer. Änderungen und Irrtümer vorbehalten.

## INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort .....	8
Arzneimittelreport 2.0 – Zusammenfassung der Ergebnisse .....	10

### Kapitel 1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von BARMER GEK-Versicherten

1.1. Gesetzgeberische Entscheidungen mit Kostenrelevanz .....	18
1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen .....	20
1.3 Ergebnisse .....	21
1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER GEK Versicherter .....	21
1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf .....	23
1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen .....	24
1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen .....	27
1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versicherter .....	32
1.3.6 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln .....	34
1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe .....	41
1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte .....	49
1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen der Arzneimitteltherapie .....	52
1.3.10 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie .....	56

## Kapitel 2

### Spezielle Analysen: biotechnologisch hergestellte Arzneimittel

2.1 Definition und Besonderheiten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel.....	70
2.2 Material und Methoden .....	71
2.3 Ergebnisse .....	72
2.3.1 Verordnungshäufigkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel .....	72
2.3.2. Betrachtung der Behandlung mit Biologika ausgewählter Arzneimittelgruppen .....	75
2.3.3 Verordnung von Biologika nach behandelten Erkrankungen .....	88
2.3.4 Arzneimitteltherapie der rheumatoiden Arthritis BARMER GEK-Versicherter im Jahr 2014 .....	100
2.3.5 Biosimilars .....	132

## Kapitel 3

### Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt Biosimilars

Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien – das Beispiel des deutschen Biologika-Registers RABBIT .....	178
Anja Strangfeld und Angela Zink	
Biosimilars: Wie ähnlich ist ähnlich?.....	190
Theo Dingermann	
Regulatorische Aspekte zu Biosimilars: Was Ärzte wissen sollten.....	196
Martina Weise	

Biosimilars in der vertragsärztlichen Versorgung am Beispiel von Erythropoetin.....	204
Johann Fischaleck	
Biosimilars und deren Bedeutung in Westfalen-Lippe .....	210
Mathias Flume	
Biosimilars: Fragen von Patienten – beantwortet von Experten.....	218
Ergebnisse eines Workshops der BARMER GEK mit Patientenvertretern und Experten	
<b>Anhang</b>	
Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen.....	226
Autorenverzeichnis .....	242
Deutschland nach KV-17-Regionen .....	244

## VORWORT

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

Bereits zum 16. Mal legen wir den Arzneimittelreport der BARMER GEK vor. Erstmals hat Professor Daniel Grandt von der Universität Saarbrücken den Report zusammen mit seinem Team verfasst. Sie haben dafür die Daten von mehr als acht Millionen Versicherten der BARMER GEK ausgewertet, um wichtige Aspekte der medikamentösen Versorgung in Deutschland zu analysieren.

Schwerpunktthema des Reports sind biologisch hergestellte Medikamente. Sie machen einen immer größeren Anteil an den Arzneimittelinnovationen aus. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel verursachen 21 Prozent der gesamten Arzneimittelkosten, wobei lediglich vier Prozent der Versicherten eine Therapie mit Biopharmazeutika benötigen und erhalten. Unabhängig von ihren hohen Kosten bedingen auch die Risiken neuer Präparate eine besondere Abwägung der Therapieentscheidungen. Obwohl ein gezielter Einsatz sowohl in den Verordnungsempfehlungen der Kassenärztlichen Vereinigungen als auch in den medizinischen Leitlinien gefordert wird, nehmen die Verordnungen unvermindert zu.

Einige der umsatzstärksten biologisch hergestellten Medikamente haben kürzlich ihren Patentschutz verloren beziehungsweise werden diesen in Kürze verlieren. Damit wird der Marktzugang für Nachahmerprodukte der Originale, die sogenannten Biosimilars, ermöglicht. Die Biosimilars sind den Originalen therapeutisch gleichwertig. Das belegen auch die Gastbeiträge in diesem Report nachdrücklich. Durch ihre Einführung entsteht erstmals ein Preiswettbewerb in diesem Marktsegment. Die Erfahrung zeigt, dass Biosimilars etwa 25 Prozent günstiger sind als die Originalpräparate. Es entsteht über die Biosimilars eine Wettbewerbssituation, in der zwischen zwei oder mehreren therapeutisch gleichwertigen, aber unterschiedlich teuren Alternativen gewählt werden kann. Der behandelnde Arzt entscheidet über die Therapie, seine Aufgabe ist es, medizinisch richtig, aber eben auch wirtschaftlich zu verordnen!

Interessanterweise bestehen erhebliche regionale Unterschiede bei dem Einsatz biologischer Arzneimittel und ihrer Nachahmerprodukte. Aus medizinischer Sicht gibt es keine Erklärung für diese Differenzen. Legt man den für uns alle verpflichtenden Maßstab der Wirtschaftlichkeit an, so führt das zu der Feststellung, dass allein der sinnvolle Einsatz von Biosimilars für die BARMER GEK innerhalb der nächsten fünf Jahre unnötige Ausgaben von über 500 Millionen Euro verhindern könnte. Geld, das in andere Medikamente oder Therapien sinnvoller investiert werden kann. In diesem Kontext begrüßen wir, dass die Bundesregierung als ein Ergebnis des Pharmadialogs vorsieht, Biosimilars zukünftig über Zielvereinbarungen schneller in die Versorgung zu bringen. Auch die Koalitionsfraktionen von CDU/CSU und SPD fordern, den Marktzugang für Biosimilars zu verbessern.

Der Arzneimittelreport der BARMER GEK ist ein Beitrag dazu, in einem hoch aktuellen, medizinisch-pharmakologischen Thema transparent und wissenschaftlich solide den Stand des Wissens zu dokumentieren. Alle, die für den sinnvollen Einsatz dieser für die Versorgung vieler Patienten wichtigen Arzneimittel Verantwortung tragen, profitieren von dieser Datenbasis bei ihren Entscheidungen.

Mein Dank gilt in besonderer Weise dem Autorenteam des Reports. Dieser ist als Gemeinschaftswerk von Wissenschaftlern der Universität Saarbrücken um Professor Daniel Grandt und der PMV Forschungsgruppe von Frau Dr. Ingrid Schubert aus Köln angelegt, die in diesem Report die Datenanalyse übernommen haben. Den Leserinnen und Lesern unseres Arzneimittelreports 2016 wünsche ich eine anregende Lektüre.

Dr. med. Christoph Straub

Vorstandsvorsitzender  
BARMER GEK  
Berlin, im Juni 2016

## ARZNEIMITTELREPORT 2.0

### ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Im Jahr 2016 präsentiert sich der Arzneimittelreport mit neuem Konzept und in weiterentwickelter Form. So ist die auffälligste Veränderung die Ergänzung des Reports um Autorenbeiträge ausgewiesener Experten, die den Themenschwerpunkt aus unterschiedlichen Perspektiven beleuchten und diskutieren, um wichtige Hintergrundinformationen zu liefern. Damit soll der Zugang zu den Themen und der Blick auf das Versorgungsgeschehen erleichtert und die Ableitung möglicher Optimierungsstrategien unterstützt werden. Die bewährten Analysen zur allgemeinen Entwicklung der Arzneimittelverordnungen und den damit zusammenhängenden Kosten sowie die detaillierte Analyse eines Schwerpunktthemas werden beibehalten.

Betrachtet man die Ergebnisse der Analysen, zeigt sich unverändert der bisherige Trend: Die Ausgaben für Arzneimittel BARMER GEK-Versicherter haben sich im Jahr 2015 im Vergleich zum Vorjahr um mehr als fünf Prozent erhöht. Die Versicherungsgemeinschaft hat dabei gut 4,6 Milliarden Euro für Fertigarzneimittel und knapp 606 Millionen für Rezepturen aufgewendet – insgesamt also mehr als 5,2 Milliarden Euro für die Arzneimitteltherapie.

Beachtenswert sind dabei jedoch nicht nur die Höhe der Arzneimittelausgaben und deren Entwicklung, sondern auch ihre Verteilung. Grundprinzip ist seit Langem, dass in Umsetzung des Solidarprinzips überdurchschnittlich kostenintensive Therapien eines Teils der Versicherten durch die gesamte Versicherungsgemeinschaft getragen werden. Neu ist dabei aber das Ausmaß der Konzentration der Ausgaben für Arzneimittel auf immer weniger Versicherte: Im Jahr 2015 entfielen 30 Prozent der Arzneimittelkosten auf nur 0,49 Prozent der Versicherten; 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel wurde durch die Behandlung von 2,2 Prozent aller Versicherten verursacht. Die Verdichtung der Kosten auf immer weniger Versicherte ist nicht auf veränderte Morbidität zurückzuführen, sondern maßgeblich getrieben von den exorbitanten Kosten einiger weniger

Arzneimittel. Für kleine Versicherungsgemeinschaften wird es zunehmend schwieriger, den solidarischen Ausgleich leisten zu können, oder sogar unmöglich, wie die Insolvenz der City-BKK im Jahr 2011 zeigt.

Als therapeutische Bereiche mit auffälligen Kostensteigerungen sind hier insbesondere die Immunsuppression, die Antikoagulation und die antivirale Therapie der Hepatitis C zu nennen. Bei der Hepatitis C haben neue Arzneimittel einen wesentlichen Fortschritt in der Pharmakotherapie erreicht, den sich die pharmazeutischen Hersteller allerdings mit durchschnittlich 59.790 Euro pro behandelten BARMER GEK-Versicherten bezahlen lassen. Nicht immer ist der therapeutische Fortschritt so eindeutig wie bei der Hepatitis C, durchgehend finden sich aber Therapiekosten, die das Maß des bisher üblichen um ein Mehrfaches überschreiten. Hieraus ergibt sich auf der Systemebene die Notwendigkeit, die Preisfindung für Arzneimittel zu thematisieren, sowie bei Vorhandensein medizinisch gleichwertiger Alternativen mögliche Einsparpotenziale zu nutzen.

Bei den Immunsuppressiva haben biotechnologisch hergestellte Präparate seit Jahren hohe Umsätze. Im Schwerpunktteil befassen sich die Analysen des diesjährigen Reports mit dem wichtigen Feld der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel. Sie sind auch Thema der Autorenbeiträge, in denen ärztliche und pharmazeutische Experten die Biopharmazeutika aus verschiedenen Blickwinkeln betrachten.

Biotechnologisch hergestellte Präparate werden heute bei vielen Erkrankungen eingesetzt und das nicht erst seit wenigen Jahren. Die Einführung des ersten rekombinanten Insulins aus dem Jahre 1982 liegt bereits fast 35 Jahre zurück. Ein Charakteristikum aller Biopharmazeutika – Biologika wie Biosimilars – ist es, dass sie als Proteine mithilfe lebender Zellen hergestellt werden. Die Moleküle der Biopharmazeutika sind verglichen mit chemisch-synthetisch hergestellten Arzneimitteln 100- bis 10.000-mal größer und weisen typischerweise minimale Unterschiede auf, die man als Mikroheterogenität bezeichnet. Dies ist eine unvermeidliche Konsequenz des biologischen Herstellungsverfahrens.

Die Kontrolle aller relevanten Prozessparameter (Spezifitäten) beim Herstellungsprozess der biotechnologischen Präparate garantiert dabei, dass sich die nicht zu vermeidende molekulare Heterogenität in durch Ober- und Untergrenzen vordefinierten Korridoren bewegt. Unterschiedliche Produktchargen eines Biologikums sind – auch wenn das in der produktbezogenen Kommunikation der Hersteller nicht in den Vordergrund gestellt wird – nie identisch. Diese Mikroheterogenität hat keine Bedeutung für klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit, ein Über- oder Unterschreiten der vorgegebenen Spezifikationskorridore wird durch strenge Kontrollen ausgeschlossen. Dies gilt für alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel – auch für Biosimilars.

Biosimilars sind der Grund für die erhöhte Aufmerksamkeit, die Biologika im Moment erfahren. In jüngerer Vergangenheit sowie in naher Zukunft werden sehr umsatzstarke Präparate dieser Gruppe ihren Patentschutz verlieren beziehungsweise sind bereits aus dem Patent gelaufen. Damit ist bei so umsatzstarken Wirkstoffen wie den TNF-Alpha-Hemmern der Weg für Biosimilars frei. Ein Biosimilar ist die Kopie eines Referenzarzneimittels. Ebenso wie biologische Arzneimittel generell sind Biosimilars keineswegs neu. Es gibt sie in Deutschland bereits seit zehn Jahren. Die Erfahrungen mit Biosimilars während dieser Zeit belegen eine gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit wie die jeweiligen Altoriginale.

Da alle Biopharmazeutika strukturell immer heterogen sind, kann auch ein Biosimilar „nur“ ähnlich zur Referenzarznei sein. In einem zentralen Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) muss es die Gleichwertigkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit unter Beweis stellen. Der EMA sind sämtliche Spezifikationen der Referenzarznei im Zeitverlauf bekannt. Auf Basis dieser Detailkenntnisse und der Ergebnisse von der Zulassungsbehörde geforderter klinischer Studien vergleicht die EMA Referenzarznei und Biosimilar und erteilt eine Zulassung, wenn keine klinisch-relevanten Unterschiede bestehen.

Der Arzneimittel-Report beleuchtet dabei zunächst die ökonomische Dimension biotechnologisch hergestellter Arzneimittel. Mit mehr als 1,2 Milliarden Euro zeichnen sie für mehr als 21 Prozent der Gesamtkosten für Arzneimittel verantwortlich. Anschließend

werden die biotechnologisch hergestellte Antianämika, antineoplastische Mittel, Immunstimulanzien und Immunsuppressiva genauer analysiert. Diese vier Gruppen alleine verursachen mehr als zwei Drittel der Gesamtkosten im Bereich der Biopharmazeutika und 14,7 Prozent an den gesamten Arzneimittelausgaben im Jahr 2015.

Ein besonderer Fokus wird nachfolgend auf Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gelegt, wobei insbesondere die Personen mit rheumatoider Arthritis als größte Indikationsgruppe herausgegriffen werden. Hierbei zeigt sich, dass 60 Prozent dieser Versicherten mit einer rheumatoiden Arthritis keine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD – Disease Modifying Antirheumatic Drugs) erhalten. Bei geringer Krankheitsaktivität kann die Erkrankung auch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden, wobei allerdings kein Einfluss auf die Erkrankungsprogression genommen wird. 32 Prozent der Versicherten erhalten eine krankheitsmodifizierende Therapie mit konventionellen DMARD (kDMARD), etwa vier Prozent mit biotechnologischen DMARD (bDMARD) und noch einmal knapp fünf Prozent mit einer Kombination aus konventionellen und biotechnologischen DMARD. Von den Patienten unter Therapie mit einem bDMARD erhält die Hälfte keine Kombinationstherapie mit einem kDMARD, obwohl diese Kombination in den Leitlinien empfohlen wird. Was dafür ursächlich ist, kann der Arzneimittelreport nicht klären.

Ein weiterer interessanter Aspekt bei der Behandlung mit bDMARD ist die große Spannweite der Therapiekosten pro Patient. Insbesondere durch sehr hohe Verordnungsmengen bezogen auf den einzelnen Patienten ergibt sich hier ein ganz neues Bild. Inwiefern insbesondere beim Wirkstoff Infliximab die sehr hohe Verordnungsmenge von gut 515 Tagesdosen pro Patient und Jahr auf die einzig verfügbare Einzeldosisstärke und damit einhergehenden Verwurf zurückgeführt werden kann, ist zu diskutieren. Ein Verwurf von bis zu 43 Prozent bezogen auf die Standarddosis gibt hier allerdings Anlass zu weitergehenden Untersuchungen.

Durch standardisierte Analysen zur regionalen Versorgungssituation von Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Kassenärztlichen Vereinigungen (KV-Region) wird

deutlich, dass es hier erhebliche Unterschiede gibt. Unter anderem ergibt sich, dass die KV-Region mit der höchsten Prävalenz der Erkrankung die niedrigste Prävalenz der Therapie mit DMARD aufweist. Auch die relative Häufigkeit der Behandlung mit biologischen DMARD bietet Diskussionsstoff. Während in der KV Westfalen-Lippe auf 6,5 mit (ausschließlich) konventionellen DMARD behandelten Patienten ein Patient mit einem biologischen DMARD (in Monotherapie oder Kombination) kommt, stehen in Sachsen jedem mit einem biologischen DMARD behandelten Patienten nur 2,5 mit konventionellen DMARD behandelte Patienten gegenüber.

Als wichtiges und umfangreiches Analysekapitel beschäftigt sich der diesjährige Arzneimittelreport mit den ökonomischen Aspekten des Biosimilareinsatzes. Bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit können hier medizinisch nicht indizierte Mehrausgaben vermieden werden. Nachdem die Kostenunterschiede der bis zum Ende des Jahres 2015 verfügbaren Biosimilars aufgezeigt werden, wird am Beispiel des Erythropoetin auch die Marktrelevanz der durch Biosimilars entstehenden Konkurrenz zum Altoriginal aufgezeigt. Es entwickelt sich der Markt von einem Angebotsmonopol hin zu einem Angebotsoligopol und schließlich gar -polypol. Damit einher geht eine drastische Preisanpassung nach unten. Dreieinhalb Jahre nach Markteintritt von Erythropoetin-Biosimilars hat sich der Preis des Referenzarzneimittels um 45 Prozent im Vergleich zum Preis sechs Monate vor Markteintritt der Biosimilars reduziert. Der Preis der Biosimilars liegt nach dieser Zeitspanne 33 Prozent unter dem Markteintrittspreis. Das Beispiel zeigt die preisreduzierende Wirkung des Wettbewerbs durch den Markteintritt von Biosimilars, die deutlich über Kostensenkung durch taktische Rabattofferten der Altoriginalhersteller hinausgeht.

Auf Basis der regionalen Biosimilarquoten wird bei den vier bis Ende 2015 im Markt befindlichen Biosimilars aufgezeigt, wie hoch noch nicht realisierte Einsparpotenziale sind oder besser ausgedrückt, in welcher Höhe ohne therapeutischen Mehrwert aktuell noch Mittel der Versicherungsgemeinschaft unnötig ausgegeben werden. Insgesamt liegt hier bezogen auf Somatotropin, Filgrastim, Erythropoetin und Infliximab noch ein ungenutztes Potenzial von rund 16 Millionen Euro jährlich für die Versicherungsgemeinschaft der BARMER GEK. Aktuell wird das durch Biosimilars mögliche Einsparpotenzial

nur zu 25 Prozent genutzt, das ist alarmierend. Dass die Biosimilar-Quoten von KV zu KV um das bis zu 19-Fache differieren und es eine Region gibt, die als einzige eine „Null-Quote“ für ein Biosimilar aufweist, zeigt die Notwendigkeit regionaler Betrachtung und regionaler Steuerung.

Ein Blick in die Zukunft zeigt, dass der Einsatz von Biosimilars durch Patentabläufe sehr umsatzstarker biotechnologischer Präparate in den nächsten Jahren jährlich Einsparungen von mehr als 100 Millionen Euro ermöglichen wird. Hierbei handelt es sich um sechs biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die zusammen 37 Prozent der Gesamtausgaben für Biopharmazeutika verursachen. Im Zeitraum von 2017 bis 2021 können für die Versicherungsgemeinschaft der BARMER GEK durch Einsatz von Biosimilars unnötige Mehrausgaben in Höhe von mehr als 500 Millionen Euro vermieden werden. Bezogen auf die gesamte Gesetzliche Krankenversicherung im gleichen Zeitraum können mehr als 4,2 Milliarden Euro eingespart werden. Um für Patienten auch in Zukunft den Zugang zu Arzneimitteln zu gewährleisten, die einen tatsächlichen Fortschritt gegenüber der bisherigen Therapie darstellen, müssen Wirtschaftlichkeitspotenziale dort gehoben werden, wo sie, wie beim Einsatz von Biosimilars, ohne Abstriche bei Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie möglich sind.

**KAPITEL 1**

**ANALYSEN ZUR**

**ARZNEIMITTELTHERAPIE VON**

**BARMER GEK-VERSICHERTEN**

## ANALYSEN ZUR ARZNEIMITTELTHERAPIE VON BARMER GEK-VERSICHERTEN

### 1.1 Gesetzgeberische Entscheidungen mit Kostenrelevanz

Die Arzneimittelausgaben im Jahr 2015 wurden insbesondere von dem am 27. März 2014 beschlossenen 14. SGB V-Änderungsgesetz (14. SGB V-ÄndG) beeinflusst. Der zunächst am 1. Januar 2014 von zuvor 16 auf 6 Prozent abgesenkte gesetzliche Herstellerrabatt für patentgeschützte und keinem Festbetrag unterliegende Arzneimittel wurde zum 1. April 2014 auf sieben Prozent angehoben. Darüber hinaus wurde das Preis moratorium für verschreibungspflichtige Arzneimittel (ausgenommen Festbetragsarzneimittel) bis zum 31. Dezember 2017 verlängert. Die Erhöhung des Herstellerrabatts von sechs auf sieben Prozent führte im Jahr 2015 zwar zu Einsparungen, im Vergleich mit dem bis Dezember 2013 geltenden Herstellerrabatt von 16 Prozent sind aber Mehrausgaben für die BARMER GEK von deutlich mehr als 100 Millionen Euro pro Jahr zu verzeichnen.

Weiterhin beinhaltet das Gesetz Änderungen des AMNOG-Verfahrens. Die Befugnisse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes, also von Arzneimitteln, die vor dem 1. Januar 2011 in den Markt gebracht worden sind, wurden gestrichen. Die gesamte Systematik des AMNOG gerät dadurch dauerhaft in eine Schiefelage, und die gesetzlichen Krankenkassen werden langfristig erheblich belastet. Bis zum Jahr 2010 konnten die pharmazeutischen Hersteller die Preise für neue Arzneimittel unkontrolliert nach eigenem Ermessen festlegen. Dies hat dazu geführt, dass die Preise für patentgeschützte Arzneimittel in Deutschland höher sind als in vielen anderen Ländern. Es ist nicht sachgerecht, wenn Erstattungs-betragsverhandlungen für neue Arzneimittel im Rahmen des AMNOG-Verfahrens sich – sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Arzneimitteln des Bestandsmarktes besteht – an einem willkürlich vom Hersteller festgelegten Preis der Vergleichstherapie orientieren.

Nach Auffassung des Gesetzgebers wird die aufgehobene Bestandsmarkt-bewertung durch die Verlängerung des Preis moratoriums und die Erhöhung des Herstellerrabatts von sechs auf sieben Prozent mehr als kompensiert. Durch die temporäre Beibehaltung des Preis moratoriums entstehen im Vergleich mit dem Vorjahr allerdings keine Einsparungen für die Krankenkassen, es werden lediglich zusätzliche Mehrausgaben befristet vermieden. Der Verzicht auf die Nutzenbewertung von Bestandsmarkt-arzneimitteln aber belastet die Krankenkassen langfristig erheblich.

In dem Gesetz wurde zudem festgelegt, dass der Erstattungsbetrag für alle Arzneimittel mit diesem neuen Wirkstoff gilt. Auch gilt bei neuen Medikamenten der Erstattungs-betrag als Basis für die Berechnung von Großhandels- und Apothekenzuschlag sowie der Mehrwertsteuer und der Versicherten-zuzahlung. Es ist eine wichtige Festlegung, dass der Erstattungsbetrag nicht mehr geheim ist, sondern öffentlich bekannt ist und Basis für die Handelsaufschläge bildet, die dadurch geringer ausfallen.

Im Jahr 2015 kommt eine Belastung durch geringere Apothekenrabatte hinzu. Die Zuständigkeit für die sogenannte Substitutionsausschlussliste ist von der Selbstverwaltung (Apotheker/Krankenkassen) auf den G-BA übertragen worden. Die Substitutions-ausschlussliste umfasst die Wirkstoffe mit Angabe der Darreichungsform, für die der Apotheker keinen Austausch auf ein wirkstoffgleiches Arzneimittel (aut-idem-Substitution) vornehmen darf. Die erste Tranche der Substitutionsausschlussliste wurde im September 2014 vom G-BA beschlossen und gilt ab Dezember 2014. Sie benennt erstmals acht Arzneimittelwirkstoffe, darunter auch umsatzstarke Schilddrüsenmedikamente, bei denen der Austausch auf ein Rabattvertragsarzneimittel nicht mehr erlaubt ist. Die entsprechenden Rabatteinnahmen der Krankenkassen sind an dieser Stelle deutlich eingebrochen.

Weitere Gesetzgebungsverfahren im Jahr 2015 werden sich erst auf die Ausgaben ab 2016 auswirken: Das im Juli 2015 veröffentlichte GKV-Versorgungsstärkungsgesetz (GKV-VSG) beinhaltet einige Neuerungen zur Arzneimitteltherapie. Neu geregelt wurde etwa die Wirtschaftlichkeitsprüfung der Ärzte. Die bisherigen Richtgrößen werden durch regionale Vereinbarungen zwischen den Kassenärztlichen Vereinigungen und

Krankenkassen auf Landesebene abgelöst. Klinikärzte können in Zukunft im Rahmen des sogenannten Entlassmanagements Rezepte ausstellen, die Patienten in einer Apotheke ihrer Wahl einlösen können. Dabei beschränkt sich die Möglichkeit auf die Verordnung kleinster möglicher Packungen.

Aber auch für den Apothekensektor brachte das GKV-VSG Neuerungen. Der sogenannte Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel, eine Art Großkundenrabatt für die Krankenkassen, wurde bei 1,77 Euro dauerhaft fixiert. Im Jahr 2014 lag dieser noch bei 1,80 Euro.

## 1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich auf BARMER GEK-Versicherte. Als solcher Versicherter wurde gezählt, wer während des analysierten Zeitraumes vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2015 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER GEK als beitragszahlendes Mitglied, mitversicherter Familienangehöriger oder Rentner versichert war. Die so ermittelte Versichertenzahl liegt methodenbedingt höher als die an einem beliebigen Stichtag ermittelte, oder aber eine durchschnittliche Versichertenzahl. Während die Anzahl aller während des Jahres 2015 bei der BARMER GEK-Versicherter 9.046.259 betrug, lag die durchschnittliche Zahl von Versicherten bei 8.548.665 (KM6-Statistik), davon 4.951.378 (58 Prozent) Frauen und 3.597.287 (42 Prozent) Männer.

Die Arzneimitteltherapie wird anhand von Art und Umfang des Arzneimittelverbrauchs fallbasiert beurteilt. Hierzu werden pseudonymisierte Abrechnungsdaten zu verordneten Arzneimitteln der Versicherten analysiert. Der Arzneimittelverbrauch im Untersuchungszeitraum wird mit dem davor liegenden Jahre verglichen. Hierbei werden die Bruttokosten betrachtet, das bedeutet, es handelt sich um die Apothekenabgabepreise. Rabatte sind demnach nicht berücksichtigt.

Die in diesem Report analysierten Arzneimittelverordnungen umfassen somit die personalisiert abgerechneten Fertigarzneimittel und teilweise auch die Rezepturen in der ambulanten Behandlung, die von der BARMER GEK im Jahr 2015 erstattet wurden. Hier

berücksichtigte Rezepturen sind vom Apotheker für einen Patienten auf Verordnung eines Arztes hergestellte Arzneimittel. Nicht berücksichtigt sind im Krankenhaus angewandte Arzneimittel, Sprechstundenbedarf und Impfungen. Vor dem Jahr 2015 verordnete und beim Patienten noch verfügbare Arzneimittel sowie Selbstmedikation bleiben unberücksichtigt. Ebenso können verordnete Arzneimittel, deren Verordnung vom Patienten nicht in der Apotheke eingelöst wurde, nicht erfasst werden. Im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen aut-idem-Substitution (§ 129 Absatz 2 SGB V) muss der Apotheker statt des verordneten Arzneimittels ein wirkstoffgleiches rabattiertes Arzneimittel abgeben. Basis für die Analysen sind in diesem Sinne die abgegebenen Arzneimittel, die sich von den durch den Arzt verordneten unterscheiden können. Die Unterscheidung betrifft allerdings nicht den Wirkstoff, die Wirkstärke, die Darreichungsform etc. und hat insofern für die wesentlichen Aussagen der Analyse keinen Einfluss. Da die durchgeführten Analysen in der Regel wirkstoffbasiert sind und die aut-idem-Substitution wirkstoffgleich erfolgt, kommt es dadurch nicht zu Verfälschungen der Aussagen (eine detaillierte Darstellung der Methodik findet sich in einem eigenen Kapitel des Reports).

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER GEK-Versicherter

Die aus Routinedaten der BARMER GEK berechneten Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie ihrer Mitglieder geben den Summeneffekt mehrerer Einflussfaktoren wieder. Sie werden durch Veränderungen der Morbidität beeinflusst, durch Veränderungen der Standards medizinischer Behandlung und Patientenpräferenzen, durch medizinischen Fortschritt, insbesondere neue Behandlungsoptionen, aber auch durch veränderte Preise etablierter Produkte sowie durch Änderungen der gesetzlichen und untergesetzlichen Rahmenbedingungen. Nicht immer können Veränderungen der Kennzahlen daher vollumfänglich erklärt werden, dennoch sind sie aufschlussreich – insbesondere bei Betrachtung ihrer Veränderung im zeitlichen Verlauf.

Die Analyse der Daten des Jahres 2015 zeigt drei Dinge sehr deutlich:

- Die Arzneimittelausgaben sind um rund 5,2 Prozent im Vergleich zum Jahr 2014 gestiegen.
- Der Anstieg der Arzneimittelausgaben ist zu fast gleichen Teilen auf teurere Arzneimittel (+ 2,7 Prozent) und auf Mehrverordnung (+ 2,4 Prozent) zurückzuführen.
- Das Durchschnittsalter der Versicherten ist lediglich um 0,4 Jahre im Vergleich der Jahre 2015 zu 2014 gestiegen und kann den Anstieg der Kosten somit nicht ausreichend erklären.

**Tabelle 1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER GEK-Versicherter im Jahr 2015**

Versicherte*	2015 (Anzahl)	Veränderung gegenüber 2014 (Prozent)
Frauen	5.193.932	-1,20
Männer	3.852.327	-0,40
gesamt	9.046.259	-0,86
Durchschnittsalter	2015 (Jahre)	Veränderung gegenüber 2014 (Jahre)
Frauen	48,4	0,4
Männer	42,7	0,3
gesamt	46,0	0,4
Alter (Median)	2015 (Jahre)	Veränderung gegenüber 2014 (Jahre)
Frauen	51	1
Männer	44	1
Arzneimittelausgaben (ohne Rezepturen)	2015 (Euro)	Veränderung gegenüber 2014 (Prozent)
Frauen	2.701.715.015	3,60
Männer	1.917.443.326	5,21
gesamt	4.619.158.341	4,26
Arzneimittelausgaben pro Versicherter	2015 (Euro)	Veränderung gegenüber 2014 (Prozent)
Frauen	520,17	4,86
Männer	497,74	5,63
gesamt	510,62	5,17

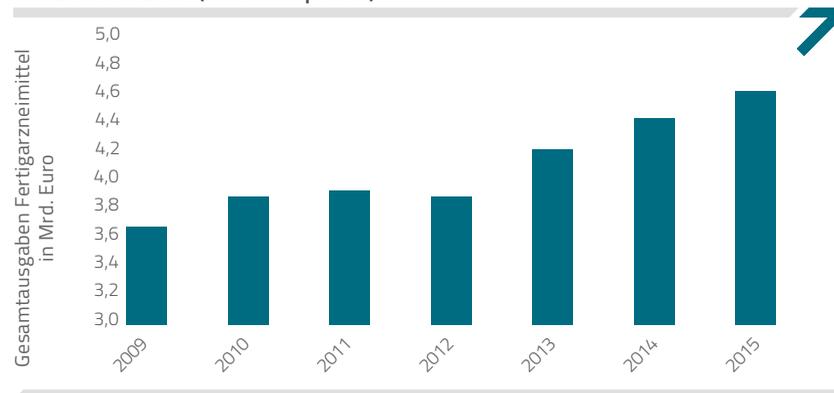
verordnete Tagesdosen pro Versicherter	2015 (Euro)	Veränderung gegenüber 2014 (Prozent)
Frauen	585,25	2,54
Männer	519,09	2,31
gesamt	557,08	2,42
durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis (Euro)	2015 (Euro)	Veränderung gegenüber 2014 (Prozent)
Frauen	0,89	2,27
Männer	0,96	3,24
gesamt	0,92	2,68

Anmerkungen: \* vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2015 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER GEK versichert

### 1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf

Im Folgenden werden die fallbasierten Arzneimittelausgaben für BARMER GEK-Versicherte im Zeitverlauf dargestellt. Seit dem Jahr 2012 ist ein nahezu linearer Anstieg der Arzneimittelkosten zu beobachten.

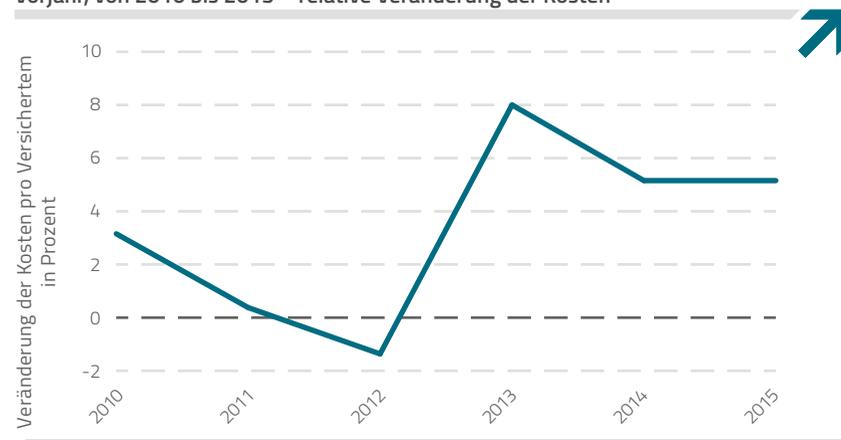
**Abbildung 1: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel BARMER GEK-Versicherter von 2009 bis 2015 (ohne Rezepturen)**



Wie auch dem Arzneimittelreport der BARMER GEK des Jahres 2013 zu entnehmen ist, sind die Kosten je Versichertem im Jahr 2012 im Vergleich zu 2011 entgegen dem Trend aller anderen Jahre leicht gesunken. Der leichte Rückgang der Kosten je Versicherten

von knapp 1,5 Prozent war dabei insbesondere auf eine geringere Anzahl von Verordnungen insgesamt zurückzuführen. Weiterhin war der Rückgang durch den gestiegenen Verordnungsanteil von generischen Arzneimitteln zu erklären. Im Vergleich zu den jeweiligen Vorjahren sind die Kosten in den Jahren 2013 um acht Prozent sowie 2014 und 2015 um jeweils mehr als fünf Prozent deutlich angestiegen. Der folgenden Darstellung sind die relativen Veränderungen in den Arzneimittelkosten je Versicherten zum jeweiligen Vorjahr zu entnehmen.

**Abbildung 2: Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER GEK-Versichertem zum Vorjahr, von 2010 bis 2015 – relative Veränderung der Kosten**



### 1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen

Der vollständig humane TNF-Alpha-Antikörper Adalimumab (Humira®) ist das umsatzstärkste patentgeschützte Arzneimittel in Deutschland und mit 128 Millionen Euro Umsatz ebenfalls bei BARMER GEK-Versicherten. Eingesetzt bei Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Standardtherapeutika verzeichnet Adalimumab, das seit dem Jahr 2003 auf dem Markt ist, auch im Jahr 2015 einen Umsatzzuwachs. Auf Umsatzrangplatz Nr. 2 folgt mit 95 Millionen Euro Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) zur Behandlung der Hepatitis C, das im Dezember 2014 eingeführt wurde. Die frühe

Nutzenbewertung durch den G-BA hat Harvoni® einen beträchtlichen Zusatznutzen für definierte Gruppen von Patienten mit Hepatitis C attestiert.

Den dritten Rangplatz nimmt Bevacizumab (Avastin®) mit einem Umsatz von rund 85 Millionen Euro ein. Es handelt sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt wird. Die Anzahl behandelter Patienten hat sich im Vergleich zum Vorjahr mehr als verdoppelt.

Rivaroxaban (Xarelto®) gehört zu den Antikoagulantien und liegt mit 81 Millionen Euro auf Umsatzrangplatz Nr. 4 im Jahr 2015. Rivaroxaban, hemmt den Gerinnungsfaktor Xa und damit die Thrombinaktivierung. Seit dem Jahr 2008 auf dem deutschen Markt wird Rivaroxaban vor allem zur Behandlung des nicht valvulären Vorhofflimmerns eingesetzt. Die Anzahl der mit Rivaroxaban behandelten Versicherten nahm von 2014 auf 2015 um 18 Prozent zu.

Mit Etanercept (Enbrel®) folgt mit 78 Millionen Euro Umsatz auf Rangplatz Nr. 5 ein weiteres Biologikum. Etanercept ist ein Fusionsprotein, das TNF-Alpha bindet und inaktiviert. Wie Adalimumab verzeichnet auch Etanercept im Jahr 2015 einen Umsatzzuwachs.

Die fünf umsatzstärksten Arzneimittel konzentrieren sich auf drei Therapien: Entzündungshemmung, Antikoagulation und antivirale Therapie der Hepatitis C. All das sind Gebiete, in denen wesentliche therapeutische Fortschritte in der Pharmakotherapie in den letzten Jahren erzielt wurden. Diese werden von den Herstellern zu einer offensiven Preispolitik genutzt und gleichzeitig von den Ärzten verstärkt verordnet. Es handelt sich um die Spitzengruppe der sogenannten Innovationskomponente, die wesentlichen Einfluss auf das Ansteigen der Arzneimittelausgaben hat.

**Tabelle 2: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER GEK-Versicherten**

ATC	Wirkstoff	Umsatz (Euro)	Ø Kosten Patient (Euro)	Veränderung Pat.-Zahl gg. 2014
L04AB04	Adalimumab	127.671.301	16.527	+4,18
J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	95.305.482	59.790	+816,09
L01XC07	Bevacizumab	84.561.932	9.420	+151,32
B01AF01	Rivaroxaban	81.058.842	821	+18,05
L04AB01	Etanercept	77.913.198	14.539	+4,34
L03AB07	Interferon beta-1a	76.632.945	18.787	-19,07
L01XC03	Trastuzumab	73.753.677	22.813	+1,16
A02BC02	Pantoprazol	62.714.653	57	+5,20
L04AB02	Infliximab	53.654.550	19.546	+7,90
N03AX16	Pregabalin	49.077.144	481	+10,67
L01XC02	Rituximab	48.438.965	11.408	+2,76
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	43.939.508	48	+2,12
J06BA02	Immunglobuline	42.824.941	17.324	+6,32
N07XX09	Dimethylfumarat	42.215.537	15.430	+0,81
L03AX13	Glatirameracetat	40.260.727	13.606	-4,24
S01LA04	Ranibizumab	38.584.659	4.171	+108,71
L01XE01	Imatinib	37.154.181	33.114	-2,60
L04AX04	Lenalidomid	36.596.643	40.305	+18,54
N02BB02	Metamizol-Natrium	36.325.313	36	+7,31
M01AE01	Ibuprofen	35.168.264	20	+2,25
B01AB05	Enoxaparin	35.011.013	203	+0,91
C07AB02	Metoprolol	34.911.299	58	-1,44
C10AA01	Simvastatin	34.054.155	53	-2,72
R03BB04	Tiotropiumbromid	33.948.854	458	-0,28
A10AE04	Insulin glargin	33.575.504	381	+13,08
S01LA05	Aflibercept	33.215.172	3.919	+202,71
L04AA25	Ecilizumab	33.095.615	371.861	+21,92
R03AK07	Formoterol und Budesonid	33.059.311	317	+0,78
N02AB03	Fentanyl	32.590.567	730	+1,06
L02BX03	Abirateron	31.937.972	26.008	-12,03

### 1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen

Die folgende Tabelle stellt die Arzneimittel geordnet nach dem absoluten Umsatzwachstum von 2014 bis 2015 in der Behandlung BARMER GEK-Versicherter dar. Zur besseren Einordnung werden die absoluten Umsätze, die Anzahl der behandelten Patienten und die Kosten pro Patient angegeben. Übersichtlicher und daher im Anschluss daran dargestellt werden die Veränderungen, wenn man nicht nach Einzelsubstanz, sondern nach ATC-Gruppen analysiert.

**Tabelle 3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER GEK-Versicherten**

ATC	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut (Euro)	Umsatz 2015 (Euro)	Anzahl behandelter Patienten 2015	Kosten pro Patient 2015 (Euro)
J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	89.873.827	95.305.482	1.594	59.790
S01LA05	Aflibercept	23.377.011	33.215.172	8.476	3.919
S01LA04	Ranibizumab	22.528.788	38.584.659	9.250	4.171
J05AX67	Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir	19.425.285	19.425.285	396	49.054
B01AF01	Rivaroxaban	16.982.369	81.058.842	98.777	821
B01AF02	Apixaban	15.574.548	26.010.189	41.307	630
L01XE27	Ibrutinib	12.976.941	14.399.267	314	45.858
L02BB04	Enzalutamid	10.754.301	21.220.924	1.066	19.907
L03AB13	Peginterferon beta-1a	10.623.205	12.243.749	833	14.698
J05AR13	Lamivudin, Abacavir und Dolutegravir	8.570.923	10.021.180	829	12.088
L04AA33	Vedolizumab	7.964.452	10.372.389	550	18.859
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	6.412.795	31.568.828	69.318	455
L04AA25	Ecilizumab	5.976.096	33.095.615	89	371.861
L01XE18	Ruxolitinib	5.502.234	15.007.729	549	27.336
L04AX04	Lenalidomid	5.493.261	36.596.643	908	40.305
L01XC07	Bevacizumab	5.377.719	84.561.932	8.977	9.420
L01XC13	Pertuzumab	5.296.039	14.025.178	536	26.166
L04AB04	Adalimumab	4.872.089	127.671.301	7.725	16.527

ATC	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut (Euro)	Umsatz 2015 (Euro)	Anzahl behandelter Patienten 2015	Kosten pro Patient 2015 (Euro)
L04AB02	Infliximab	4.815.779	53.654.550	2.745	19.546
L01XC17	Nivolumab	4.453.738	4.453.738	268	16.618
L04AC07	Tocilizumab	4.409.676	21.953.105	1.543	14.228
A10BH01	Sitagliptin	4.308.314	25.172.610	65.024	387
L04AB05	Certolizumabpegol	4.192.288	15.381.888	1.228	12.526
L01XE31	Nintedanib	3.966.145	3.966.145	315	12.591
A10BJ05	Dulaglutid	3.872.225	3.872.225	4.083	948
A10AE04	Insulin glargin	3.768.146	33.575.504	88.059	381
L04AC05	Ustekinumab	3.606.925	17.162.633	1.025	16.744
R03AL04	Indacaterol und Glyopyrroniumbromid	3.450.705	9.729.790	17.895	544
M05BX04	Denosumab	3.385.091	25.260.554	26.833	941
N02BB02	Metamizol-Natrium	3.372.116	36.325.313	1.002.563	36

Wenn man die Umsatzveränderungen der Arzneimittel nach ATC-Gruppen betrachtet, zeigt sich, dass wenige ATC-Gruppen ganz entscheidend für die Steigerung der Ausgaben um 4,3 Prozent gegenüber dem Jahr 2014 verantwortlich sind. Die folgende Tabelle zeigt die fünf ATC-Gruppen, die nahezu alle einen mehr als zehnpromtigen Anstieg der Ausgaben im Jahresvergleich aufweisen. Zusammen sind diese ATC-Gruppen für eine Ausgabensteigerung um 258 Millionen Euro im Jahresvergleich verantwortlich. Dies ist mehr als der absolute Anstieg der Ausgaben von 2014 bis 2015, da den Ausgabensteigerungen auch Ausgabensenkungen in anderen ATC-Gruppen gegenüberstehen.

**Tabelle 4: ATC-Gruppen mit der größten absoluten Umsatzsteigerung im Jahresvergleich 2015 gegenüber 2014**

ATC-Gruppe	Bezeichnung	Ausgaben im Jahr 2015 (Millionen Euro)	Änderung im Vergleich zum Jahr 2014 (Millionen Euro)	Veränderung (Prozent)
J05	antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	287,52	79,90	38,49
L04	Immunsuppressiva	588,24	57,64	10,86

ATC-Gruppe	Bezeichnung	Ausgaben im Jahr 2015 (Millionen Euro)	Änderung im Vergleich zum Jahr 2014 (Millionen Euro)	Veränderung (Prozent)
S01	Ophthalmika	148,58	50,00	50,73
L01	antineoplastische Mittel	632,89	42,82	7,26
B01	antithrombotische Mittel	217,63	27,31	14,35

### 1.3.4.1 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung

Betrachtet man die ATC-Gruppe mit dem stärksten absoluten Umsatzwachstum, die antiviralen Mittel zur systemischen Anwendung, zeigt sich, dass hier die Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C entscheidend für Kostenzunahmen sind. Mit Abstand führend war im Jahr 2015 das Kombinationspräparat mit Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®), das allein Mehrumsätze in Höhe von 90 Millionen ausgelöst hat.

**Tabelle 5: Arzneimittelwirkstoffe mit höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2015 mit 2014 in der ATC-Gruppe J05: antivirale Mittel zur systemischen Anwendung**

Rangplatz	ATC	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2014 (Euro)
1	J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	89.873.827
2	J05AX67	Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir	19.425.285
3	J05AR13	Lamivudin, Abacavir und Dolutegravir	8.570.923
4	J05AX16	Dasabuvir	1.732.785
5	J05AR08	Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Rilpivirin	1.393.017
6	J05AX12	Dolutegravir	1.174.666

### 1.3.4.2 Immunsuppressiva

Die vier Substanzen in der ATC-Gruppe L04 – Immunsuppressiva – weisen einen Umsatzzuwachs von knapp 5 Millionen Euro bis knapp 8 Millionen Euro auf: Vedolizumab (Entyvio®) ist ein im Jahr 2014 zugelassener humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt. Vedolizumab wird als darmselektiver Integrin-Antagonist für die Behandlung der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn nach Versagen beziehungsweise bei Unverträglichkeit bisher verfügbarer Arzneimittel eingesetzt.

Eculizumab (Soliris®) wird seit dem Jahr 2007 als humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Komplementprotein C5 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie eingesetzt, an der in Deutschland 1.000 bis 2.000 Patienten leiden.

**Tabelle 6: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2015 mit 2014 in der ATC-Gruppe L04: Immunsuppressiva**

Rangplatz	ATC	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2014 (Euro)
1	L04AA33	Vedolizumab	7.964.452
2	L04AA25	Eculizumab	5.976.096
3	L04AX04	Lenalidomid	5.493.261
4	L04AB04	Adalimumab	4.872.089
5	L04AB02	Infliximab	4.815.779

### 1.3.4.3 Ophthalmika

Die 51-prozentige Ausgabensteigerung für Ophthalmika, ATC-Gruppe S01, ist auf zwei Arzneimittel zur Behandlung der feuchten, altersbedingten Makuladegeneration zurückzuführen, Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®). Hier wurde eine Versorgungslücke durch die Einführung neuer EBM-Ziffern zur intravitalem Medikamenteneingabe zum 1. Oktober 2014 geschlossen.

**Tabelle 7: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2015 mit 2014 in der ATC-Gruppe S01: Ophthalmika**

Rangplatz	ATC	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2014 (Euro)
1	S01LA05	Aflibercept	23.377.011
2	S01LA04	Ranibizumab	22.528.788
3	S01BA01	Dexamethason	2.162.894
4	S01EC24	Brinzolamid und Brimonidin	713.736
5	S01EE01	Latanoprost	567.112

### 1.3.4.4 Antineoplastische Mittel

Ibrutinib (Imbruvica®) ist ein seit November 2014 verfügbares Orphan Drug zur Behandlung eines Teils der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar bewertet. Orphan Drugs sind Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen werden. Gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt gemäß Fünftes Kapitel § 12 der Verfahrensordnung des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens.

Mit Ruxolitinib (Jakavi®) ist ein weiteres Orphan Drug gelistet, das seit Oktober des Jahres 2014 verfügbar und zugelassen ist zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie. Der G-BA hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert.

**Tabelle 8: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2015 mit 2014 in der ATC-Gruppe L01: Antineoplastische Mittel**

Rangplatz	ATC	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2014 (Euro)
1	L01XE27	Ibrutinib	12.976.941
2	L01XE18	Ruxolitinib	5.502.234
3	L01XC07	Bevacizumab	5.377.719
4	L01XC13	Pertuzumab	5.296.039
5	L01XC17	Nivolumab	4.453.738

### 1.3.4.5 Antithrombotische Mittel

Bei den antithrombotischen Mitteln setzt sich das Umsatzwachstum der neuen Antikoagulantien fort. Die Zuwächse von Rivaroxaban mit 17 Millionen und von Apixaban mit 16 Millionen Euro sind dabei vergleichbar.

**Tabelle 9: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen im Jahresvergleich 2015 mit 2014 in der ATC-Gruppe B01AE-B01AF: Orale Antithrombotische Mittel**

Rangplatz	ATC	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2014 (Euro)
1	B01AF01	Rivaroxaban	16.982.369
2	B01AF02	Apixaban	15.574.548
3	B01AF03	Edoxaban	710.955
4	B01AE07	Dabigatranetexilat	331.347
5	B01AE03	Argatroban	52.594

### 1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versicherter

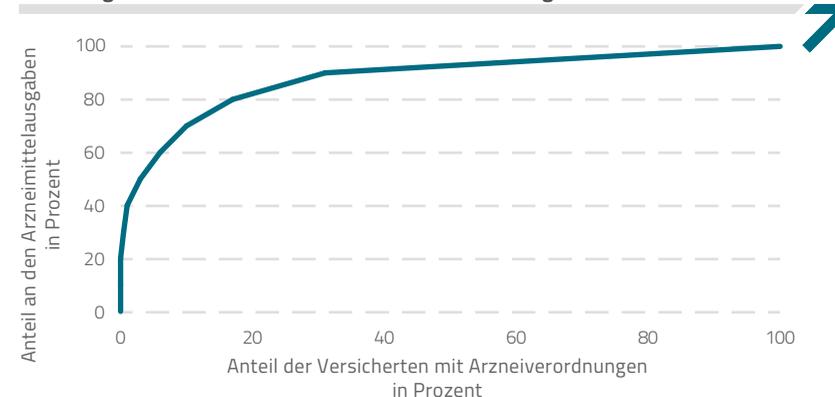
Einem Anteil von 23 Prozent der neun Millionen Versicherten der BARMER GEK wurde im Jahr 2015 kein Arzneimittel verordnet. 77 Prozent der Versicherten erhielten Verordnungen von Fertigarzneimitteln im Wert von 4,6 Milliarden Euro. Berücksichtigt man auch die Rezepturarzneimittel, ergeben sich Kosten in Höhe von 5.224.896.737 Euro.

**Tabelle 10: BARMER GEK-Versicherte und Ausgaben für Arzneimittelverordnungen**

Anzahl der Versicherten	9.046.259
Anzahl der Versicherten mit Arzneimitteltherapie	6.988.619
Anteil von Versicherten mit Arzneimitteltherapie (Prozent)	77
Ausgaben für Arzneimittel ohne Rezepturen (Euro)	4.619.158.341
Ausgaben für Arzneimittel inklusive Rezepturen (Euro)	5.224.896.737

Bei der Analyse der Ausgaben für Arzneimittel dieser sieben Millionen Versicherten der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den versichertenbezogenen Kosten. Für einen sehr kleinen Teil der Versicherten wird ein großer Teil der Arzneimittelkosten aufgewendet (Abbildung 3).

**Abbildung 3: Prozentualer Anteil an den Arzneimittelausgaben nach Versicherten**



Diese Ungleichverteilung der Ausgaben ist kein neues Phänomen, sondern folgt zwangsläufig daraus, dass nur ein Teil der Versicherten von Erkrankungen betroffen ist, deren Therapie überdurchschnittlich kostenintensiv ist. Es ist also nicht die Ungleichverteilung, sondern das Ausmaß der Ungleichverteilung, das aufmerken lässt. Während im Jahr 2010 30 Prozent der gesamten Arzneimittelkosten noch auf etwa 1,1 Prozent der Versicherten mit Arzneimitteltherapie entfielen, wird mittlerweile derselbe Kostenanteil für nur noch 0,63 Prozent der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen gebraucht. 50 Prozent der Arzneimittelausgaben der BARMER GEK entfallen auf 2,9 Prozent der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen. Zum Vergleich: Im Jahr 2010 entfielen 50 Prozent der Arzneimittelausgaben auf 4,6 Prozent der Versicherten (Tabelle 11). An diesen Beispielen zeigt sich der Grundgedanke des Solidarprinzips überdeutlich.

Wesentliche Ursache ist nicht die Veränderung von Morbidität der Versicherten, sondern die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel, wie beispielsweise zur Behandlung der chronischen Virushepatitis C. Hier stellen neue Arzneimittel einen echten therapeutischen Fortschritt dar. Für viele Patienten, für die es bisher keine Erfolg versprechenden Behandlungsoptionen gab, bieten die neuen Arzneimittel eine hohe Chance auf Ausheilung der Hepatitis C. Für diese neuen therapeutischen Optionen sind für BARMER GEK-Versicherte im Jahr 2015 mehr als 100 Millionen Euro ausgegeben worden. Die Kosten für die

Behandlung eines Versicherten mit Sofosbuvir und Ledipasvir betragen dabei durchschnittlich 60.000 Euro. Da der Gesamtumfang möglicher Ausgaben im Gesundheitssystem begrenzt ist, bedeuten Mehrausgaben für eine Patientengruppe notwendigerweise Einsparungen an anderer Stelle. Vor diesem Hintergrund ist eine Diskussion über die Preisbildung neuer Arzneimittel erforderlich, insbesondere wenn tatsächliche Arzneimittelinnovationen zu einer Quasi-Monopolstellung eines pharmazeutischen Unternehmers führen.

**Tabelle 11: Ungleichverteilung der Ausgaben für Arzneimittel**

Anteil an Arzneimittel-ausgaben 2015 in Prozent (absoluter Wert)	Prozent aller Versicherten mit Arzneimittel-verordnungen 2015 (n = 6.988.619)	Prozent aller Versicherten mit Arzneimittel-verordnungen 2010 (n = 6.898.207)	Prozent aller Versicherten 2015 (n = 9.046.259)
10 (461.915.834)	0,08	0,15	0,06
20 (923.831.668)	0,30	0,45	0,23
30 (1.385.747.502)	0,63	1,10	0,49
40 (1.847.663.336)	1,29	2,46	0,99
50 (2.309.579.171)	2,88	4,63	2,23
60 (2.771.495.005)	5,75	7,80	4,44
70 (3.233.410.839)	10,21	12,53	7,89
80 (3.695.326.673)	17,42	19,98	13,45
90 (4.157.242.507)	31,40	33,53	24,25
100 (4.619.158.341)	100,00	100,00	77,25

### 1.3.6 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln

#### 1.3.6.1 Am häufigsten verordnete Wirkstoffe nach Anzahl behandelter Patienten

Am häufigsten werden generikafähige Wirkstoffe verordnet. Die meisten Patienten erreicht Ibuprofen, ein NSAR, das auch als frei verkäufliches Arzneimittel in der – in der vorliegenden Analyse nicht erfassten – Selbstmedikation eingesetzt wird. Auch der zweithäufigste Patienten verordnete Wirkstoff Pantoprazol gehört zu einer

Wirkstoffgruppe, den Protonenpumpeninhibitoren, die auch als frei verkäufliche Arzneimittel zur Verfügung stehen. Hier steht der Zunahme der Verordnung von Pantoprazol ein Rückgang der Verordnung von Omeprazol gegenüber.

Aufmerken lässt der zunehmende Einsatz von Metamizol mit einem Zuwachs von sieben Prozent behandelter Patienten. Metamizol wurde aufgrund der seltenen, aber häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung einer Agranulozytose in vielen Ländern vom Markt genommen (beispielsweise USA, Australien, Japan und den meisten Ländern der EU). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat mehrfach auf dieses Risiko und auf die in Deutschland erfolgte Einschränkung der zugelassenen Indikationen für Metamizol hingewiesen. Dennoch hat sich der Einsatz von Metamizol in Deutschland von 2000 bis 2009 verzehnfacht. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Jahr 2009 darauf hingewiesen, dass es bei leichten oder mittelstarken Schmerzen nicht angewendet werden darf. Fieber ist nur dann eine Indikation für Metamizol, wenn andere Antipyretika nicht ausreichend wirksam waren (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2011). Der weiter zunehmende Einsatz unterstützt die Vermutung, dass die Einschränkungen der Indikation von Metamizol nicht ausreichend beachtet werden.

Der Verordnungsrückgang von Metoclopramid ist auf den Widerruf der Zulassung von MCP-Tropfen mit einem Wirkstoffgehalt von mehr als 1 mg/ml durch das BfArM im April 2014 wegen schwerer Nebenwirkungen wie die extrapyramidalen Symptome und irreversiblen Spätdyskinesien zurückzuführen und die Einschränkung der Indikation für verbleibende MCP-enthaltende Arzneimittel.

**Tabelle 12: TOP-30 der am meisten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe**

Rangplatz	Wirkstoff	Anzahl behandelter Versicherter 2015	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
1	Ibuprofen	1.781.545	+2,25
2	Pantoprazol	1.099.108	+5,20
3	Metamizol-Natrium	1.002.563	+7,31
4	Levothyroxin-Natrium	912.718	+2,12
5	Ramipril	691.370	+1,51

Rangplatz	Wirkstoff	Anzahl behandelter Versicherter 2015	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
6	Simvastatin	647.208	-2,72
7	Bisoprolol	640.417	+1,86
8	Diclofenac	612.039	-9,28
9	Metoprolol	600.743	-1,44
10	Amoxicillin	518.310	+0,25
11	Cefuroxim	492.735	+3,66
12	Amlodipin	464.132	+1,49
13	Omeprazol	419.947	-7,91
14	Salbutamol	408.816	+1,53
15	Ciprofloxacin	379.447	-4,40
16	Torasemid	368.194	+4,89
17	Prednisolon	361.538	+5,29
18	Xylometazolin	319.951	+1,54
19	Metformin	299.340	-0,86
20	Acetylsalicylsäure	296.009	+0,93
21	Azithromycin	293.047	+3,77
22	Allopurinol	284.360	-1,02
23	Clindamycin	240.178	-7,17
24	Doxycyclin	238.013	-6,42
25	Candesartan	237.469	+11,97
26	Colecalciferol	218.381	+16,66
27	Metoclopramid	210.469	-25,92
28	Mometason	207.984	+12,41
29	Ramipril und Hydrochlorothiazid	206.788	-3,98
30	Hydrochlorothiazid	201.545	-1,32

### 1.3.6.2 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Die folgende Tabelle stellt die Veränderungen der Verordnungszahlen noch einmal durch die Auflistung nach der absoluten Zunahme an behandelten Versicherten dar, welche die diskutierten Trends, beispielsweise bezüglich Metamizol und Pantoprazol unterstreicht. Die auffällige Steigerung bei Chinin ist gegebenenfalls auf die neuerliche Zulassung zur Behandlung von Muskelkrämpfen zurückzuführen.

Tabelle 13: Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Wirkstoff	Zunahme der Anzahl beh. Versicherter	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
Metamizol-Natrium	68.326	+7,31
Pantoprazol	54.295	+5,20
Atorvastatin	40.434	+27,93
Ibuprofen	39.146	+2,25
Colecalciferol	31.186	+16,66
Dihydrocodein	30.885	+28,43
Candesartan	25.394	+11,97
Mometason	22.965	+12,41
Ofloxacin	22.656	+13,19
Apixaban	22.626	+121,12
Levothyroxin-Natrium	18.968	+2,12
Prednisolon	18.156	+5,29
Cefuroxim	17.409	+3,66
Torasemid	17.152	+4,89
Valsartan	16.391	+10,53
Noscapin	15.644	+11,79
Rivaroxaban	15.105	+18,05
Escitalopram	13.810	+39,74
Sitagliptin	13.240	+25,57
Bisoprolol	11.666	+1,86
Chinin	11.253	+4.708,37
Fosfomycin	10.815	+7,39
Celecoxib	10.719	+33,66
Azithromycin	10.656	+3,77
Amoxicillin und Clavulansäure	10.367	+8,03
Ramipril	10.288	+1,51
Insulin glargin	10.189	+13,08
Lercanidipin	9.964	+10,55
Pregabalin	9.841	+10,67
Metformin und Sitagliptin	9.692	+16,25

### Verordnungshäufigkeit und Kosten nach ausgewählten ATC-Gruppen

Nachfolgend wird die Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen einiger klinisch besonders relevanter ATC-Gruppen analysiert. Die Darstellung der Immunsuppressiva wird ausgespart, da sie im Rahmen des Schwerpunktthemas erfolgt.

**Tabelle 14: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen (ohne Rezepturen) im Jahr 2015**

Ausgewählte ATC-Gruppen	Anzahl Verordnungen	Kosten (Euro)	Kosten pro DDD (Euro)	Anzahl Patienten
Protonenpumpeninhibitoren	3.797.839	91.452.124	0,21	1.521.569
Insuline und Analoga	1.330.948	160.171.702	1,62	213.385
Antidiabetika ohne Insuline	1.880.776	111.816.502	0,78	426.230
Vitamin-K-Antagonisten	445.560	7.975.288	0,18	201.594
Heparine	502.738	55.766.238	3,01	268.409
Thrombozytenaggregationshemmer	1.070.954	24.071.213	0,23	364.865
neue Antikoagulantien	537.060	124.092.514	3,66	154.255
Erythropoetine	104.868	32.540.560	8,45	15.528
kardiovaskuläre Arzneimittel	21.768.398	548.288.177	0,25	2.864.955
Dermatika	2.745.141	80.774.347	1,02	1.498.951
Kontrazeptiva	469.198	12.480.397	0,31	150.927
Urologika	942.184	52.531.678	0,65	295.594
Antibiotika (systemisch)	4.599.470	95.021.552	2,13	2.712.372
antivirale Arzneimittel (ohne Interferone)	219.840	287.439.304	48,75	108.437
Interferone	85.876	9.118.795	99,28	60.941
Impfstoffe	106.149	215.021.664	68,02	23.450
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	411.647	54.335.276	1,61	136.387
Opiode	2.005.346	166.765.917	3,34	463.173
Antiepileptika	1.275.821	102.001.996	2,07	273.212
Antiparkinsonmittel	713.639	69.986.012	3,29	108.005
Antipsychotika	1.323.846	87.042.272	2,24	237.720
Anxiolytika	623.437	9.507.788	0,73	212.666
Hypnotika und Sedativa	746.551	12.547.780	0,72	189.257

Ausgewählte ATC-Gruppen	Anzahl Verordnungen	Kosten (Euro)	Kosten pro DDD (Euro)	Anzahl Patienten
Antidepressiva	2.728.578	109.220.112	0,57	777.611
Psychostimulantien	241.843	15.587.295	1,76	42.987
Antidementiva	185.898	20.236.826	1,51	50.653
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	3.087.197	216.591.370	1,33	899.184
Ophthalmika	2.337.283	142.827.418	1,33	935.143
Otologika	143.210	2.604.414	1,49	120.054

Die Analyse von mit Arzneimitteln aus ATC-Gruppen behandelten Patienten zeigt Verordnungstrends auf. Mit einem Zuwachs von 32 Prozent der Anzahl behandelter Patienten hat die Behandlung mit neuen Antikoagulantien im Jahr 2015 am stärksten zugenommen. Die Abnahme der Anzahl der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten betrug im gleichen Zeitraum nur fünf Prozent. Die absoluten Zahlen zeigen, dass der Zunahme von 37.936 mehr mit neuen Antikoagulantien behandelten Patienten nur eine Abnahme von 10.349 mit Vitamin-K-Antagonisten entgegensteht. Dies könnte auf eine Indikationsausweitung für die Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern hinweisen, wie sie sich auch in den aktuellen Leitlinien dazu findet. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass Patienten vermehrt identifiziert werden. Ob die Ausweitung der Indikation auf Patienten mit geringerem Risiko für embolische Ereignisse in der Routineversorgung Patienten effektiv schützt und wie häufig Blutungskomplikationen bei diesen Patienten auftreten, ist eine wichtige Fragestellung für die Versorgungsforschung. Angesichts des erheblichen Umsatzanteils und -wachstums sowie des 19-fachen DDD-Preises der NOAK gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten besteht hier dringlicher Forschungsbedarf.

**Tabelle 15: Veränderung der Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen**

Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen (ohne Rezepturen)	Veränderung im Vergleich von 2015 zu 2014 (Prozent)			Veränderung der Anzahl behandelter Patienten
	Anzahl behandelter Patienten	Kosten pro Patient	Kosten pro Verordnung	
Protonenpumpeninhibitoren	+1,73	-2,27	-2,12	25.925
Insuline und Analoga	+1,82	+1,32	+2,33	3.811
Antidiabetika ohne Insuline	+0,84	+6,14	+7,05	3.539
Vitamin-K-Antagonisten	-4,88	+0,39	+0,07	-10.349
Heparine	-0,36	+1,57	+1,41	-962
Thrombozytenaggregationshemmer	+0,96	-15,67	-16,05	3.476
neue Antikoagulantien	+32,61	+3,47	+5,97	37.936
Erythropoetine	+2,81	-0,21	+4,68	424
kardiovaskuläre Arzneimittel	+0,20	-4,30	-4,95	5.684
Dermatika	-2,10	+0,56	+1,08	-32.220
Kontrazeptiva	-5,17	-1,50	-2,23	-8.226
Urologika	+0,65	+1,21	+0,62	1.897
Antibiotika (systemisch)	-1,43	-1,01	+0,13	-39.391
antivirale Arzneimittel (ohne Interferone)	+7,64	+28,65	+33,51	7.699
Interferone	-7,75	+6,36	+8,79	-5.120
Impfstoffe	+1,13	+13,40	+11,29	263
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	-1,19	-1,67	-0,30	-1.648
Opioide	-0,53	-0,02	-1,24	-2.469
Antiepileptika	+2,86	-8,54	-8,61	7.597
Antiparkinsonmittel	+0,57	-13,43	-13,12	610
Antipsychotika	+1,06	-14,47	-14,92	2.505
Anxiolytika	-4,85	-1,51	-1,08	-10.848
Hypnotika und Sedativa	-2,88	+0,32	+0,82	-5.612
Antidepressiva	-0,82	-2,43	-2,86	-6.413
Psychostimulantien	-4,52	+4,53	+4,18	-2.034
Antidementiva	+1,74	-18,90	-18,58	866

Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen (ohne Rezepturen)	Veränderung im Vergleich von 2015 zu 2014 (Prozent)			Veränderung der Anzahl behandelter Patienten
	Anzahl behandelter Patienten	Kosten pro Patient	Kosten pro Verordnung	
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	+1,17	+0,49	+1,70	10.407
Ophthalmika	-1,16	+48,27	+44,63	-11.004
Otologika	+7,28	+1,11	+1,18	8.150

### 1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe

Im Jahr 2015 wurden 6.988.619 Versicherten, das bedeutet 77 Prozent aller Versicherten der BARMER GEK Arzneimittel verordnet. Die Kosten für diese verordneten Arzneimittel betragen insgesamt 4.619.158.341 Euro. Nachfolgend wird dargestellt, wie sich Verordnungen und Ausgaben auf die verschiedenen Fachgruppen der Ärzte verteilen (Tabelle 16). Dabei ist Folgendes zu beachten: Die hier dargestellte Auswahl der Facharztgruppen wurde nach ihrem Umsatzvolumen für Arzneimittel getroffen. Kleinere Gruppen wurden zusammengefasst und sind hier nicht dargestellt. Insgesamt konnten Kosten in Höhe von 3.873.801.187 Euro und somit 84 Prozent der gesamten Ausgaben für Fertigarzneimittel eindeutig den nachstehenden Facharztgruppen zugeordnet werden. Die Einteilung der Facharztgruppen kann dem Kapitelanhang entnommen werden (Tabelle 29: Einteilung Facharztgruppen).

44 Prozent der zugeordneten Arzneimittelausgaben gehen auf Verordnungen durch hausärztlich tätige Mediziner zurück, neun Prozent an diesen Ausgaben für Arzneimittel entstehen durch Verordnungen von Neurologen, 5,6 Prozent durch Hämatologen/Onkologen und 3,7 Prozent durch Rheumatologen. Betrachtet man die Ausgaben für Arzneimittel im Verhältnis zu der Anzahl der von den verschiedenen Fachgruppen behandelten Versicherten, so zeigt sich, dass die Behandlung eines Patienten in der Hämatologie/Onkologie neunmal teurer als der Durchschnitt der Arzneimitteltherapie über alle Arztgruppen ist. Pro Patient werden durchschnittlich für 4.759 Euro Arzneimittel verordnet. Die zweithöchsten Ausgaben für Arzneimittel – fünfmal höher als der Durchschnitt – haben die Rheumatologen mit 2.591 Euro pro Patient. 869

Rheumatologen verordneten im Jahr 2015 Arzneimittel im Wert von 172 Millionen Euro an 66.566 Patienten. Danach folgen Gastroenterologen, Nephrologen und Neurologen.

**Tabelle 16: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER GEK-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes (ohne Rezepturen)**

Facharztgruppe	Anzahl verordnender Ärzte	Anzahl Patienten mit Verordnung	Arzneimittel- ausgaben (Euro)	Anteil an Arzneimittel- Gesamtausgaben (Prozent)	Verhältnis Anteil Ausgaben zu Anteil Patienten	
Allgemeinmedizin (inklusive hausärztliche Internisten)	59.335	5.525.488	2.025.060.038	43,8	0,72	366
Gynäkologie	11.840	789.335	89.210.101	1,9	0,22	113
Dermatologie	4.349	716.014	93.007.706	2,0	0,25	130
Pädiatrie	7.833	672.109	95.625.941	2,1	0,28	142
Augenheilkunde	6.540	617.972	126.625.452	2,7	0,40	205
Orthopädie	6.901	566.908	45.099.477	1,0	0,16	80
HNO-Heilkunde	4.563	509.353	34.447.180	0,7	0,13	68
Neurologie	4.536	410.883	412.383.296	8,9	1,97	1.004
Urologie	3.362	341.628	126.668.520	2,7	0,73	371
Pneumologie	1.523	226.896	95.242.301	2,1	0,82	420
Psychiatrie	3.396	154.005	55.533.630	1,2	0,71	361
Kardiologie	2.570	136.834	27.095.117	0,6	0,39	198
Gastroenterologie	1.519	76.235	118.061.175	2,6	3,03	1.549
Rheumatologie	869	66.566	172.439.878	3,7	5,07	2.591
Nephrologie	1.874	57.810	86.308.025	1,9	2,92	1.493
Hämatologie/ Onkologie	1.572	54.214	258.020.045	5,6	9,32	4.759
Endokrinologie	344	22.025	12.973.305	0,3	1,15	589

### 1.3.7.1 Rheumatologen

Die Behandlung von Patienten mit Biologika ist der Grund für die überdurchschnittlich hohen Arzneimittelausgaben pro Patient beim Rheumatologen. Im Jahr 2015 wurden allein 3.207 Versicherte mit Etanercept und 2.978 Versicherte mit Adalimumab behandelt. Bei Kosten pro Patient von durchschnittlich 13.800 und 14.500 Euro pro Jahr führt der

Einsatz dieser beiden Wirkstoffe zu Ausgaben von 87 Millionen Euro im Betrachtungsjahr. Infliximab erhielten 448 Patienten für 7,4 Millionen Euro (Tabelle 17)

**Tabelle 17: Die 20 umsatzstärksten von Rheumatologen verordneten Arzneimittel**

Rangplatz	Wirkstoff	Umsatz 2015	Anzahl Patienten 2015	Kosten pro Patient im Jahr 2015 (Euro)
1	Etanercept	44.144.660	3.207	13.765
2	Adalimumab	43.135.433	2.978	14.485
3	Tocilizumab	14.153.535	1.051	13.467
4	Golimumab	13.616.007	905	15.045
5	Certolizumabpegol	10.134.898	842	12.037
6	Methotrexat	7.788.923	23.148	336
7	Infliximab	7.434.433	448	16.595
8	Abatacept	6.806.811	579	11.756
9	Leflunomid	4.484.409	5.513	813
10	Rituximab	4.391.862	467	9.404
11	Ustekinumab	2.344.166	175	13.395
12	Galsulfase	1.343.115	1	1.343.115
13	Bosentan	1.289.825	61	21.145
14	Prednisolon	936.197	27.173	34
15	Denosumab	803.655	1.576	510
16	Apremilast	650.604	126	5.164
17	Etoricoxib	571.715	3.590	159
18	Sulfasalazin	510.442	3.882	131
19	Prednison	435.787	3.156	138
20	Hydroxychloroquin	374.540	4.439	84

### 1.3.7.2 Gastroenterologen

Dass die Arzneimittelkosten pro Patient bei Behandlung durch Gastroenterologen dreimal höher als im Durchschnitt aller Fachgruppen sind, erklärt sich gleichermaßen durch den Einsatz von Biologika in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sowie durch die interferonfreie Behandlung der chronischen Hepatitis C. Auf Biologika

entfielen im Jahr 2015 zusammen 47 Millionen Euro, auf die Behandlung BARMER GEK-Versicherter mit Hepatitis C insgesamt 45 Millionen Euro. Die höchsten durchschnittlichen Kosten pro Patient entstanden mit 57.000 Euro durch die Behandlung mit Sofosbuvir/Ledipasvir (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Die 20 umsatzstärksten Arzneimittel in der Gastroenterologie**

Rangplatz	Wirkstoff	Umsatz 2015	Anzahl Patienten 2015	Kosten pro Patient im Jahr 2015 (Euro)
1	Sofosbuvir und Ledipasvir	29.317.533	514	57.038
2	Adalimumab	25.096.881	1.427	17.587
3	Infliximab	15.680.482	893	17.559
4	Sofosbuvir	7.655.592	148	51.727
5	Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir	6.288.150	130	48.370
6	Vedolizumab	4.179.870	250	16.719
7	Mesalazin	3.392.085	8.710	389
8	Daclatasvir	2.163.745	68	31.820
9	Golimumab	1.917.341	121	15.846
10	Budesonid	1.585.072	3.658	433
11	Tenofovirdisoproxil	1.259.874	271	4.649
12	Tacrolimus	858.633	189	4.543
13	Entecavir	804.131	136	5.913
14	Pantoprazol	621.274	20.442	30
15	Dasabuvir	589.180	126	4.676
16	Azathioprin	554.412	3.075	180
17	Imatinib	529.247	24	22.052
18	Ribavirin	430.099	215	2.000
19	Kombinationen	424.551	48	8.845
20	Simeprevir	415.624	17	24.448

### 1.3.7.3 Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten

Die Analyse der umsatzstärksten Arzneimittelwirkstoffe dieser Arztgruppe zeigt, dass Antikoagulantien mit 72 Millionen Euro für die Verordnung von Rivaroxaban und mit

23 Millionen Euro für Apixaban in den TOP-20 vertreten sind. Die Kosten pro Patient sind für Rivaroxaban mit 807 Euro pro Jahr und behandelten Versicherten die höchsten Pro-Kopf-Kosten in dieser Arztgruppe, wenn man von den Kosten für die Behandlung von 464 Patienten mit Hepatitis C absieht. Ob es sich hier um die Weiterführung einer vom Gastroenterologen begonnenen Therapie handelt, ist nicht zu beurteilen (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel**

Rangplatz	Wirkstoff	Umsatz 2015	Anzahl Patienten 2015	Kosten pro Patient im Jahr 2015 (Euro)
1	Rivaroxaban	72.301.355	89.597	807
2	Pantoprazol	56.243.850	966.464	58
3	Levothyroxin-Natrium	41.052.846	871.077	47
4	Metoprolol	33.126.718	579.469	57
5	Simvastatin	32.560.220	626.458	52
6	Insulin glargin	30.586.809	82.204	372
7	Metformin und Sitagliptin	30.200.916	67.150	450
8	Ramipril	28.961.352	670.104	43
9	Metamizol-Natrium	28.252.896	760.356	37
10	Bisoprolol	27.047.082	617.044	44
11	Sofosbuvir und Ledipasvir	26.726.858	464	57.601
12	Pregabalin	26.371.460	64.474	409
13	Fentanyl	25.207.811	38.353	657
14	Sitagliptin	23.809.409	62.429	381
15	Enoxaparin	23.769.884	107.963	220
16	Formoterol und Budesonid	23.215.346	81.891	283
17	Apixaban	23.180.090	38.292	605
18	Insulin lispro	23.067.315	36.770	627
19	Tiotropiumbromid	22.641.538	55.465	408
20	Ibuprofen	21.496.515	970.221	22

Betrachtet man nun nicht die Kosten, sondern die Häufigkeit der Verordnung von Arzneimittelwirkstoffen durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten, stellt man fest,

dass nur Ibuprofen mit über 40 Millionen verordneten Tagesdosen auf Rangplatz 19 der am häufigsten verordneten Wirkstoffe und mit 21,5 Millionen Euro Kosten mit Rangplatz 20 auch auf der Liste der umsatzstärksten Arzneimittelwirkstoffe zu finden ist (Tabelle 19 und 20).

**Tabelle 20: Die am häufigsten durch Hausärzte inklusive hausärztlich tätiger Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2015 bei BARMER GEK-Versicherten**

Rangplatz	Wirkstoff	Anzahl Verordnungen	verordnete DDD	Patienten (Anzahl)	Patienten (Prozent)	Gesamtkosten (Prozent)
1	Ramipril	2.109.749	450.625.690	670.104	12,13	1,43
2	Pantoprazol	2.255.781	281.807.215	966.464	17,49	2,78
3	Amlodipin	1.409.958	173.296.578	447.212	8,09	0,88
4	Levothyroxin-Natrium	2.777.971	162.086.211	871.077	15,76	2,03
5	Simvastatin	1.651.991	154.179.294	626.458	11,34	1,61
6	Candesartan	695.812	125.427.239	226.370	4,10	0,76
7	Metoprolol	2.086.847	108.941.338	579.469	10,49	1,64
8	Omeprazol	907.399	97.804.724	357.443	6,47	1,02
9	Bisoprolol	1.976.114	95.171.813	617.044	11,17	1,34
10	Valsartan	519.132	86.693.600	165.216	2,99	0,58
11	Torasemid	1.066.188	77.300.146	350.296	6,34	0,84
12	Acetylsalicylsäure	715.681	71.100.356	277.305	5,02	0,05
13	Metformin	978.805	62.618.511	291.201	5,27	0,75
14	Ramipril und Hydrochlorothiazid	598.548	58.677.280	201.558	3,65	0,61
15	Atorvastatin	425.802	54.700.561	173.952	3,15	0,39
16	Enalapril	453.084	51.534.390	122.585	2,22	0,28
17	Levothyroxin und Kaliumiodid	482.090	47.717.800	164.286	2,97	0,45
18	Phenprocoumon	413.464	40.659.810	190.894	3,45	0,37
19	Ibuprofen	1.527.137	40.486.764	970.221	17,56	1,06
20	Hydrochlorothiazid	495.897	38.863.260	193.428	3,50	0,38
21	Allopurinol	683.431	36.528.446	267.809	4,85	0,47
22	Candesartan und Hydrochlorothiazid	347.367	33.250.532	113.900	2,06	0,64
23	Valsartan und Hydrochlorothiazid	328.201	31.520.342	103.991	1,88	0,57
24	Diclofenac	708.251	25.126.315	425.411	7,70	0,48

Rangplatz	Wirkstoff	Anzahl Verordnungen	verordnete DDD	Patienten (Anzahl)	Patienten (Prozent)	Gesamtkosten (Prozent)
25	Prednisolon	435.565	22.644.081	220.269	3,99	0,32
26	Metamizol-Natrium	1.815.097	18.352.353	760.356	13,76	1,40
27	Salbutamol	432.175	16.262.941	245.794	4,45	0,38
28	Tilidin und Naloxon	462.725	14.978.620	135.373	2,45	0,92
29	Cefuroxim	404.003	4.910.589	345.613	6,25	0,38
30	Ciprofloxacin	332.040	1.636.342	272.948	4,94	0,24

Kein Wirkstoff ist von Hausärzten mehr Versicherten der BARMER GEK verordnet worden als Ibuprofen: 970.221 Versicherten der BARMER GEK, das bedeutet 17,6 Prozent der von Hausärzten behandelten Versicherten wurde Ibuprofen verordnet. Ähnlich vielen Versicherten wurde nur Pantoprazol, L-Thyroxin und Metamizol verordnet (Tabelle 21).

**Tabelle 21: Durch Hausärzte inklusive hausärztlich tätiger Internisten verordnete Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2015 bei BARMER GEK-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten**

Rangplatz	Wirkstoff	Patienten mit Verordnung (Anzahl)	Patienten (Prozent)
1	Ibuprofen	970.221	17,56
2	Pantoprazol	966.464	17,49
3	Levothyroxin-Natrium	871.077	15,76
4	Metamizol-Natrium	760.356	13,76

Ibuprofen ist als Inhaltsstoff frei verkäuflicher Arzneimittel auch Bestandteil von Selbstmedikation, die nicht mit erfasst wird, sodass die tatsächliche Häufigkeit der Behandlung mit Ibuprofen größer als dargestellt sein wird. Risiken bestehen beispielsweise für die Verursachung gastrointestinaler Blutungen (Castellsague et al. 2012; Chang et al. 2001; Pellicano 2014), die auch als Folge der Einnahme von Ibuprofen im Rahmen der Selbstmedikation auftreten können (Michels et al. 2012; Moore et al. 2015). Aber auch die Hemmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ASS durch Ibuprofen bei Dauertherapie stellt ein Risiko dar (Awa et al. 2012; Gengo et al. 2008) und die Verursachung eines akuten Nierenversagens bei Kombination von Ibuprofen oder anderen NSAR mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten

und Diuretikum (Seelig et al. 1990). Mit Pantoprazol und Omeprazol finden sich zwei Protonenpumpeninhibitoren (PPI) unter den 30 am häufigsten verordneten Arzneimittelwirkstoffen bei Hausärzten. Insgesamt wurden 1,7 Prozent mehr Patienten im Jahr 2015 mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt als im Jahr 2014. Die Kosten hierfür betragen 91,5 Millionen Euro im Jahr 2015.

Untersuchungen verschiedener Patientenkollektive zeigen für den stationären Behandlungssektor (Eid et al. 2010), aber auch für ambulant behandelte Patienten (Hamzat et al. 2012; Heidelbaugh et al. 2010), dass die Therapie mit PPI bei einem relevanten Teil der Patienten ohne zum Überprüfungszeitpunkt bestehende Indikation erfolgt. Inadäquate Weiterempfehlung und ambulante Weiterführung von im Krankenhaus begonnener PPI trägt dazu bei (Shin 2015), aber inadäquat ambulant begonnene PPI-Therapie ist gleichermaßen ein Problem (Ramirez et al. 2010). In Anbetracht der Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen der PPI bei Langzeittherapie (Corleto et al. 2014; Nand et al. 2014), zu denen aktuell auch die Assoziation von PPI-Therapie und Demenz gehört (Booker et al. 2016; Gomm et al. 2016; Haenisch et al. 2015; Kuller et al. 2016), sollte eine regelmäßige Überprüfung der Behandlungsindikation erfolgen, um Patienten vor vermeidbaren Schäden zu schützen.

**Tabelle 22: Durch alle Ärzte verordnete Protonenpumpeninhibitoren im Jahr 2015 bei BARMER GEK-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten**

Protonenpumpen-inhibitor	Anzahl Patienten 2015	verordnete DDD 2015	Veränderung DDD zum Jahr 2014 (Prozent)	DDD/Patient 2015
Pantoprazol	1.099.043	310.440.344,00	5,20	282
Omeprazol	419.895	107.179.706,00	-7,91	255
Esomeprazol	72.597	22.301.297,00	3,81	307
Lansoprazol	10.042	4.339.062,00	-7,73	432
Rabeprazol	2.666	882.854,00	10,85	331

Auf Rangplatz 3 der Wirkstoffe mit dem größten Anteil der behandelten Versicherten der BARMER GEK steht L-Thyroxin. Immerhin 870.000 Versicherte der BARMER GEK erhalten Schilddrüsenhormonsubstitution mit L-Thyroxin. Weitere 165.000 Versicherte

erhalten Schilddrüsenhormone in Kombinationspräparaten mit Jodid. Da die Indikationsstellung für die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen in den letzten Jahren aufgrund neuerer Erkenntnisse zurückhaltender gestellt wird, mussten oder müssen die behandelnden Ärzte die Indikationsstellung prüfen. Da gering erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel (subklinische Hyperthyreose) die Mortalität erhöhen, wird von einer zu großzügigen Therapie mit Schilddrüsenhormonen abgeraten. Auch sollten ältere Patienten mit subklinischer Unterfunktion der Schilddrüse nur noch bei TSH-Werten größer als 10 mU/l substituiert werden (Grossman et al. 2016; Andersen et al. 2015).

### 1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Bei Patienten mit Multimorbidität ist es nicht ausreichend, jede einzelne Erkrankung für sich allein zu behandeln, sondern vielmehr muss die Behandlung der verschiedenen Erkrankungen aufeinander abgestimmt werden. Diese ist besonders bei den Patienten aufwendig, bei denen die Arzneimitteltherapie nicht durch einen, sondern durch mehrere verordnende Ärzte erfolgt.

Eine Befragung von Patienten in verschiedenen Ländern kam zu dem Ergebnis, dass insbesondere in Deutschland und Frankreich Patienten über Fehler bei der Koordination ihrer Therapie berichten (Schoen et al. 2011). Die Anzahl verordnender Ärzte ist daher ein für mögliche Abstimmungsfehler bei der Arzneimitteltherapie wichtiger Aspekt. Wie die folgende Tabelle zeigt, erhält nur jeder Dritte Versicherte der BARMER GEK, dem Arzneimittel verordnet werden, seine Therapie durch einen Arzt. Bei etwa einem weiteren Drittel wird durch zwei Ärzten mit Arzneimitteln behandelt.

**Tabelle 23: BARMER GEK-Versicherte mit Arzneimittelverordnung im Jahr 2015 nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte**

Anzahl der verordnenden Ärzte	Anzahl Versicherte	Anteil an allen Versicherten mit Arzneimitteltherapie (Prozent)	Anteil kumulativ
1	2.504.781	35,84	35,84
2	1.966.746	28,14	63,98
3	1.210.215	17,32	81,30
4	657.375	9,41	90,71
5 oder mehr	649.502	9,29	100,00

Die Abstimmung der Arzneimitteltherapie zwischen Hausarzt und Fachärzten ist damit ein wichtiger Faktor zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit und Behandlungsqualität. Die Komplexität des Abstimmungsprozesses wird ebenfalls erhöht, wenn Patienten nicht durch einen, sondern durch mehrere Fachärzte derselben Fachrichtung behandelt werden. Dies kann beispielsweise im Vertretungsfall bei Abwesenheit des behandelnden Facharztes, aber auch beim Wunsch des Patienten nach einer Zweitmeinung oder beim Arztwechsel durch den Versicherten der Fall sein. Unabhängig von der Ursache steigt das Risiko von Fehlern und vermeidbaren Schäden durch Behandlerwechsel, wie wissenschaftliche Untersuchungen zeigen (Petersen et al. 1994). Von multimorbiden Patienten berichtete Fehler bei der Koordination der Therapie stellen nach einer internationalen Umfrage, die auch Patienten aus Deutschland einschloss, aus Patientensicht ein relevantes Problem dar (Schoen et al. 2011).

**Tabelle 24: Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2015**

Facharztgruppe	Anzahl Patienten mit Verordnungen von Arzneimitteltherapie im Jahr 2015	Anzahl Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe (Prozent)	Anzahl Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe (Prozent)
Hausarzt (inklusive hausärztlich tätige Internisten)	5.525.488	1.938.919	35,1%	492.859	8,9
Augenheilkunde	617.972	126.982	20,6	26.054	4,2
Endokrinologie und Diabetologie	22.025	776	3,5	32	0,2
Gastroenterologie	76.235	4.609	6,1	593	0,8
Geriatrie	116	0	0,0	0	0,0
Gynäkologen	789.335	114.266	14,5	15.328	1,9
Hals- Nasen- Ohrenarzt	509.353	47.584	9,3	5.211	1,0
Hautarzt	716.014	64.088	9,0	7.115	1,0
Hämatologie und Onkologie	54.214	8.615	15,9	1.618	3,0
Kardiologie	136.834	10.221	7,5	1.264	0,9
Kinderarzt	672.109	231.986	34,5	64.623	9,6
Nephrologie	57.810	15.381	26,6	6.014	10,4
Neurologie - Nervenheilkunde	410.883	52.516	12,8	7.494	1,8
Orthopädie	566.908	54.320	9,6	6.262	1,1
Pneumologie	226.896	20.106	8,9	1.992	0,9
Psychiatrie und Psychotherapie	154.005	9.435	6,1	754	0,5
Rheumatologie	66.566	4.941	7,4	497	0,8
Urologie	341.628	42.132	12,3	4.592	1,3

### 1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen der Arzneimitteltherapie

#### 1.3.9.1 Anzahl verordneter Arzneimittel nach Alter und Geschlecht

Betrachtet man die Anzahl der Verordnungen nach Alter und Geschlecht, stellt man fest, dass bei beiden Geschlechtern die Verordnungen ab dem 65. Lebensjahr auf mehr als das Doppelte der vorherigen Werte ansteigen und nach dem 74. Lebensjahr noch einmal um 50 Prozent zunehmen. Arzneimitteltherapie erfolgt damit hauptsächlich bei Patienten, die altersbedingt ein überdurchschnittliches Risiko für Nebenwirkungen der Behandlung aufweisen sowie unterdurchschnittlich häufig im Rahmen von Arzneimittelstudien untersucht worden sind. Das bedeutet, dass aus Studien ableitbare Evidenz gerade für die Patienten fehlt, die hauptsächlich mit den Arzneimitteln behandelt werden.

**Tabelle 25: Anzahl der Verordnungen von Arzneimitteln bei BARMER GEK-Versicherten in Abhängigkeit vom Lebensalter der Versicherten im Jahr 2015**

Altersgruppe	Verordnungen nach Alter und Geschlecht (Anzahl)		Verordnungen nach Alter und Geschlecht pro Versicherter (Anzahl)		Veränderung im Vergleich zum Vorjahr (Prozent)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	3.507.205	3.298.406	4,83	4,32	-1,61	-1,70
20 bis 64	19.125.368	11.556.645	6,34	5,06	0,68	0,45
65 bis 74	10.086.559	6.414.556	14,92	15,79	-0,63	0,08
älter als 74	16.933.470	8.441.131	21,77	21,02	-0,49	0,03
Gesamt	49.652.602	29.710.738	9,56	7,71	1,29	1,08

#### 1.3.9.2 Ausgaben für verordnete Arzneimittel nach Alter und Geschlecht

Es ist nicht verwunderlich, dass parallel zur Prävalenz von medikamentös zu behandelnden Erkrankungen auch die Ausgaben für Arzneimittel altersabhängig steigen. Patienten ab dem 65. Lebensjahr haben in etwa doppelt so hohe Arzneimittelkosten wie Versicherte zwischen 20 und 64 Jahren. Für die mehr als 74 Jahre alten Patienten steigen diese Kosten noch einmal um etwa 20 Prozent im Vergleich zu den Versicherten

zwischen 65 und 74 Jahren. In der Gruppe der 65- bis 74-jährigen Versicherten liegen die Ausgaben für Arzneimittel bei Männern etwa 20 Prozent höher als bei gleichaltrigen Frauen. Dieser geschlechtsassoziierte relative Unterschied von 20 Prozent findet sich auch bei den Versicherten, die 75 Jahre und älter sind. Ob dies auf unterschiedliche Morbidität oder Unterschiede in der Behandlung zurückzuführen ist, können die vorliegenden Analysen nicht klären.

**Tabelle 26: Arzneimittelausgaben pro Versichertem der BARMER GEK in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht im Jahr 2015**

Altersgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimittelverordnung (Prozent)		Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versicherter		Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherter (Euro)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	79,3	71,3	167	123	138	136
20 bis 64	76,8	63,5	361	340	435	411
65 bis 74	91,3	89,3	1.047	1.247	804	985
älter als 74	95,5	95,0	1.444	1.557	960	1.185
Gesamt	81,9	71,1	585	519	520	498

#### 1.3.9.3 Anzahl von Patienten mit drei oder mehr verordneten Arzneimitteln

Die Behandlung mit drei oder mehr Arzneimitteln ist insofern zu einem relevanten Kriterium geworden, als der Deutsche Bundestag im Dezember des Jahres 2015 das E-Health-Gesetz verabschiedet hat, das unter anderem beinhaltet, dass Patienten ab dem 1. Oktober 2016 einen Anspruch auf einen vom Arzt zu erstellenden Medikationsplan haben, wenn sie mit mindestens drei Arzneimitteln behandelt werden. Die gesetzliche Regelung beinhaltet insofern Unschärfen, als im Gesetz nicht zwischen Arzneimitteln mit einem oder mehreren Wirkstoffen und auch nicht nach akut, Bedarfs- oder Dauermedikation unterschieden wird. So hat ein Patient, der einen ACE-Hemmer, ein Diuretikum und ASS als separate Arzneimittel einnimmt, einen Anspruch auf einen Medikationsplan, der dann nicht besteht, wenn ACE-Hemmer und Diuretikum als Kombinationspräparat verordnet werden.

Die folgende Tabelle gibt den Anteil der Versicherten an allen Versicherten mit Arzneimitteltherapie an, denen mindestens drei verschiedene Arzneimittel im Jahr 2015 verordnet worden sind. Die Untersuchung zeigt, dass nach Gesetzeslage jeder zweite Patient mit Arzneimitteltherapie keinen Anspruch auf einen Medikationsplan gemäß E-Health-Gesetz haben wird. Da die Analyse nicht danach differenziert, ob die Behandlung mit den drei verordneten Arzneimitteln parallel oder konsekutiv erfolgte, kann der tatsächliche Anteil von Anspruchsberechtigten BARMER GEK-Versicherten auch deutlich niedriger sein, als die 4,6 Millionen Versicherten mit drei Arzneimitteln im Jahr 2015 laut Analyse.

**Tabelle 27: Anteil und Anzahl BARMER GEK-Versicherter mit Verordnung von drei oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2015**

Altersgruppe	Versicherte mit mehr als drei Verordnungen (Prozent)		Versicherte mit mehr als drei Verordnungen (Anzahl)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	48,2	41,9	349.857	319.539
20 bis 64	45,2	33,2	1.361.624	756.551
65 bis 74	74,1	72,8	500.689	295.794
älter als 74	86,2	85,5	670.582	343.164
Gesamt	55,5	44,5	2.882.752	1.715.048

### 1.3.9.4 Anzahl von Patienten mit fünf oder mehr verordneten Arzneimitteln

Unter Polypharmazie wird meist die gleichzeitige Behandlung mit fünf oder mehr Arzneimittelwirkstoffen verstanden. Polypharmazie ist mit einem erhöhten Risiko für Medikationsfehler und vermeidbare Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie verbunden (Sganga et al. 2015; Guthrie et al. 2015). Die Prävalenz von Polypharmazie ist daher ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit der Versicherten der BARMER GEK. Polypharmazie darf nicht mit inadäquater Arzneimitteltherapie gleichgesetzt werden, da Patienten mit Multimorbidität durchaus von einer Behandlung mit mehr als fünf Arzneimitteln profitieren können (Payne et al. 2014). Ein grundlegendes Problem bei der Behandlung von

Patienten mit Multimorbidität ist die Fokussierung der meisten Leitlinien auf Patienten mit nur einer Erkrankung. Die Anwendung aller für die einzelnen Erkrankungen vorhandenen Leitlinien auf einen Patienten mit Polypharmazie kann daher zu einer nicht sinnvollen Kombination von Arzneimitteln führen (Boyd et al. 2005). Strategien zur Behandlung von Patienten mit Multimorbidität mit Priorisierung von Behandlungszielen und Absetzen von für die individuelle Erkrankungskonstellation nicht zu empfehlenden Arzneimitteln werden dringend benötigt (Boyd et al. 2005; Scott et al. 2015).

Etwa 2,8 Millionen BARMER GEK-Versicherte sind von Polypharmazie betroffen, das bedeutet, sie werden mit fünf oder mehr Arzneimitteln im Untersuchungszeitraum behandelt. Hierbei ist der Anteil mit rund 35 Prozent bei Frauen zwar höher als mit rund 27 Prozent bei Männern aller Altersgruppen. Betrachtet man aber nur die Patienten ab dem 65. Lebensjahr bestehen hier keine Unterschiede bei der Prävalenz von Polypharmazie zwischen den Geschlechtern (Tabelle 28).

**Tabelle 28: Anteil und Anzahl BARMER GEK-Versicherter mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2015**

Altersgruppe	Anteil von Versicherten mit fünf oder mehr verschiedenen Arzneimitteln (ATC-Kodes) (Prozent)		Anzahl von Versicherten mit fünf oder mehr verschiedenen Arzneimitteln (ATC-Kodes) (Anzahl)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	27,1	24,2	196.413	184.864
20 bis 64	25,0	17,2	752.236	393.176
65 bis 74	53,7	53,7	363.026	218.273
älter als 74	62,9	62,3	489.244	250.333
Gesamt	34,7	27,2	1.800.919	1.046.646

### 1.3.9.5 Potenziell altersinadäquate Arzneimittel bei Patienten von 65 Jahren und älter

Einige Arzneimittelwirkstoffe haben bei älteren Patienten ein ungünstigeres Risiko-Nutzen-Verhältnis als bei jüngeren Patienten. Es besteht Konsens darüber, dass es Arzneimittelwirkstoffe gibt, die daher bei älteren Patienten möglichst vermieden werden

sollten. Für Deutschland wurden diese Wirkstoffe in der PRISCUS-Liste zusammengefasst (Holt et al. 2010). Methodisch adäquate klinische Studien zu potenziell inadäquaten Arzneimitteln und ihrem Ersatz durch therapeutische Alternativen fehlen aber weitgehend. Auch ist die Altersgrenze von 65 Jahren mehr ein pragmatischer Kompromiss als ein evidenzbasiertes Kriterium. Die Verordnung eines PRISCUS-Arzneimittels stellt im Einzelfall damit nicht zwingend einen Medikationsfehler dar, sondern mag Ergebnis einer patientenindividuell adäquaten therapeutischen Entscheidung sein. Die Prävalenz von PRISCUS-Arzneimitteln bei Patienten ab 65 Jahren ist aber zweifellos ein Indikator für ein potenziell vermeidbares Risiko durch die Arzneimitteltherapie und sollte Anlass sein, therapeutische Entscheidungen im Einzelfall zu prüfen (Endres et al. 2016; Dormann et al. 2013). Bei der Analyse ist zu beachten, dass ein Teil der PRISCUS-Arzneimittel nicht generell, sondern erst ab einer jeweils spezifizierten Dosierung als potenziell inadäquat eingeordnet wird. Aufgrund des komplexen PRISCUS-Regelwerkes wurde eine Analyse nur auf Basis der Verordnungsprävalenz durchgeführt.

Eine Analyse im Jahr 2010 verordneter und abgegebener Arzneimittel einer Stichprobe von 73.665 Versicherten über 64 Jahren in Deutschland zeigte, dass 22 Prozent der Versicherten zumindest eine Verordnung eines PRISCUS-Arzneimittels während des Jahres erhielten, wobei Männer in 18,3 Prozent und Frauen in 24,8 Prozent betroffen waren. Polypharmazie wurde dabei als besonderer Risikofaktor für die Verordnung eines PRISCUS-Arzneimittels identifiziert (Schubert et al. 2013). Im Vergleich zu den in der vorstehenden Analyse gefundenen Anteilen ist somit eine positive Entwicklung zu erkennen. Gegebenenfalls ist dieser Trend auf die wachsende Beachtung der PRISCUS-Liste zurückzuführen (Abbildung 5).

### 1.3.10 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie nach Bundesländern

Regionale Unterschiede des Arzneimittelverbrauchs können verschiedene Ursachen haben: Zunächst kann eine unterschiedliche Alters-, Geschlechts- und Morbiditätsstruktur der Regionen notwendigerweise zu Unterschieden des Arzneimittelverbrauchs führen. Auch können regional unterschiedliche Einstellungen und Präferenzen der Patienten zu unterschiedlichen Arzneitherapien oder auch zur Nichtbehandlung trotz eindeutiger

Indikation führen. Es gibt aber auch Beispiele dafür, dass unterschiedliches Ordnungsverhalten von Ärzten ursächlich für regionale Varianz ist und die Varianz durch eine unterschiedliche Einhaltung von Leitlinien erklärt werden kann (Arnold et al. 2010). Für die leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz konnte eine Untersuchung aus Deutschland beispielsweise zeigen, dass regionale Unterschiede, aber auch Unterschiede in der Behandlung von Frauen und Männern sowie Unterschiede zwischen der Behandlung durch Hausarzt versus Kardiologen bestehen ([www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/47/Bericht\\_Herzinsuffizienz\\_20140911\\_1.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/47/Bericht_Herzinsuffizienz_20140911_1.pdf)).

#### 1.3.10.1 Regionale Unterschiede der Häufigkeit der Verordnung von fünf und mehr Arzneimitteln

Im Folgenden wird die Prävalenz von Versicherten mit Verordnung von mindestens fünf verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2015 nach Regionen dargestellt. Bei der Betrachtung sind methodische Limitationen zu beachten: Dargestellt wird nicht die Häufigkeit der gleichzeitigen Behandlung mit fünf Arzneimitteln, sondern die Häufigkeit der Verordnung von mindestens fünf Arzneimitteln im Jahr 2015. Dies ist somit gleichzusetzen mit der Polypharmazie, sofern man darunter die gleichzeitige Behandlung mit fünf oder mehr Arzneimitteln verstehen will (Tobi et al. 2007). Auch bedeuten fünf oder mehr Arzneimittel im Einzelfall nicht zwangsläufig, dass eine inadäquate Übertherapie erfolgt (Payne et al. 2014). Viele Untersuchungen legen allerdings nahe, dass bei einem relevanten Teil der Patienten mit Polypharmazie auch Arzneimittel mitgeführt werden, für die bei inhaltlicher Prüfung keine Indikation mehr besteht (Nardino et al. 2000; von Kluchtzner et al. 2015). Die Verordnung einer größeren Anzahl von Arzneimitteln bedeutet allerdings, dass ein erhöhtes Risiko von Wechselwirkungen von gleichzeitiger Behandlung besteht und eine strukturierte Medikationsprüfung durch einen die Arzneitherapie koordinierenden Arzt erfolgen sollte (Scott et al. 2015).

Abbildung 4: Standardisierte regionale Darstellung der Häufigkeit von Polypharmakotherapie

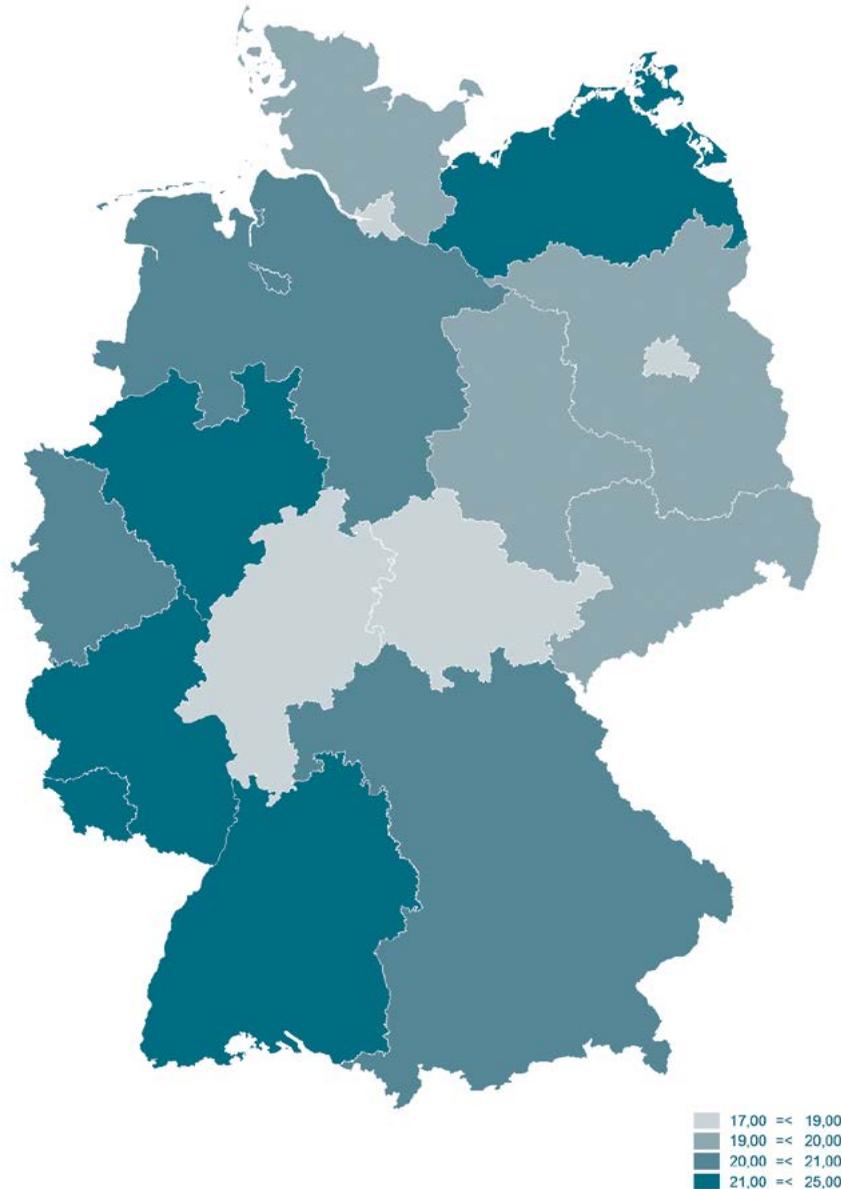


Der Anteil von Versicherten mit mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln (nach ATC) pro Jahr ist in allen Regionen relativ hoch. Im Saarland erhalten etwa 34 Prozent der Versicherten mehr als fünf Arzneimittel, während es in Berlin noch gut 27 Prozent der Versicherten sind. Der Mittelwert liegt bei 31 Prozent.

### 1.3.10.2 Regionale Unterschiede der Häufigkeit der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln

Ärzte beurteilen die Wirksamkeit und die Risiken eines Arzneimittels häufig unterschiedlich. Es gibt Unterschiede zwischen Ärzten in verschiedenen Ländern, es gibt aber auch regionale Unterschiede in Deutschland. Es ist daher interessant zu untersuchen, ob die Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln sich regional unterscheidet. Die Ergebnisse hierzu zeigt die nachfolgende Abbildung.

Abbildung 5: Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei BARMER GEK-Versicherten im Alter von 65 Jahren und älter



In der Analyse zeichnet sich eine große Spannweite des Anteils potenziell inadäquater Verordnungen zwischen den Regionen ab. In der KV-Region Westfalen-Lippe liegt der Anteil bei knapp 25 Prozent. In Thüringen hingegen erhalten lediglich 17 Prozent der Versicherten über 65 Jahre derartige Verordnungen. Der Durchschnitt über alle Regionen liegt bei 20 Prozent. Warum in einigen Regionen PRISCUS-Arzneimittel als weniger verzichtbar angesehen werden als in anderen, bleibt offen.

### Literatur

- Arnold, M. H., Wettermark, B., Nokela, M., Hjemdahl, P., Rehnberg, C., Jonsson, E. W.: Regional variation and adherence to guidelines for drug treatment of asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 66 (2). S. 187–198.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ Aggranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl International* 2011 108 (33). S. 1758–1759.
- Awa, K., Satoh, H., Hori, S., Sawada, Y.: Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther* 2012 37 (4). S. 469–474.
- Booker, A., Jacob, L. E., Rapp, M., Bohlken, J., Kostev, K.: Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatr* 2016. S. 1–7.
- Boyd, C. M., Darer, J., Boulton, C., Fried, L. P., Boulton, L., Wu, A. W.: Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases - Implications for pay for performance. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2005 294 (6). S. 716–724.
- Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F. et al.: Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012 35 (12). S. 1127–1146.
- Chang, C. H., Chen, H. C., Lin, J. W., Kuo, C. W., Shau, W. Y., Lai, M. S.: Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 20 (7). S. 763–771.

- Corleto, V. D., Festa, S., Di Giulio, E., Annibale, B.: Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014 21 (1). S. 3-8.
- Dormann, H., Sonst, A., Muller, F., Vogler, R., Patapovas, A., Pfistermeister, B. et al.: Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* 2013 110 (13). S. 213–219.
- Eid, S. M., Boueiz, A., Paranj, S., Mativo, C., Landis, R., Abougergi, M. S.: Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010 49 (23). S. 2561–2568.
- Endres, H. G., Kaufmann-Kolle, P., Steeb, V., Bauer, E., Bottner, C., Thurmann, P.: Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One* 2016 11 (2). e0146811.
- Gengo, F. M., Rubin, L., Robson, M., Rainka, M., Gengo, M. F., Mager, D. E. et al.: Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol* 2008 48 (1). S. 117-122.
- Gomm, W., von Holt, K., Thome, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A. et al.: Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016 73 (4). S. 410–416.
- Grossman, A., Weiss, A., Koren-Morag, N., Shimon, I., Beloosesky, Y., Meyerovitch, J.: Subclinical Thyroid Disease and Mortality in the Elderly: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med* 2016 129 (4). S. 423–430.
- Haenisch, B., von Holt, K., Wiese, B., Prokein, J., Lange, C., Ernst, A. et al.: Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015 265 (5). S. 419–428.
- Hamzat, H., Sun, H., Ford, J. C., Macleod, J., Soiza, R. L., Mangoni, A. A.: Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older patients: effects of an educational strategy. *Drugs Aging* 2012 29 (8). S. 681–690.
- Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., Inadomi, J. M.: Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010 16 (9). e228–234.

- Holt, S., Schmiedl, S., Thurmann, P. A.: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010 107 (31-32). S. 543–551.
- Kuller, L. H.: Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? *JAMA Neurol* 2016 73 (4). S. 379–381.
- Michels, S. L., Collins, J., Reynolds, M. W., Abramsky, S., Paredes-Diaz, A., McCarberg, B.: Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2012 28 (1). S. 89–99.
- Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P.: Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015 11. S. 1061–1075.
- Nand, B., Bhagat, M.: Serious and commonly overlooked side effect of prolonged use of PPI. *Am J Med* 2014 127 (9). e5.
- Nardino, R. J., Vender, R. J., Herbert, P. N.: Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000 95 (11). S. 3118–3122.
- Payne, R. A., Abel, G. A., Avery, A. J., Mercer, S. W., Roland, M. O.: Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 2014 77 (6). S. 1073-1082.
- Pellicano, R.: Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014 60 (4). S. 255–261.
- Petersen, L. A., Brennan, T. A., O'Neil, A. C., Cook, E. F., Lee, T. H.: Does housestaff discontinuity of care increase the risk for preventable adverse events? *Ann Intern Med* 1994 121 (11). S. 866–872.
- Ramirez, E., Lei, S. H., Borobia, A. M., Pinana, E., Fudio, S., Munoz, R. et al.: Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010 5 (4). S. 288–297.
- Schoen, C., Osborn, R., Squires, D., Doty, M., Pierson, R., Applebaum, S.: New 2011 survey of patients with complex care needs in eleven countries finds that care is often poorly coordinated. *Health Aff (Millwood)* 2011 30 (12). S. 2437–2448.
- Schubert, I., Kupper-Nybelen, J., Ihle, P., Thurmann, P.: Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 22 (7). S. 719–727.

Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D. et al.: Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015 175 (5). S. 827–834.

Seelig, C. B., Maloley, P. A., Campbell, J. R.: Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* 1990 83 (10). S. 1144–1148.

Sganga, F., Landi, F., Ruggiero, C., Corsonello, A., Vetrano, D. L., Lattanzio, F. et al.: Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int* 2015 15 (2). S. 141–146.

Shin, S.: Evaluation of costs accrued through inadvertent continuation of hospital-initiated proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis beyond hospital discharge: a retrospective chart review. *Ther Clin Risk Manag* 2015 11. S. 649–657.

Tobi, H., Faber, A., van den Berg, P. B., Drane, J. W., de Jong-van den Berg, L. T.: Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 16 (4). S. 405–411.

von Kluchtzner, W., Grandt, D.: Influence of hospitalization on prescribing safety across the continuum of care: an exploratory study. *BMC Health Serv Res* 2015 15. S. 197.

## Kapitelanhang

Tabelle 29: Einteilung der Facharztgruppen

Facharztgruppe (LANR)	Fachgebiet	BARMER GEK-Einteilung
00	unbekannt	unbekannt
01	Allgemeinmediziner (Hausarzt)	Hausarzt (inklusive Internisten)
02	Arzt/Praktischer Arzt (Hausarzt)	Hausarzt (inklusive Internisten)
03	Internist (Hausarzt)	Hausarzt (inklusive Internisten)
04	Anästhesiologie	sonstige Ärzte
05	Augenheilkunde	Augenheilkunde
06	Chirurgie/Rheumatologie	sonstige Ärzte
07	Gefäßchirurgie	sonstige Ärzte
08	Viszeralchirurgie	sonstige Ärzte
09	Kinderchirurgie	sonstige Ärzte
10	Orthopädie	Orthopädie
11	Unfallchirurgie	sonstige Ärzte
12	Chirurgie/Rheumatologie	sonstige Ärzte
13	Plastische Chirurgie	sonstige Ärzte
14	Thoraxchirurgie	sonstige Ärzte
15	Frauenheilkunde	Gynäkologen
16	Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	sonstige Ärzte
17	Gynäkologische Onkologie	Hämatologie und Onkologie
18	spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin	sonstige Ärzte
19	Hals- Nasen- Ohrenheilkunde	Hals- Nasen- Ohrenarzt
20	Phoniatrie	sonstige Ärzte
21	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Hautarzt
22	sonstige	sonstige Ärzte
23	Internist (FA)	sonstige Ärzte
24	Angiologie	sonstige Ärzte
25	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie
26	Gastroenterologie	Gastroenterologie
27	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
28	Kardiologie	Kardiologie
29	Nephrologie	Nephrologie

Facharztgruppe (LANR)	Fachgebiet	BARMER GEK-Einteilung
30	Pneumologie	Pneumologie
31	Innere Medizin/Rheumatologie	Rheumatologie
32	Geriatric	Geriatric
33	Infektiologie	sonstige Ärzte
34	Kinderarzt (Hausarzt)	Kinderarzt
35	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Hausarzt)	Kinderarzt
36	Kinder-Kardiologie (Hausarzt)	Kinderarzt
37	Neonatologie (Hausarzt)	Kinderarzt
38	Neuropädiatrie (Hausarzt)	Kinderarzt
39	Kinder-Pneumologie (Hausarzt)	Kinderarzt
40	Kinderarzt (Facharzt)	Kinderarzt
41	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Facharzt)	Hämatologie und Onkologie
42	Kinder-Kardiologie (Facharzt)	Kardiologie
43	Neonatologie (Facharzt)	sonstige Ärzte
44	Neuropädiatrie (Facharzt)	sonstige Ärzte
45	Kinder-Pneumologie (Facharzt)	Pneumologie
46	Kinder- und Jugendmedizin (Teilnahme an haus- und fachärztlicher Versorgung)	Kinderarzt
47	Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie
48	Laboratoriumsmedizin	sonstige Ärzte
49	Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie	sonstige Ärzte
50	Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie	sonstige Ärzte
51	Nervenheilkunde	Neurologie - Nervenheilkunde
52	Neurochirurgie	sonstige Ärzte
53	Neurologie	Neurologie - Nervenheilkunde
54	Nuklearmedizin	sonstige Ärzte
55	Neuropathologie	sonstige Ärzte
56	Pathologie	sonstige Ärzte
57	Physikalische und Rehabilitative Medizin	sonstige Ärzte
58	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie
59	Forensische Psychiatrie	Psychiatrie und Psychotherapie
60	Psychosomatische Medizin und Psychotherapie	sonstige Ärzte

Facharztgruppe (LANR)	Fachgebiet	BARMER GEK-Einteilung
61	Psychotherapeutisch tätiger Arzt	sonstige Ärzte
62	Radiologie	sonstige Ärzte
63	Kinderradiologie	sonstige Ärzte
64	Neuroradiologie	sonstige Ärzte
65	Strahlentherapie	sonstige Ärzte
66	Transfusionsmedizin	sonstige Ärzte
67	Urologie	Urologie
68	Psychologischer Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie
69	Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie
70-98	zur freien Verfügung der KVEn	sonstige Ärzte
99	sonstige Ärzte	sonstige Ärzte
Z	Zahnärzte	sonstige Ärzte

**KAPITEL 2**

**SPEZIELLE ANALYSEN:**

**BIOTECHNOLOGISCH**

**HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL**

## **SPEZIELLE ANALYSEN: BIOTECHNOLOGISCH HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL**

### 2.1 Definition und Besonderheiten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel – Biologika – unterscheiden sich durch den Herstellungsprozess von konventionell chemisch synthetisierten Arzneimitteln. Durch gentechnologisch veränderte (Mikro-)Organismen hergestellte Biologika haben Behandlungsmöglichkeiten für bisher unzureichend oder nicht behandelbare Erkrankungen oder Krankungsausprägungen ermöglicht und stellen einen wichtigen Fortschritt der Arzneimitteltherapie dar.

Ein großer Teil der biotechnologischen Wirkstoffe wird in Mikroorganismen wie *Escherichia coli* produziert. Säugerzellen werden eingesetzt, wenn Eiweißstoffe (Proteine) hergestellt werden sollen, die denen des Menschen entsprechen. Die dazu erforderliche Verbindung des Proteins mit Zuckerstoffen können Bakterien nicht leisten.

Die Qualität der Herstellung und des Produktes werden durch das seit 1995 verbindliche zentralisierte EU-Zulassungsverfahren streng überwacht. In Deutschland sind 151 gentechnisch hergestellte Wirkstoffe in 195 Arzneimitteln zugelassen – Stand März 2016 –, davon 137 über das zentralisierte EU-Zulassungsverfahren und nur 14 Wirkstoffe (in 19 Arzneimitteln) nach dem früheren nationalen Zulassungsverfahren. Da einige biologische Arzneimittelwirkstoffe von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen unter unterschiedlichen Markennamen vertrieben werden, ist die Anzahl der Arzneimittel größer als die Anzahl der biologischen Arzneimittelwirkstoffe.

Biologika haben aber nicht nur eine neue Dimension therapeutischer Wirkungen eröffnet, sondern auch eine neue Preisdimension der Arzneimitteltherapie. Höhere Preise als für

chemisch synthetisierte Arzneimittel sind zwar durch den komplexeren Entwicklungs- und Herstellungsprozess zu rechtfertigen, doch konnten pharmazeutische Hersteller bis zum Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG) den Preis für ihre Produkte eigenständig und unkontrolliert dauerhaft festlegen. Es ist zu beachten, dass sich bei einer Sprunginnovation für die Behandlung einer lebensverkürzenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung, die für den pharmazeutischen Hersteller zu einer Monopol- oder Quasi-Monopolstellung führt, der Preis mehr an der Zahlungsfähigkeit und der Zahlungsbereitschaft des Gesundheitssystems orientiert als an einem fairen Ausgleich zwischen den berechtigten Interessen des pharmazeutischen Unternehmers, mit seinen Produkten Gewinn zu erzielen, und den Interessen der Versichertengemeinschaft, notwendige und zweckmäßige Arzneimittel zu möglichst geringen Kosten zu nutzen.

Nachfolgend werden zunächst die Verordnungshäufigkeiten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015 dargestellt. Zusätzlich werden der Einsatz von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei ausgesuchten Erkrankungen und anschließend die Biosimilars als kostengünstige Alternative zu dem jeweiligen Referenzwirkstoff nach Ablauf des Patentschutzes betrachtet.

### 2.2 Material und Methoden

Die Datenbasis und das methodische Vorgehen sind im Anhang ausführlich dargestellt. Nachstehend werden für das Verständnis der Ergebnisse notwendige methodische Hinweise gegeben.

In den Kapiteln 2.3.1 und 2.3.2, in denen die Verordnungshäufigkeit der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel untersucht wird, beziehen sich alle Auswertungen auf alle BARMER GEK-Versicherten, die im Jahr 2015 mindestens einen Tag bei der BARMER GEK versichert waren (Studienpopulation). Im Kapitel 2.3.3 – hier wird die Verordnung der Biologika bei verschiedenen Erkrankungen untersucht – erfolgt die Auswertung für alle BARMER GEK-Versicherten, die im Jahr 2014 durchgängig bei der BARMER GEK versichert waren, sowie für diejenigen, die im Jahr 2014 verstarben, aber bis zu ihrem Tod durchgängig versichert gewesen waren.

## 2.3 Ergebnisse

### 2.3.1 Verordnungshäufigkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel

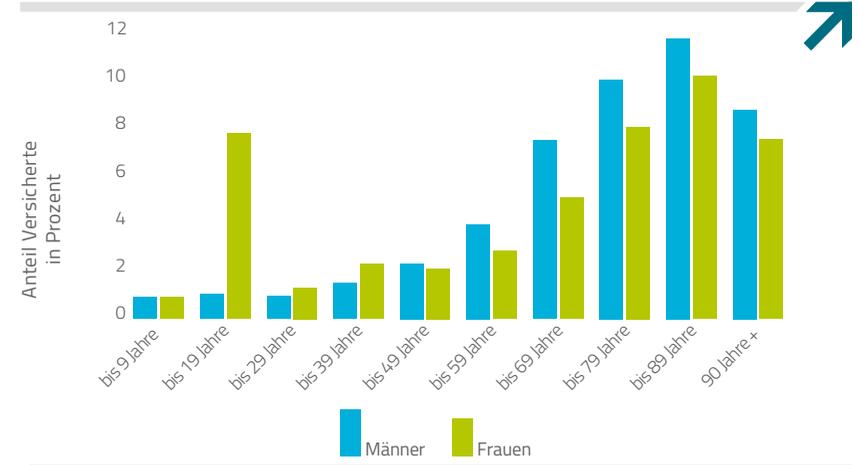
Die folgenden Analysen geben einen Überblick über die Verordnungshäufigkeit und die damit einhergehenden Kosten für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei BARMER GEK-Versicherten. Eine Liste der berücksichtigten Wirkstoffe findet sich im Anhang.

#### 2.3.1.1 Prävalenz der Behandlung mit biotechnologischen Arzneimitteln im Jahr 2015

Im Jahr 2015 erhielten vier Prozent der Versicherten mindestens einmal eine Verordnung eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels. Unter den mit diesen Arzneimitteln behandelten Patienten sind 60 Prozent weiblich und 40 Prozent männlich. Auch Kinder erhalten bereits in relevantem Umfang biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Die bei den 0- bis 9-Jährigen zu beobachtenden Verordnungen sind in erster Linie auf die in diesem Alter durchgeführten Impfungen zurückzuführen. Der bei den 10- bis 19-Jährigen zu beobachtende hohe Anteil an Mädchen mit einer Verordnung eines Biologikums ist vor allem bedingt durch die in diesem Alter erfolgende Impfung gegen Human-Papillom-Viren- (HPV-Impfung) zur Minimierung des Risikos einer Krebserkrankung des Gebärmutterhalses.

Der Anteil der Versicherten, die im Rahmen der ambulant erfolgenden Arzneimitteltherapie ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel erhalten, steigt mit dem Alter an, insbesondere weil die Prävalenz der behandelten Erkrankungen – beispielsweise Rheuma – mit dem Alter steigt. Die Verordnungshäufigkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel nach Alter und Geschlecht stellt die nachfolgende Abbildung dar.

Abbildung 1: Anteil der Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels nach Alter und Geschlecht (ambulanter Sektor, 2015)



Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

#### 2.3.1.2 Veränderung von Prävalenz und Kosten der Therapie mit Biologika von 2010 bis 2015

Die Dynamik des Einsatzes und der damit verbundenen Kosten für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel wurde für den Zeitraum von 2010 bis 2015 für BARMER GEK-Versicherte untersucht.

Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, sind im ambulanten Versorgungsbereich zwei Trends zu erkennen:

1. Biologika werden häufiger verordnet. Seit dem Jahr 2010 ist der Anteil BARMER GEK-Versicherter, die innerhalb des Betrachtungsjahres ein Biologikum erhielten, von 3,1 Prozent auf 4,0 Prozent, das bedeutet um 29 Relativ-Prozent gestiegen. Es werden also mehr Patienten mit Biologika behandelt. Aus der durchschnittlichen Anzahl an Tagesdosen wird ersichtlich, dass die Arzneimittel bei Zugrundelegung einer Dosierung entsprechend der definierten Tagesdosis (DDD) als Dauertherapie eingesetzt werden.

2. Die Kosten steigen überproportional zur Anzahl behandelter Patienten: Seit dem Jahr 2010 hat die Prävalenz der Behandlung mit Biologika um 29 Prozent zugenommen, die Kosten für diese Arzneimittel stiegen insgesamt aber um fast 41 Prozent von durchschnittlich 3.021 Euro im Jahr 2010 auf 3.290 Euro im Jahr 2015. Bezogen auf den einzelnen Arzneimittelempfänger kann ein Anstieg der Ausgaben für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel von neun Prozent festgestellt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten Kennziffern wie Prävalenz, Durchschnittsalter, Frauenanteil, verordnete Tagesdosen und Kosten. Die zunehmende Relevanz der ökonomischen Dimension der Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln ist erheblich. Der Anteil der Ausgaben für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel an allen verordneten Arzneimitteln stieg von knapp 18 Prozent im Jahr 2010 auf rund 21 Prozent im Jahr 2015.

**Tabelle 1: Verordnung und Kosten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel im ambulanten Sektor**

Parameter	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010 –2015*
Prävalenz (Prozent)	3,1	3,4	3,6	3,9	3,9	4,0	28,8
Durchschnittsalter	60,2	60,1	60	60	61,5	62,5	3,8
Anteil Frauen	56,7	57,5	58,5	58,8	59,7	60,7	7
DDD gesamt in Millionen	101,3	106,2	108,4	117,6	121,3	122,4	20,9
DDD pro Empfänger	355,8	340,2	323,6	323,3	338,4	332,9	-6,4
Kosten gesamt in Millionen	860,0	872,2	943,0	1.067,8	1.152,6	1.210,6	40,8
Kosten pro Empfänger	3.020,6	2.792,8	2.815,2	2.936,4	3.213,5	3.289,8	8,9
Kosten an allen Arzneimitteln (Proz.)	17,8	18,1	19,5	20,2	20,8	21,3	19,4

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert  
\* Veränderungsrate in Prozent

Stationärer Versorgungsbereich: Auch im stationären Sektor werden biotechnologisch hergestellte Arzneimittel verordnet und ein Teil von ihnen zu Abrechnungszwecken dokumentiert. Diese Angaben geben einen Hinweis auf den Anstieg des Einsatzes von Biologika im Krankenhaus. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Dokumentation dieser Therapie im Krankenhaus nicht für alle Biologika und immer erfolgt und Veränderungen der Dokumentationsqualität beispielsweise aus Veränderungen der ökonomischen Relevanz der Kodierung der biologischen Therapie resultieren können. Mit diesen Einschränkungen der Aussagekraft der Daten kann die Veränderung der Prävalenz der Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln von 0,04 Prozent im Jahr 2010 auf 0,08 Prozent im Jahr 2015 als Hinweis auf einen deutlich vermehrten Einsatz von Biologika auch im Krankenhaus gewertet werden.

**Tabelle 2: Verordnung OPS-dokumentierter biotechnologisch hergestellter Arzneimittel (stationärer Sektor)**

Parameter	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Anzahl Patienten	3.580	3.894	4.138	4.703	4.961	6.981
Prävalenz (Prozent)	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,08
Durchschnittsalter	57	57	58	58	58	61
Anteil Frauen	59	58	59	58	58	58

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert; Liste der Arzneimittel, siehe dazu auch den Anhang

### 2.3.2 Betrachtung der Behandlung mit Biologika ausgewählter Arzneimittelgruppen

Nachfolgend werden vier ökonomische, aber auch unter dem Aspekt der aktuellen oder zukünftigen Verfügbarkeit biosimilarer Alternativen relevante Arzneimittelgruppen für weitere Analysen herausgegriffen. Es handelt sich dabei um die Gruppen der Antianämika, der antineoplastischen Mittel, der Immunstimulanzien und der Immunsuppressiva. Antidiabetika (Insulin) und Impfstoffe sowie eine Reihe anderer Biologika werden dabei nicht berücksichtigt.

### 2.3.2.1 Betrachtung der Prävalenz, der verordneten DDD und Kosten der Behandlung BARMER GEK-Versicherter mit Biologika ausgewählter Arzneimittelgruppen

Die folgende Tabelle zeigt verschiedene Kennziffern zur Verordnung der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel für die vier relevanten Gruppen: Antianämika, antineoplastische Mittel, Immunstimulanzien und Immunsuppressiva. Betrachtet werden hierbei die in der ambulanten Versorgung veranlassten Verordnungen. Rund 18 Prozent aller Versicherten, denen ein biotechnologisches Arzneimittel verordnet wurde, erhielten im Jahr 2015 einen Wirkstoff aus diesen vier Indikationsgruppen (Antianämika: vier Prozent, antineoplastische Mittel fünf Prozent, Immunstimulanzien vier Prozent und Immunsuppressiva sechs Prozent der Biologikaempfänger).

Bezogen auf alle Versicherten erhielten 0,7 Prozent ein Biologikum aus den vier Indikationsgruppen. Die Behandlungsprävalenz ist seit dem Jahr 2010 um ein gutes Drittel gestiegen. Das niedrigste Durchschnittsalter mit 50 Jahren weist die Gruppe derer auf, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden, das höchste mit 69 Jahren die Empfänger von Antianämika. Unterschiede zeigen sich auch im Frauenanteil: Fast drei Viertel der Empfänger von Immunstimulanzien sind Frauen. Immunsuppressiva und Immunstimulanzien werden vor allem zur Behandlung von Krebserkrankungen (zum Beispiel Brustkrebs) beziehungsweise zur Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie (Immunstimulanzien) eingesetzt werden. Es zeigt sich auch in der durchschnittlich geringeren Anzahl an verordneten Tagesdosen je Empfänger, dass es sich hier nicht um eine Dauertherapie handelt.

**Tabelle 3: Charakteristika der Verordnung biotechnologisch hergestellter Antianämika, antineoplastischer Mittel, Immunstimulanzien und Immunsuppressiva (ambulanter Sektor)**

Gruppe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010 –2015*
Prävalenz (Prozent)							
1. Antianämika	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,17	6,7
2. antineoplastische Mittel	0,10	0,11	0,12	0,13	0,13	0,19	83,1
3. Immunstimulanzien	0,17	0,18	0,18	0,18	0,17	0,16	-6,6

Gruppe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010 –2015*
4. Immunsuppressiva	0,13	0,15	0,17	0,19	0,22	0,24	86,9
Summe 1 bis 4	0,53	0,57	0,60	0,63	0,65	0,73	36,2

Durchschnittsalter							
1. Antianämika	68	68	68	69	69	69	2,0
2. antineoplastische Mittel	63	63	63	64	64	66	5,3
3. Immunstimulanzien	49	50	50	51	52	53	8,4
4. Immunsuppressiva	49	50	50	50	50	50	0,7
Summe 1 bis 4	58	59	59	59	59	60	3,5

Anteil Frauen							
1. Antianämika	51,7	50,9	50,9	51	50,6	50,5	-2,4
2. antineoplastische Mittel	71,7	71	71,3	71,7	71,7	69,2	-3,4
3. Immunstimulanzien	72,5	72,4	71,8	72,3	72,2	72,4	-0,1
4. Immunsuppressiva	66,6	66,4	65,9	65,5	65,2	64,8	-2,8
Summe 1 bis 4	64,8	64,4	64,3	64,7	64,4	64	-1,2

DDD gesamt in Millionen							
1. Antianämika	3,19	3,66	3,53	3,62	3,55	3,56	11,4
2. antineoplastische Mittel	1,54	1,22	1,35	1,52	1,64	1,61	4,8
3. Immunstimulanzien	2,55	2,61	2,66	2,66	2,35	2,19	-14,3
4. Immunsuppressiva	3,57	4,17	4,67	5,52	6,36	7,03	96,9
Summe 1 bis 4	10,86	11,66	12,21	13,32	13,9	14,40	32,5

DDD pro Empfänger							
1. Antianämika	225	244	238	245	237	234	4,1
2. antineoplastische Mittel	163,7	124,2	124,6	130	134,9	93,4	-42,9
3. Immunstimulanzien	159,9	157,4	156	155,9	146,4	146,3	-8,5
4. Immunsuppressiva	299,5	302,8	299,7	310,1	315,8	314,4	5,0
Summe 1 bis 4	222,8	222,7	221,1	229,9	231,5	216,1	-3,0

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert  
\* Veränderungsrate in Prozent

Die folgende Tabelle zeigt die Kosten für die vier ausgewählten Arzneimittelgruppen: Im Mittel lagen die Arzneimittelkosten für diese vier Indikationen pro Empfänger bei mehr als 12.000 Euro im Jahr 2015. Bezogen auf alle Arzneimittelkosten entfallen auf diese vier genannten Indikationsgruppen im Jahr 2015 knapp 15 Prozent der Ausgaben.

**Tabelle 4: Kosten der Verordnung biotechnologisch hergestellter Antianämika, antineoplastischer Mittel, Immunstimulanzien und Immunsuppressiva (ambulanter Sektor)**

Gruppe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010 –2015*
Kosten gesamt in Millionen							
1. Antianämika	34,9	34,8	32,2	30,6	30,2	30,4	-12,8
2. antineoplastische Mittel	216,9	169,9	194,3	227,6	250,0	244,0	12,5
3. Immunstimulanzien	161,1	163,3	164,2	171,6	157,5	147,7	-8,3
4. Immunsuppressiva	210,2	244,9	276,0	328,5	378,3	413,4	96,7
Summe 1 bis 4	623,1	612,9	666,7	758,3	816,0	835,6	34,1
Kosten pro Empfänger							
1. Antianämika	2.450	2.310	2.170	2.060	2.010	2.000	-18,6
2. antineoplastische Mittel	23.000	17.290	17.920	19.470	20.530	14.090	-38,8
3. Immunstimulanzien	10.080	9.840	9.630	10.050	9.810	9.860	-2,1
4. Immunsuppressiva	17.640	17.800	17.710	18.460	18.800	18.500	4,9
Kosten an allen Arzneimitteln (Prozent)							
1. Antianämika	0,72	0,72	0,67	0,58	0,54	0,53	-26,4
2. antineoplastische Mittel	4,49	3,52	4,01	4,31	4,5	4,29	-4,5
3. Immunstimulanzien	3,34	3,38	3,39	3,25	2,84	2,59	-22,5
4. Immunsuppressiva	4,35	5,07	5,7	6,23	6,81	7,26	66,9
Summe 1 bis 4	12,91	12,69	13,77	14,37	14,69	14,67	13,6

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent

### 2.3.2.2 Rangfolge der Häufigkeit und resultierende Kosten der Behandlung mit biotechnologischen Arzneimittelwirkstoffen nach ausgewählten Arzneimittelgruppen im Jahr 2015

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Empfänger von Biologika der betrachteten Arzneimittelgruppen im ambulanten Sektor im Jahr 2015. Der aus den analysierten vier Gruppen am häufigsten verordnete Wirkstoff (nach Anzahl behandelter Personen) ist Erythropoetin: Rund 9.000 Versicherte erhielten mindestens eine Verordnung dieses zur Behandlung schwerer Anämien insbesondere bei Niereninsuffizienz eingesetzten Mittels. Seit dem Jahr 2010 ist die Zahl der Empfänger um 17 Prozent gestiegen. Die Kosten waren hingegen leicht rückläufig.

An zweiter Stelle steht Bevacizumab, das zur Behandlung mehrerer Krebserkrankungen zugelassen ist, gefolgt von Adalimumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor-Alpha. Adalimumab wird zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eingesetzt.

Es fällt auf, dass auch unter den hier gelisteten Biologika die Tagestherapiekosten gemäß DDD eine breite Spanne aufweisen, die von 7,23 Euro für Erythropoetin bis zu 190,12 Euro für Bevacizumab reicht, das bedeutet sich um den Faktor 26 unterscheidet.

**Tabelle 5: TOP-10-Verordnungshäufigkeit für Biologika der betrachteten Arzneimittelgruppen im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010 –2015*	
		Empfänger	Verord./Empf.	DDD	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
B03XA01	Erythropoetin	9.213	7,0	233,4	15.538	1.687	7,23	17,2	-5,1
L01XC07	Bevacizumab	8.777	5,1	47,2	78.764	8.974	190,12	236,9	37,9
L04AB04	Adalimumab	7.773	3,4	256,9	126.047	16.216	63,12	73,2	77,7
L04AB01	Etanercept	5.371	3,4	234,9	76.875	14.313	60,93	30,7	28,8
B03XA02	Darbepoetinalfa	5.358	4,4	210,2	11.848	2.211	10,52	-5,3	-20,7
L03AB07	Interferonbeta-1a	4.119	5,2	264,4	75.758	18.392	69,56	-17,6	-11,7

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp- fänger	Verord. /Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L01XC02	Rituximab	4.115	4,2	85,3	45.831	11.138	130,57	35,5	-17,1
L03AA02	Filgrastim	3.883	2,4	12,6	7.670	1.975	156,76	35,2	19,3
L03AA13	Pegfilgrastim	3.146	3,1	63,5	17.112	5.439	85,66	-3,6	-3,1
L01XC03	Trastuzumab	3.125	9,7	189,2	68.706	21.986	116,2	3,3	-19,4

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

Betrachtet man die Kosten (Tabelle 6), so steht Adalimumab an erster Stelle bezogen auf alle Versicherten, die behandelt wurden. Bei den Pro-Kopf-Kosten liegt Eculizumab an erster Stelle, ein Mittel zur Behandlung paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) – zwei nur wenige Patienten betreffende Erkrankungen.

Auch in dieser Analyse weisen die Biologika eine breite Spanne bei den Kosten je DDD auf. Der Vergleich der Kosten je DDD ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren ist allerdings zur ökonomischen Beurteilung nicht ausreichend. So ist einerseits zu berücksichtigen, ob Arzneimittel für eine große Anzahl von Erkrankten entwickelt und bei diesen eingesetzt werden oder ob es sich um eine seltene Erkrankung wie PNH handelt und die Entwicklungskosten damit auf eine kleine Zahl von Patienten umgelegt werden müssen. Auch ist zu beachten, ob die Therapie nur über eine begrenzte Zeit erfolgt oder als dauerhafte beziehungsweise zumindest langfristige Therapie angelegt ist. Die vorliegenden Analysen können die Frage nicht beantworten, ob von Mengeneffekten nur über den pharmazeutischen Unternehmer oder über Preisadjustierungen auch die Versichertengemeinschaft profitieren. Hinweise auf Letzteres finden sich zumindest nicht.

Tabelle 6: TOP-10-Kosten für Biologika der betrachteten Arzneimittelgruppen im ambulanten Sektor im Jahr 2015

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp- fänger	Verord. /Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L04AB04	Adalimumab	7.773	3,4	256,9	126.047	16.216	63,12	73,2	77,7
L01XC07	Bevacizumab	8.777	5,1	47,2	78.764	8.974	190,12	236,9	37,9
L04AB01	Etanercept	5.371	3,4	234,9	76.875	14.313	60,93	30,7	28,8
L03AB07	Interferonbeta-1a	4.119	5,2	264,4	75.758	18.392	69,56	-17,6	-11,7
L01XC03	Trastuzumab	3.125	9,7	189,2	68.706	21.986	116,2	3,3	-19,4
L04AB02	Infliximab	2.765	5,5	543,6	50.773	18.363	33,78	52,4	73,2
L01XC02	Rituximab	4.115	4,2	85,3	45.831	11.138	130,57	35,5	-17,1
L04AA25	Eculizumab	89	17,1	277,8	30.885	347.027	1.249,2	206,9	217,5
L03AB08	Interferonbeta-1b	1.747	4	287,5	25.853	14.799	51,47	-27,9	-29
L04AB06	Golimumab	1.482	3,3	293,7	23.378	15.775	53,71	204,9	296,7

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert; betrachtete Arzneimittelgruppen: Antianämika, antineoplastische Mittel, Immunstimulanzien und Immunsuppressiva  
\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

### 2.3.2.2.1 Rangfolge der Häufigkeit und der resultierenden Kosten der Behandlung mit biotechnologischen Arzneimittelwirkstoffen für Antianämika im Jahr 2015

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 16.137 BARMER GEK-Versicherte ambulant mit den aufgeführten biotechnologisch hergestellten Antianämika behandelt. Im Vergleich mit den im Jahr 2010 ambulant mit den Erythropoetinen behandelten 15.388 Patienten sind dies im Jahr 2015 fünf Prozent mehr Patienten.

Bereits im Juli 2008 wurden Ärzte durch einen Rote-Hand-Brief vor neu identifizierten Risiken der Behandlung mit Erythropoetin gewarnt. Bei der Behandlung von Tumorpatienten mit Anämie wurde ein verkürztes Intervall bis zur Tumorprogression, niedrigere Gesamtüberlebensraten und ein erhöhtes Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Auch wurden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

beobachtet, wenn Hämoglobinkonzentrationen von 12 g/dl überschritten wurden. Im Juni 2011 trug der G-BA diesen neuen Erkenntnissen durch Änderung der Arzneimittelrichtlinie „Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen“ Rechnung. Ein zurückhaltenderer Einsatz von Erythropoetin bei Patienten mit Tumorerkrankungen und eine geringere Dosierung bei Patienten mit renaler Anämie sind damit zumindest seit Juni 2011 geboten. Trotz dieser Hinweise hat sich die Anzahl behandelter Patienten insgesamt erhöht.

**Tabelle 7: Verordnungshäufigkeit für Antianämika im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
B03XA01	Erythropoetin	9.213	7	233,4	15.538	1.687	7,23	17,2	-5,1
B03XA02	Darbepoetin alfa	5.358	4,4	210,2	11.848	2.211	10,52	-5,3	-20,7
B03XA03	MPE beta	1.566	4,7	182,9	3.031	1.936	10,58	-16,2	-15,7

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

Zu den Kosteneffekten bei Antianämika haben neben Veränderungen der Verordnungshäufigkeit die Veränderungen der Preise durch biosimilare Konkurrenz beigetragen.

**Tabelle 8: Kosten der Antianämika im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
B03XA01	Erythropoetin	9.213	7	233,4	15.538	1.687	7,23	17,2	-5,1
B03XA02	Darbepoetin alfa	5.358	4,4	210,2	11.848	2.211	10,52	-5,3	-20,7
B03XA03	MPE beta	1.566	4,7	182,9	3.031	1.936	10,58	-16,2	-15,7

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

### 2.3.2.2 Rangfolge der Häufigkeit und resultierende Kosten der Behandlung mit biotechnologischen antineoplastischen Mitteln im Jahr 2015

Es ist bezeichnend, dass für fünf der zehn im Jahr 2015 am häufigsten verordneten antineoplastischen Mittel keine Vergleichszahlen für 2010 angegeben werden können, weil diese Arzneimittel erst danach zugelassen worden sind. Insgesamt sind diese zehn am häufigsten verordneten biotechnologisch hergestellten, antineoplastischen Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2015 für Kosten in Höhe von 242 Millionen Euro verantwortlich. Die Tagestherapiekosten nach DDD betragen durchschnittlich 225 Euro für die gesamte Gruppe und durchschnittlich 163 Euro, wenn man Ipilimumab (das mit 782 Euro Tagestherapiekosten mehr als dreimal so teuer ist wie das nächstteure Arzneimittel dieser Liste) ausklammert.

**Tabelle 9: TOP-10-Verordnungshäufigkeit biotechnologischer antineoplastischer Mittel im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L01XC07	Bevacizumab	8.777	5,1	47,2	78.764	8.974	190,12	236,9	37,9
L01XC02	Rituximab	4.115	4,2	85,3	45.831	11.138	130,57	35,5	-17,1
L01XC03	Trastuzumab	3.125	9,7	189,2	68.706	21.986	116,2	3,3	-19,4
L01XC06	Cetuximab	727	11	79,7	11.040	15.185	190,53	-12,5	-25,9
L01XC13	Pertuzumab	527	7,5	170	13.320	25.274	148,67		
L01XC08	Panitumumab	412	8	91,7	6.986	16.956	184,91	65,5	79,4
L01XC14	Trast. emtansin	270	9,6	136,7	8.976	33.244	243,19		
L01XX44	Aflibercept	250	7,4	81,1	1.566	6.265	77,25		
L01XC11	Ipilimumab	102	4,2	64,9	5.178	50.768	782,26		
L01XC15	Obinutuzumab	77	5,8	104,7	1.551	20.148	192,43		

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

Im Jahr 2015 wurden 18.382 Versicherte der BARMER GEK mit den nachfolgend aufgelisteten antineoplastischen Biologika behandelt. Die Kosten dafür beliefen sich auf 210 Millionen Euro. Es ist zu beachten, dass die Liste Arzneimittel enthält, die auch zur Behandlung nicht onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden.

Tabelle 10: TOP-10-Kosten für antineoplastische Mittel im ambulanten Sektor im Jahr 2015

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L01XC07	Bevacizumab	8.777	5,1	47,2	78.764	8.974	190,12	236,9	37,9
L01XC03	Trastuzumab	3.125	9,7	189,2	68.706	21.986	116,2	3,3	-19,4
L01XC02	Rituximab	4.115	4,2	85,3	45.831	11.138	130,57	35,5	-17,1
L01XC13	Pertuzumab	527	7,5	170	13.320	25.274	148,67		
L01XC06	Cetuximab	727	11	79,7	11.040	15.185	190,53	-12,5	-25,9
L01XC14	Trast. emtansin	270	9,6	136,7	8.976	33.244	243,19		
L01XC08	Panitumumab	412	8	91,7	6.986	16.956	184,91	65,5	79,4
L01XC11	Ipilimumab	102	4,2	64,9	5.178	50.768	782,26		
L01XX44	Aflibercept	250	7,4	81,1	1.566	6.265	77,25		
L01XC15	Obinutuzumab	77	5,8	104,7	1.551	20.148	192,43		

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

### 2.3.2.2.3 Rangfolge der Häufigkeit und resultierende Kosten der Behandlung mit biotechnologischen Immunstimulanzien im Jahr 2015

Die folgenden Tabellen zeigen für die biotechnologisch hergestellten Immunstimulanzien die Anzahl der behandelten Versicherten 2015 im Vergleich zu 2010 sowie die Anzahl der Verordnungen und die damit verbundenen Kosten.

Es zeigt sich, dass im Jahr 2015 insgesamt 7.735 Patienten mit den zehn am häufigsten verordneten Immunstimulanzien behandelt wurden, während es im Jahr 2010 noch 16.233 Patienten waren. Dies entspricht einem Rückgang der Anzahl behandelter Patienten um mehr als 50 Prozent. Allein Filgrastim, Lipegfilgrastim (europäische Zulassung am 25. Juli 2013, daher keine Zahlen für 2010) und Peginterferon beta-1a verzeichneten eine Zunahme behandelter Patienten.

Tabelle 11: TOP-10-Verordnungshäufigkeit für Immunstimulanzien im ambulanten Sektor im Jahr 2015

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L03AB07	Interferonbeta-1a	4.119	5,2	264,4	75.758	18.392	69,56	-17,6	-11,7
L03AA02	Filgrastim	3.883	2,4	12,6	7.670	1.975	156,76	35,2	19,3
L03AA13	Pegfilgrastim	3.146	3,1	63,5	17.112	5.439	85,66	-3,6	-3,1
L03AB08	Interferonbeta-1b	1.747	4	287,5	25.853	14.799	51,47	-27,9	-29
L03AA14	Lipegfilgrastim	1.049	2,9	58	4.968	4.736	81,66		
L03AB13	Peginterf.beta-1a	835	3,9	221,9	12.078	14.465	65,19	9.177,8	7.037,1
L03AA10	Lenograstim	766	2,5	8,7	1.374	1.794	206,23	-42,4	-44,2
L03AB04	Interferonalfa-2a	290	3,4	134,9	965	3.328	24,67	-41,4	-46,7
L03AB05	Interferonalfa-2b	283	3,7	138	1.109	3.919	28,4	-24,7	-47,9
L03AB11	Peginterf.alfa-2a	115	3,2	114,1	556	4.831	42,34	-87,2	-90,5

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

Betrachtet man die Ausgaben für die TOP-10-Immunstimulanzien, stellt man fest, dass die Gesamtausgaben von 164 Millionen auf 147 Millionen, das bedeutet um zehn Prozent zurückgegangen sind. Umsatzrückgänge um jeweils etwa zehn Millionen Euro finden sich für Interferon beta-1a und Interferon beta-1b. Ein Umsatzwachstum von etwa zwölf Millionen verzeichnete Peginterferon beta-1a.

**Tabelle 12: TOP-10-Kosten für Immunstimulanzien im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L03AB07	Interferon beta-1a	4.119	5,2	264,4	75.758	18.392	69,56	-17,6	-11,7
L03AB08	Interferon beta-1b	1.747	4	287,5	25.853	14.799	51,47	-27,9	-29
L03AA13	Pegfilgrastim	3.146	3,1	63,5	17.112	5.439	85,66	-3,6	-3,1
L03AB13	Peginterf. beta-1a	835	3,9	221,9	12.078	14.465	65,19	9177,8	7037,1
L03AA02	Filgrastim	3.883	2,4	12,6	7.670	1.975	156,76	35,2	19,3
L03AA14	Lipegfilgrastim	1.049	2,9	58	4.968	4.736	81,66		
L03AA10	Lenograstim	766	2,5	8,7	1.374	1.794	206,23	-42,4	-44,2
L03AB05	Interferon alfa-2b	283	3,7	138	1.109	3.919	28,4	-24,7	-47,9
L03AB04	Interferon alfa-2a	290	3,4	134,9	965	3.328	24,67	-41,4	-46,7
L03AB11	Peginterf. alfa-2a	115	3,2	114,1	556	4.831	42,34	-87,2	-90,5

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

### 2.3.2.2.4 Rangfolge der Häufigkeit und resultierende Kosten der Behandlung mit biotechnologischen Immunsuppressiva im Jahr 2015

Die folgenden Tabellen zeigen für die biotechnologisch hergestellten Immunsuppressiva die Anzahl der behandelten Versicherten 2015 im Vergleich zu 2010 sowie die Anzahl der Verordnungen und die damit verbundenen Kosten.

Betrachtet man die Rangfolge, so stehen Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht unerwartet an der Spitze. Betrachtet man aber die Kosten einer DDD und die pro Patient resultierenden Kosten, so stellt man fest, dass sich der Vorteil von Infliximab mit 33,78 Euro pro DDD beispielsweise gegenüber Adalimumab mit 60,93 Euro nicht in eine preiswertere Therapie des durchschnittlichen Patienten übersetzt. Durchschnittlich ist die Therapie mit Infliximab pro Patient teurer als bei allen anderen eingesetzten Biologika, weil pro Patient und Jahr 544 DDD eingesetzt wurden. Ein weiterer Aspekt ist die deutlich steigende Verordnungshäufigkeit der Arzneimittel und der überproportionale Kostenanstieg.

**Tabelle 13: TOP-10-Verordnungshäufigkeit für Immunsuppressiva im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L04AB04	Adalimumab	7.773	3,4	256,9	126.047	16.216	63,12	73,2	77,7
L04AB01	Etanercept	5.371	3,4	234,9	76.875	14.313	60,93	30,7	28,8
L04AB02	Infliximab	2.765	5,5	543,6	50.773	18.363	33,78	52,4	73,2
L04AC07	Tocilizumab	1.545	6,6	248,4	21.568	13.960	56,2	251,9	261,9
L04AB06	Golimumab	1.482	3,3	293,7	23.378	15.775	53,71	204,9	296,7
L04AB05	Certoliz. Pegol	1.224	3,2	230,4	15.173	12.397	53,8	381,9	433,2
L04AA23	Natalizumab	1.046	8,9	271,6	20.979	20.057	73,85	21,6	11,4
L04AC05	Ustekinumab	1.031	3,2	398,5	16.654	16.153	40,54	496	466,8
L04AA24	Abatacept	899	4,4	163,2	10.921	12.148	74,44	284,2	299,2
L04AA33	Vedolizumab	550	5	280	9.646	17.538	62,64		

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

**Tabelle 14: TOP-10-Kosten für Immunsuppressiva im ambulanten Sektor im Jahr 2015**

ATC	Wirkstoff	Anzahl			Kosten			2010–2015*	
		Emp-fänger	Verord./Empf.	DDD Empf.	gesamt (Tsd.)	je Empf.	je DDD	Empf.	Kosten
		Anzahl			Euro			Prozent	
L04AB04	Adalimumab	7.773	3,4	256,9	126.047	16.216	63,12	73,2	77,7
L04AB01	Etanercept	5.371	3,4	234,9	76.875	14.313	60,93	30,7	28,8
L04AB02	Infliximab	2.765	5,5	543,6	50.773	18.363	33,78	52,4	73,2
L04AA25	Ecilizumab	89	17,1	277,8	30.885	347.027	1249,2	206,9	217,5
L04AB06	Golimumab	1.482	3,3	293,7	23.378	15.775	53,71	204,9	296,7
L04AC07	Tocilizumab	1.545	6,6	248,4	21.568	13.960	56,2	251,9	261,9
L04AA23	Natalizumab	1.046	8,9	271,6	20.979	20.057	73,85	21,6	11,4
L04AC05	Ustekinumab	1.031	3,2	398,5	16.654	16.153	40,54	496	466,8
L04AB05	Certoliz. pegol	1.224	3,2	230,4	15.173	12.397	53,8	381,9	433,2
L04AA24	Abatacept	899	4,4	163,2	10.921	12.148	74,44	284,2	299,2

Studienpopulation: mindestens an einem Tag des entsprechenden Jahres versichert

\* Veränderungsrate in Prozent; Arzneimittel des Abgabjahres 2015

### 2.3.3 Verordnung von Biologika nach behandelten Erkrankungen

Im Folgenden wird die Anwendung von Biologika nach Indikationsgruppen analysiert, wobei das Jahr 2014 betrachtet wird. Für die Falldefinition wird die folgende Operationalisierung verwendet: stationäre Hauptentlassungsdiagnose oder ambulante Diagnosen aus dem jeweiligen Ziffernkranz in zwei Quartalen. Für die Diagnosen wurden die im Anhang aufgeführten ICD-10-Kodierungen herangezogen.

Biologika werden beispielsweise bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Morbus Bechterew und Spondylopathien sowie bei Psoriasis eingesetzt. Die höchsten Gesamtkosten fallen für Patienten mit rheumatoider Arthritis an. Diese beliefen sich im Jahr 2014 auf rund 156 Millionen Euro. Die folgende Tabelle zeigt die zugelassenen Indikationen für die betrachteten Arzneimittelwirkstoffe.

**Tabelle 15: Biologika nach Indikationsgebieten**

Arzneimittel	rheumatoide Arthritis	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa (Erwachsene)	Morbus Bechterew	axiale Spondylarthritis ohne M. B.	Psoriasis Arthritis	Plaque-Psoriasis (Erwachsene)
Abatacept	X						
Adalimumab	X	X	X	X	X	X	X
Certolizumab	X			X	X		
Etanercept	X			X		X	X
Golimumab	X		X	X		X	
Infliximab	X	X	X	X		X	X
Rituximab	X						
Tocilizumab	X						
Ustekinumab						X	X
Anakinra	X						
Vedolizumab		X	X				

Der Anteil der mit Biologika behandelten Patienten liegt nach Erkrankung (Alter über 20 Jahre) zwischen 0,2 Prozent bei den Spondylopathien, von denen nach kodierten Diagnosen fast zehn Prozent der Versicherten betroffen waren, und bei 14 Prozent bei Psoriasis Arthritis, einer Erkrankung, von der im Jahr 2014 insgesamt 0,3 Prozent der Versicherten der BARMER GEK betroffen waren. Die hohe Prävalenz bei den

Spondylopathien ist auffällig. Sie lässt sich gegebenenfalls auf reine Röntgenbefunde ohne medikamentösen Therapiebedarf zurückführen.

Die Kosten der Biologikatherapie pro Patient hängen von den Tagestherapiekosten und der Dauer der Behandlung ab und liegen zwischen 16.000 Euro (bei rheumatischer Arthritis sowie Spondylopathien) und 21.500 Euro bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**Tabelle 16: Ausgewählte Erkrankungen und deren Therapie mit Biologika nach zugelassenen Indikationen für Erwachsene (20 Jahre und älter) im Überblick (2014)**

Parameter	rheumatoide Arthritis	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Bechterew	Spondylopathien*	Psoriasis Arthritis	Plaque-Psoriasis
Prävalenz Anzahl	121.449	27.216	32.609	23.941	670.112	21.156	156.373
Prävalenz Anteil	1,8	0,4	0,5	0,4	9,7	0,3	2,3
Durchschnittsalter	66,3	51,8	56,9	59,3	67,6	59,8	60,8
Anteil Frauen	79	67	60,5	48	68,2	65,9	59,3
Anteil mit Biologikum	8	9,4	3,9	10,7	0,2	13,8	2,7
DDD/ Empfänger	262,4	432,7	477,4	310,5	255,6	310,2	322,9
Kosten Biologikum/ Empfänger (Euro)	15.982	20.505	21.411	16.947	15.877	17.372	17.466
Kosten Biologikum ges. (Tsd. Euro)	155.501,5	52.412,2	27.020,8	43.350,5	23.434,7	50.743,3	72.623,7

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten; \* ohne Morbus Bechterew

Auch Kinder und Jugendliche sind von diesen Erkrankungen betroffen und erhalten in höherem Umfang als Erwachsene Therapien mit Biologika. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei rheumatischer Arthritis mit knapp 13 Jahren am niedrigsten. Bis auf die Behandlung von Spondylopathien weist die Anzahl an Tagesdosen auf Dauertherapien hin.

**Tabelle 17: Ausgewählte Erkrankungen und deren Therapie mit Biologika bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 19 Jahre) im Überblick (2014)**

Parameter	rheumatoide Arthritis	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Bechterew	Spondylopathien*	Psoriasis Arthritis	Plaque-Psoriasis
Prävalenz Anzahl	1.785	787	577	66	867	97	1.916
Prävalenz Anteil	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0	0,2
Durchschnittsalter	12,8	15,4	15,1	17	15,2	14,6	14,1
Anteil Frauen	67,1	46,4	50,1	53	59,8	62,9	57,6
Anteil mit Biologikum	18,2	20	10,1	19,7	0,7	25,8	2,5
DDD/ Empfänger	251,1	388,8	351,2	221,1	124,1	292,7	304,5
Kosten Biologikum/ Empfänger (Euro)	13.663	17.003	14.949	12.006	8.017	14.748	15.506
Kosten Biologikum ges. (Tsd. Euro)	4.440,4	2.669,5	867	156,1	48,1	368,7	728,8

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten; \* ohne Morbus Bechterew

Die folgende Tabelle zeigt die Behandlungsprävalenzen für die einzelnen Wirkstoffe, für die eine Zulassung im jeweiligen Indikationsgebiet besteht. Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis standen im Jahr 2014 neun Wirkstoffe zur Verfügung. Hier wurden vorrangig Adalimumab und Etanercept eingesetzt. Zur Behandlung von Spondylopathien kommen zwei Wirkstoffe zum Einsatz. Auch hier erhalten diejenigen, die mit Biologika behandelt werden, vor allem Adalimumab.

**Tabelle 18: Ausgewählte Erkrankungen und Anteil mit Biologika behandelte Patienten nach Wirkstoff und Zulassung (2014), Erwachsene 20 Jahre und älter**

Wirkstoff	rheumatoide Arthritis (n = 12.144,9)		Morbus Crohn (n = 27.216)		Colitis ulcerosa (n = 32.609)		Morbus Bechterew (n = 23.941)		Spondylopathien* (n = 670.112)		Psoriasis Arthritis (n = 21.156)		Plaque Psoriasis (n = 156.373)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Abatacept	740	0,6												
Adalimumab	2.827	2,3	1.625	6	639	2	1.108	4,6	1.277	0,2	1.327	6,3	1.997	1,3
Anakinra	67	0,1												
Certolizumab	668	0,6					150	0,6	226	0				
Etanercept	3.246	2,7					828	3,5			971	4,6	1.371	0,9
Golimumab	685	0,6			157	0,5	332	1,4			332	1,6		
Infliximab	433	0,4	1.050	3,9	622	1,9	354	1,5			161	0,8	290	0,2
Rituximab	948	0,8												
Tocilizumab	1.138	0,9												
Ustekinumab													359	1,7
Vendolizumab			114	0,4	97	0,3							728	0,5

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten

In den folgenden Tabellen werden für die einzelnen Indikationen die Verordnungshäufigkeit der Wirkstoffe und die oben genannten Kennziffern (Durchschnittsalter, Frauenanteil etc.) ausgewiesen.

## Rheumatoide Arthritis

Die Analysen zeigen, dass insgesamt 9.730 BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis – acht Prozent der Erkrankten – mit Biologika behandelt wurden, zu Durchschnittskosten von 16.000 Euro pro Patient und Gesamtkosten von 155.501.537 Euro. Etanercept und Adalimumab sind hier die bevorzugt eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe.

**Tabelle 19: Biologika bei rheumatoider Arthritis (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit rheumatoider Arthritis (20 Jahre und älter, n = 121.449 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\phi$	DDD gesamt	DDD/ Emp-fänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Abatacept	740	0,6	629	0,5	62	125.960	170,2	9.223.134	12.464
Adalimumab	2.827	2,3	2.163	1,8	57	711.527	251,7	45.083.696	15.948
Anakinra	67	0,1	42	0	48	13.888	207,3	521.835	7.789
Certolizumab	668	0,6	543	0,4	56	155.599	232,9	8.388.177	12.557
Etanercept	3.246	2,7	2.586	2,1	60	795.053	244,9	48.577.748	14.965
Golimumab	685	0,6	513	0,4	56	178.131	260	10.353.509	15.115
Infliximab	433	0,4	289	0,2	56	223.378	515,9	7.840.718	18.108
Rituximab	948	0,8	778	0,6	64	72.171	76,1	9.369.178	9.883
Tocilizumab	1.138	0,9	924	0,8	58	277.500	243,8	16.143.543	14.186
<b>Gesamt</b>	<b>9.730</b>	<b>8</b>	<b>7.669</b>	<b>6,3</b>	<b>59</b>	<b>2.553.208</b>	<b>262,4</b>	<b>155.501.537</b>	<b>15.982</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

## Morbus Crohn

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ ist im Jahr 2014 aktualisiert worden. Die empfohlene Pharmakotherapie basiert auf immunsuppressiven Medikamenten, wobei neben Kortikosteroiden, Methotrexat, Azathioprin/6-Mercaptopurin und Anti-TNF (Tumornekrosefaktor)-Antikörper empfohlen werden. Der im Juli 2014 neu für die Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn zugelassene

Integrinrezeptorantagonist Vedolizumab wird nicht erwähnt – sein Stellenwert ist noch unklar. Die Leitlinie gibt eine starke Empfehlung zur Vermeidung einer langfristigen systemischen Steroidtherapie wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen und erhöhtem Infektionsrisiko.

Die Empfehlungen zur Therapie beinhalten eine hohe Flexibilität bei der Therapieentscheidung, um den individuell stark unterschiedlichen und häufig komplikationsreichen Verläufen bei Morbus Crohn gerecht zu werden. Zehn Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit Morbus Crohn werden mit Biologika behandelt. Die TNF-Alpha-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab sind hierbei die vorrangig eingesetzten Arzneimittel.

**Tabelle 20: Biologika bei Morbus Crohn (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit Morbus Crohn (20 Jahre und älter, n = 27.216 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\phi$	DDD gesamt	DDD/ Emp-fänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	1.625	6,0	1.038	3,8	42	481.250	296,2	30.542.397	18.795
Infliximab	1.050	3,9	624	2,3	41	624.662	594,9	21.869.756	20.828
Vedolizumab	114	0,4	76	0,3	38	21.445	188,1	1.645.645	14.436
<b>Gesamt</b>	<b>2.602</b>	<b>9,6</b>	<b>1.613</b>	<b>5,9</b>	<b>42</b>	<b>1.127.357</b>	<b>433,3</b>	<b>54.057.799</b>	<b>20.776</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

## Colitis ulcerosa

Die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa (2011) attestiert die Wirksamkeit von Infliximab in der Therapie der mäßig schweren bis schweren Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf und/oder fehlender Wirkung einer begleitenden Immunmodulatortherapie. Die Leitlinie weist darauf hin, dass trotz der achtwöchigen Gabe von 5 mg/kg KG/d Infliximab nur 21 Prozent der Patienten nach sieben Monaten und 26 Prozent nach zwölf Monaten in steroidfreier Remission sind. Dem Stellenwert von TNF-Alpha-Inhibitoren als Reservetherapie entspricht die Prävalenz von vier Prozent mit Biologika behandelter Patienten mit Colitis ulcerosa. Infliximab und Adalimumab werden fast gleich häufig eingesetzt.

**Tabelle 21: Biologika bei Colitis ulcerosa (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit Colitis ulcerosa (20 Jahre und älter, n = 32.609 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\phi$	DDD gesamt	DDD/ Empfänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	639	2	348	1,1	45	188.712	295,3	11.988.875	18.762
Golimumab	157	0,5	86	0,3	44	62.499	398,1	2.747.267	17.499
Infliximab	622	1,9	326	1	44	351.277	564,8	12.284.623	19.750
Vedolizumab	97	0,3	45	0,1	41	17.945	185	1.378.651	14.213
<b>Gesamt</b>	<b>1.290</b>	<b>4</b>	<b>684</b>	<b>2,1</b>	<b>44</b>	<b>620.433</b>	<b>481</b>	<b>28.399.415</b>	<b>22.015</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

### Morbus Bechterew (Spondyloarthritis)

Hierbei handelt es sich um entzündliche Erkrankungen mit Beteiligung des Achsenskeletts. Rheumafaktoren sind negativ und HLA-B27 bei bis zu 90 Prozent (Morbus Bechterew) positiv. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis sind konventionelle DMARD wie MTX oder Sulfasalazin bei Spondyloarthritis weniger wirksam. Sie beeinflussen die Schmerzen in peripheren Gelenken, aber kaum den entzündlichen Rückenschmerz. Dieser spricht gut auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) an, die daher die Therapie der ersten Wahl sind. Für Therapieversager bieten sich TNF-Alpha-Antagonisten an, die mit Ansprechraten von bis zu mehr als 80 Prozent hier mindestens so wirksam sind wie bei rheumatoider Arthritis. Für alle heute verfügbaren TNF-Alpha-Antagonisten ist eine gute Wirksamkeit bei axialer Spondylarthritis nachgewiesen. Die Analysen zeigen, dass elf Prozent der Patienten mit Morbus Bechterew mit Biologika behandelt werden, wobei Adalimumab mit einer Anzahl von 1.108 Patienten am häufigsten eingesetzt wird.

**Tabelle 22: Biologika bei Morbus Bechterew (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit Morbus Bechterew (20 Jahre und älter, n = 23.941 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\phi$	DDD gesamt	DDD/ Empfänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	1.108	4,6	488	2	48	271.292	244,8	17.192.369	15.517
Certolizumab	150	0,6	92	0,4	48	31.771	211,8	1.712.929	11.420
Etanercept	828	3,5	379	1,6	51	196.085	236,8	11.987.656	14.478
Golimumab	332	1,4	134	0,6	48	92.801	279,5	5.360.964	16.148
Infliximab	354	1,5	127	0,5	51	202.236	571,3	7.096.559	20.047
<b>Gesamt</b>	<b>2.558</b>	<b>10,7</b>	<b>1.107</b>	<b>4,6</b>	<b>49</b>	<b>794.185</b>	<b>310,5</b>	<b>43.350.475</b>	<b>16.947</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

Die Analysen zeigen, dass auch bei BARMER GEK-Versicherten mit axialer Spondylarthritis ohne Morbus Bechterew bei einem kleinen Teil der Patienten (0,2 Prozent) eine Behandlung mit Biologika erfolgt, wobei hier entsprechend der nachgewiesenen Wirksamkeit TNF-Alpha-Antagonisten (vor allem Adalimumab) zum Einsatz kommen. Wie bereits zuvor ist auch hier noch einmal der Hinweis angebracht, dass es sich angesichts der hohen Prävalenz aus den Sekundärdaten gegebenenfalls um reine Röntgenbefunde handelt, die keine Arzneimitteltherapie erfordern.

**Tabelle 23: Biologika bei axialer Spondylarthritis ohne Morbus Bechterew (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit axialer Spondylarthritis ohne Morbus Bechterew (20 Jahre und älter, n = 670.112 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\phi$	DDD gesamt	DDD/ Empfänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	1.277	0,2	885	0,1	57	326.672	255,8	20.706.726	16.215
Certolizumab	226	0	181	0	58	50.643	224,1	2.727.971	12.071
<b>Gesamt</b>	<b>1.476</b>	<b>0,2</b>	<b>1.046</b>	<b>0,2</b>	<b>57</b>	<b>377.315</b>	<b>255,6</b>	<b>2.3434.698</b>	<b>15.877</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

## Psoriasis Arthritis

Bei jedem fünften Patienten mit Psoriasis kommt nach mehrjähriger Erkrankung eine Gelenkbeteiligung hinzu, die als Psoriasis-Arthritis (PsA) bezeichnet wird. Bei etwa 20 Prozent dieser Patienten kommt es zu fortschreitenden Knochenveränderungen, bei fünf Prozent mit besonders aggressiver Variante kommt es zu einer raschen Gelenkzerstörung. Diese kann durch TNF-Alpha-Antagonisten aufgehalten werden, die wie MTX auch auf die Hautsymptome der Psoriasis wirken. Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht der G-BA keinen klinischen Vorteil für einen spezifischen Wirkstoff aus der Klasse der biologischen DMARD und hat für Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit nicht biologischen DMARD ansprechen, Etanercept, Infliximab, Adalimumab oder Golimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation bestimmt. Für Ustekinumab und Certolizumab Pegol liegen nach Einschätzung des G-BA noch keine hinreichenden Erfahrungen vor, um diese als zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Die Analysen zeigen, dass etwa 14 Prozent der Patienten mit Psoriasis Arthritis mit einem Biologikum behandelt werden. Hierbei ist die Therapie mit Infliximab mit mehr als 21.000 Euro pro Jahr am teuersten und die Therapie mit Etanercept mit 15.120 Euro mehr als ein Drittel preiswerter. Jeder Patient mit Infliximab erhält im Durchschnitt 614 Tagesdosen (DDD) pro Jahr. Hierzu kann eine ungünstige Einzeldosisstärke beitragen, da die einzig verfügbare Einzeldosisstärke mit 100 mg eine korrekte körpereigene angepasste Dosis häufig nicht ohne relevanten Verwurf ermöglicht.

**Tabelle 24: Biologika bei Psoriasis Arthritis (2014, ambulanter Sektor)**

Wirkstoff	Versicherte mit Psoriasis Arthritis (20 Jahre und älter, n = 21.156 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter Ø	DDD gesamt	DDD/ Emp- fänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	1.327	6,3	751	3,5	55	340.451	256,6	21.574.674	16.258
Etanercept	971	4,6	586	2,8	56	240.106	247,3	14.680.391	15.119
Golimumab	332	1,6	206	1	53	91.475	275,5	5.310.756	15.996
Infliximab	161	0,8	78	0,4	55	97.047	602,8	3.385.383	21.027
Ustekinumab	359	1,7	214	1	53	137.083	381,8	5.792.135	16.134
<b>Gesamt</b>	<b>2.921</b>	<b>13,8</b>	<b>1.679</b>	<b>7,9</b>	<b>55</b>	<b>906.162</b>	<b>310,2</b>	<b>50.743.339</b>	<b>17.372</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbenen, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

## Psoriasis vulgaris

Das Update der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris datiert aus dem Jahr 2011 und ist damit mehr als fünf Jahre nicht aktualisiert worden und wird derzeit überprüft. Die Leitlinie bezeichnet Biologika als Reservemedikamente für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. Sie sind zugelassen für die Therapie bei Patienten, bei denen andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Etanercept kann auch bei schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von acht Jahren eingesetzt werden.

Der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) wird zur Schweregradbestimmung der Psoriasis sowie zur Endpunktkontrolle in klinischen Studien und zur Dokumentation des Therapieerfolges eingesetzt. Unter der Therapie mit MTX zeigt sich bei etwa 25 bis 50 Prozent der Patienten eine Reduktion des PASI-Wertes von 75 Prozent nach 16 Wochen.

### Etanercept

Bei einer Therapie mit Etanercept zeigen etwa 35 bis 38 Prozent der Patienten eine PASI-Reduktion um 75 Prozent nach zwölf Wochen. Bei einer Dosissteigerung auf zweimal 50 mg subkutan/Woche über zwölf Wochen zeigen etwa 50 Prozent der Patienten eine PASI-Reduktion um 75 Prozent.

### Infliximab

Infliximab wird als Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht alle acht Wochen nach initialer Aufsättigung (Woche 0, 2 und 6) angewendet. Bei einer Therapie mit Infliximab erreichen etwa 75 bis 88 Prozent der Patienten bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht eine PASI-Reduktion um 75 Prozent nach zehn Wochen. Eine Abnahme der Wirksamkeit in der Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris nach 24 Wochen ist bei einigen Patienten möglich.

### Adalimumab

Bei einer Therapie mit Adalimumab erreichen etwa 71 bis 80 Prozent der Patienten bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei einer Dosierung von initial 80 mg s.c.,

dann 40 mg jede zweite Woche eine PASI-Reduktion um mindestens 75 Prozent nach zwölf bis 16 Wochen.

### Ustekinumab

Ustekinumab ist als 45 mg/0,5 ml beziehungsweise 90 mg/1,0 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich und wird durch eine subkutane Injektion appliziert. Es wird alle zwölf Wochen in einer Dosis von 45 mg appliziert, initial erfolgt eine Aufsättigung mit der ersten Wiederholung der Injektion nach Wochen. Bei Patienten mit über 100 Kilogramm beträgt die Dosis pro Injektion 90 mg. 67 Prozent der Patienten erreichen eine mindestens 75-prozentige Verbesserung des PASI nach zwölf Wochen.

Die Analyse BARMER GEK-Versicherter zeigt, dass 2,7 Prozent der Patienten mit Psoriasis vulgaris eine biologische Therapie erhalten, die damit fünfmal seltener ist als bei Psoriasis Arthritis.

Am häufigsten, bei fast jedem zweiten mit einem Biologikum Behandelten, wird Adalimumab eingesetzt, gefolgt von Etanercept. Während die Anzahl pro Patient abgerechneter DDD für Adalimumab (n = 256) und Etanercept (n = 252) plausibel ist, erhält jeder Patient mit Infliximab im Durchschnitt 614 Tagesdosen pro Jahr und jeder Patient mit Ustekinumab 416 Tagesdosen. Bei Ustekinumab, das in Fertigspritzen verfügbar ist, kann dies auf Patienten mit über 100 Kilogramm Körpergewicht zurückzuführen sein, da hier die doppelte Dosis empfohlen wird. Die DDD wurde hier mit 0,54 mg parenteral definiert.

Bei Infliximab sind zwei Faktoren anzunehmen. Zum einen ist die DDD festgelegt mit 3,75 mg parenteral und liegt also ein Drittel unter der therapeutisch erforderlichen Dosis gemäß Zulassung. Zum anderen ist ein gewisser Verwurf anzunehmen, da die einzig verfügbare Einzeldosisstärke mit 100 mg eine korrekte körperlängere angepasste Dosis häufig nicht ohne relevanten Verwurf ermöglicht.

Tabelle 25: Biologika bei Psoriasis (2014, ambulanter Sektor)

Wirkstoff	Versicherte mit Psoriasis (20 Jahre und älter, n = 156.373 entspricht 100 Prozent)								
	Anzahl und Anteil mit Wirkstoff		Anzahl und Anteil Frauen		Alter $\bar{\phi}$	DDD gesamt	DDD/ Empfänger	Kosten gesamt	Kosten/ Empf.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent					
Adalimumab	1.997	1,3	1.047	0,7	53	515.674	258,2	32.689.715	16.369
Etanercept	1.371	0,9	798	0,5	55	346.177	252,5	21.162.296	15.436
Infliximab	290	0,2	145	0,1	53	177.936	613,6	6.210.755	21.416
Ustekinumab	728	0,5	378	0,2	51	302.750	415,9	12.560.971	17.254
<b>Gesamt</b>	<b>4.158</b>	<b>2,7</b>	<b>2.213</b>	<b>1,4</b>	<b>53</b>	<b>1.342.537</b>	<b>322,9</b>	<b>72.623.738</b>	<b>17.466</b>

Studienpopulation: durchgängig Versicherte im Jahr 2014 oder Verstorbene, die in den letzten vier Quartalen vor dem Tod durchgängig versichert gewesen sein mussten, Mehrfachnennung

### 2.3.4 Arzneimitteltherapie der rheumatoiden Arthritis BARMER GEK-Versicherter im Jahr 2014

#### 2.3.4.1 Gegenstand und Methodik der Analysen

Die vorliegenden Analysen zur Arzneimitteltherapie beziehen sich auf Versicherte der BARMER GEK mit der Diagnose rheumatoide Arthritis im Jahr 2014. Die Analysen erfolgen differenziert nach Geschlecht und Altersgruppen, wobei nach Patienten in den folgenden Gruppen unterschieden wird: unter 20 Jahren, 20 bis 39 Jahre, 40 bis 59 Jahre, 60 bis 69 Jahre, 70 bis 79 Jahre, 80 Jahre und älter. Patienten werden identifiziert über ambulante Diagnosen und stationäre Hauptentlassungsdiagnosen. Die hierbei berücksichtigten ICD-Kodes sind im Methodenkapitel dieses Reports aufgeführt. Dort findet sich auch eine detaillierte Beschreibung zur Methodik der Analysen.

#### 2.3.4.2 Prävalenz der rheumatoiden Arthritis

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland wird auf der Basis einer im Jahr 1989 erfolgten Untersuchung in Hannover mit 0,5 bis 0,8 Prozent der erwachsenen Bevölkerung angegeben (Wasmus et al. 1989). Die anhand kodierter Diagnosen von BARMER GEK-Versicherten ermittelte Prävalenz der rheumatoiden Arthritis beträgt bei männlichen Versicherten 0,8 Prozent und bei weiblichen Versicherten 2,0 Prozent im Jahr 2014. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 1,5 Prozent bei BARMER GEK-Versicherten, die damit über den angenommenen Prävalenzwerten des RKI (Zink et al. 2010) liegt, wobei zu berücksichtigen ist, dass durch die Alterung der Bevölkerung heute mit höheren Prävalenzen zu rechnen ist.

Die in der Literatur berichtete vierfach höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit von jüngeren Frauen im Vergleich zu jüngeren Männern findet sich auch bei BARMER GEK-Versicherten für die Altersgruppe von 20 bis 39 Jahren. Das Erkrankungsrisiko nähert sich danach zwar an, ist aber für Frauen immer etwa doppelt so hoch wie für Männer.

Abbildung 2: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht

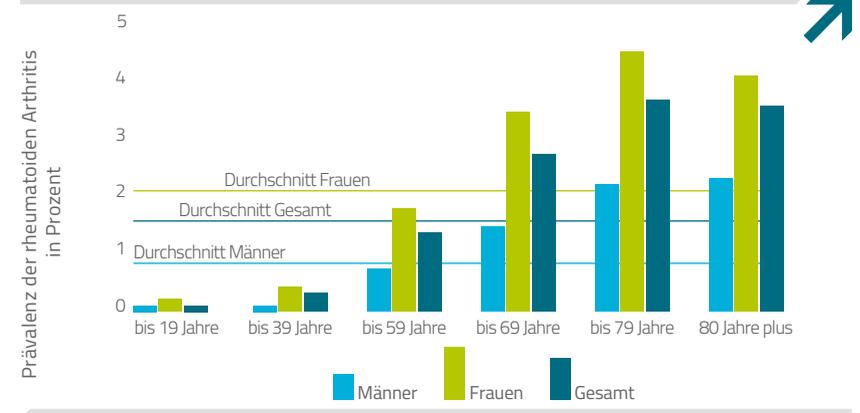


Tabelle 26: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 19 Jahre	588	0,10	1.197	0,20	1.785	0,10
20 bis 39 Jahre	1.155	0,10	3.951	0,40	5.106	0,30
40 bis 59 Jahre	6.280	0,70	24.640	1,70	30.920	1,30
60 bis 69 Jahre	5.832	1,40	21.855	3,30	27.687	2,60
70 bis 79 Jahre	8.407	2,10	30.355	4,30	38.762	3,50
80 plus	3.876	2,20	15.098	3,90	18.974	3,40
<b>Gesamt</b>	<b>26.138</b>	<b>0,80</b>	<b>97.096</b>	<b>2,00</b>	<b>123.234</b>	<b>1,50</b>

Basispopulation: Versicherte der BARMER GEK im Jahr 2014; Gesamt N = 8.136.924, Männer N = 3.377.855, Frauen N = 4.759.069

Betrachtet man die Alters- und Geschlechtsverteilung von Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis, stellt man fest, dass von den 123.234 Erkrankten 79 Prozent Frauen und 21 Prozent Männer sind; im Vergleich dazu waren im Jahr 2014 von den BARMER GEK-Versicherten 58 Prozent weiblichen und 42 Prozent männlichen Geschlechts. 1,4 Prozent aller Patienten sind unter 20 Jahre alt. 5,5 Prozent, das bedeutet

etwa 6.900 Erkrankte, sind jünger als 40 Jahre; 116.000, das bedeutet 95 Prozent sind älter als 40 Jahre. Der Erkrankungsgipfel der rheumatoiden Arthritis liegt, übereinstimmend mit epidemiologischen Studien, zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Abdel-Nasser et al. 1997).

**Tabelle 27: BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht**

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 19 Jahre	588	2,2	1.197	1,2	1.785	1,4
20 bis 39 Jahre	1.155	4,4	3.951	4,1	5.106	4,1
40 bis 59 Jahre	6.280	24,0	24.640	25,4	30.920	25,1
60 bis 69 Jahre	5.832	22,3	21.855	22,5	27.687	22,5
70 bis 79 Jahre	8.407	32,2	30.355	31,3	38.762	31,5
80 plus	3.876	14,8	15.098	15,5	18.974	15,4
<b>Gesamt</b>	<b>26.138</b>	<b>21,2</b>	<b>97.096</b>	<b>78,8</b>	<b>123.234</b>	<b>100,0</b>

BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234, Männer N = 26.138, Frauen N = 97.096; konventionelle DMARD-Therapie mit mindestens einer Verordnung im Jahr 2014

### 2.3.4.3 Therapie der rheumatoiden Arthritis mit konventionellen DMARD

Die rheumatoide Arthritis ist durch einen häufig chronisch progredienten Verlauf sowie Funktions- und Mobilitätseinschränkungen durch die Gelenkentzündung und -zerstörung gekennzeichnet. Rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Systemerkrankung: Durch die Beteiligung anderer Organe, insbesondere durch kardiovaskuläre Komplikationen und Infektionen, kommt es zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung (Radovits et al. 2010).

Auf dem Wege einer möglichst frühzeitig erfolgenden Behandlung soll eine Remission der Erkrankung bewirkt werden, wodurch eine Normalisierung der Mortalität erreicht werden kann (Puolakka et al. 2010). Therapie der ersten Wahl gemäß deutscher und europäischer Leitlinie sind konventionelle, „nicht-biologische“ erkrankungsmodifizierende

Arzneimittel (konventionelle Disease Modifying Antirheumatic Drugs - kDMARD) (Albrecht et al. 2014; Kruger et al. 2012). Mittel der Wahl ist dabei Methotrexat (MTX), unter dem eine geringere Mortalität als unter anderen DMARDs beobachtet worden ist (Choi et al. 2002). Diese Therapie wird initial und nach heutiger Empfehlung in der Regel für sechs Monate, nicht aber länger als bis zu zwei Jahren mit Glukokortikoiden kombiniert (Krasselt und Baerwald 2014a).

Gut ein Drittel (rund 37 Prozent) der hier betrachteten BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis erhielt im Jahr 2014 eine Therapie mit einem konventionellen DMARD. Zu den Patienten mit kDMARD-Therapie wurden alle Patienten mit mindestens einer Verordnung dieser Wirkstoffe im Jahr 2014 gerechnet. In der höchsten Altersgruppe ab 80 Jahren lagen die Behandlungsprävalenzen mit kDMARD deutlich niedriger als in den jüngeren Altersgruppen. Ursächlich könnte sein, dass die Nierenfunktion im Alter in der Regel nachlässt und diese Substanzgruppen nicht eingesetzt werden können, da sie, wie MTX, bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert sind oder von der Anwendung abgeraten wird, da wenig Erfahrungen mit der Therapie bei bestehender Niereninsuffizienz vorliegen. Wegen der vorwiegend über die Nieren erfolgenden Ausscheidung von MTX soll eine Alternativtherapie gewählt werden, wenn die Nierenfunktion, gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR), weniger als 60 ml/min beträgt. Darüber hinaus soll aufgrund der im Alter meist vorhandenen verminderten Leberfunktionsleistung und niedriger Folatreserven in höherem Lebensalter zudem MTX in niedrigerer Dosierung angewendet werden. Dies beachtend kann MTX auch bei älteren Patienten eingesetzt werden (Hirshberg et al. 2000).

**Tabelle 28: Konventionelle DMARD-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht**

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 19 Jahre	201	34,2	494	41,3	695	38,9
20 bis 39 Jahre	410	35,5	1.691	42,8	2.101	41,1
40 bis 59 Jahre	2.819	44,9	10.941	44,4	13.760	44,5
60 bis 69 Jahre	2.364	40,5	8.696	39,8	11.060	39,9
70 bis 79 Jahre	3.007	35,8	10.383	34,2	13.390	34,5
80 plus	861	22,2	3.137	20,8	3.998	21,1
<b>Gesamt</b>	<b>9.662</b>	<b>37,0</b>	<b>35.342</b>	<b>36,4</b>	<b>45.004</b>	<b>36,5</b>

BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234, Männer N = 26.138, Frauen N = 97.096; konventionelle DMARD-Therapie mit mindestens einer Verordnung im Jahr 2014

### 2.3.4.4 Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Biologika

Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist das Erreichen einer Remission der Erkrankung, um neben der Besserung der Symptome eine Gelenkdestruktion und Mortalitätserhöhung durch die Erkrankung zu verhindern. Sollte dies mit einem oder einer Kombination von konventionellen – das bedeutet nicht biologisch hergestellten – DMARD nicht innerhalb von sechs Monaten gelingen, so wird danach die zusätzliche Behandlung mit einem biologischen DMARD (bDMARD) empfohlen (Albrecht et al. 2014; Kruger et al. 2012).

Analysiert wurde die Therapie mit Biologika – unabhängig von einer Verordnung eines konventionellen DMARD – bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014: Insgesamt erhielten acht Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis ein biologisches DMARD. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit von bDMARD zwischen Männern und Frauen, jedoch Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Insbesondere jüngere Patienten bis 40 Jahre wurden zu einem deutlich höheren Anteil mit biologischen DMARD behandelt.

**Tabelle 29: Biologika-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht**

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 19 Jahre	93	15,8	232	19,4	325	18,2
20 bis 39 Jahre	246	21,3	653	16,5	899	17,6
40 bis 59 Jahre	894	14,2	3.069	12,5	3.963	12,8
60 bis 69 Jahre	513	8,8	1.929	8,8	2.442	8,8
70 bis 79 Jahre	358	4,3	1.745	5,7	2.103	5,4
80 plus	50	1,3	273	1,8	323	1,7
<b>Gesamt</b>	<b>2.154</b>	<b>8,2</b>	<b>7.901</b>	<b>8,1</b>	<b>10.055</b>	<b>8,2</b>

BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234, Männer N = 26.138, Frauen N = 97.096

### 2.3.4.5 Arzneimitteltherapie der rheumatoiden Arthritis BARMER GEK-Versicherter im Jahr 2014

Die Arzneimitteltherapie BARMER GEK-Versicherter mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014 wurde daraufhin untersucht, wie viele und welcher Anteil der Patienten

- weder konventionelle DMARD noch biologische DMARD im Untersuchungszeitraum erhielten,
- ausschließlich mit konventionellen DMARD behandelt wurden,
- ausschließlich mit biologischen DMARD behandelt wurden,
- mit konventionellen und biologischen DMARD im Wechsel oder in Kombination behandelt wurden.

Die Analysen zeigen,

- dass 60 Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis keinerlei DMARD im Jahr 2014 erhalten haben. Von den Patienten über 80 Jahre erhielten knapp vier von fünf Betroffenen (77 Prozent) weder ein konventionelles noch ein biologisches DMARD. Dies bedeutet nicht, dass keine Arzneimitteltherapie wegen rheumatoider Arthritis erfolgte. Bei geringer Krankheitsaktivität können

Schmerzen bei rheumatoider Arthritis auch mit anderen Arzneimitteln, beispielsweise mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), behandelt werden. Allerdings beeinflussen diese Arzneimittel nicht die Erkrankungsprogression (Krasselt und Baerwald 2014b). Im Gegensatz dazu, so eine systematische Übersicht über 38 placebokontrollierte Studien, ist eine signifikante Hemmung der radiologischen Erkrankungsprogression für alle konventionellen DMARD (außer für die „Antimalariamittel“ wie etwa Chloroquin) belegt (Jones et al. 2003).

- 32 Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis erhielten ausschließlich konventionelle DMARD (insbesondere Methotrexat), das bedeutet die Erstlinientherapie der Erkrankung gemäß Leitlinien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014).
- Vier Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis erhielten ausschließlich biologische DMARD. Patienten zwischen 20 und 40 Jahren wurden zehnmal häufiger, Patienten zwischen 40 und 60 Jahren sechsmal so häufig ausschließlich mit biologischen DMARD behandelt als Patienten ab 80 Jahren. Eine ausschließliche Therapie mit Biologika erfolgte in der Altersgruppe der unter 20-Jährigen mit sieben Prozent am zweithäufigsten, bei den 20- bis 39-Jährigen mit neun Prozent am häufigsten. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien, die eine Kombination von biologischen DMARD mit konventionellen DMARD, insbesondere MTX empfehlen (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Nur für die Kombination von bDMARD mit kDMARD, nicht aber für die Monotherapie mit bDMARD ist ein durchgehend besserer Therapieerfolg als für die MTX-Monotherapie beobachtet worden (Burmester et al. 2015; Krieckaert et al. 2012).
- Knapp fünf Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis erhielten biologische DMARD und konventionelle DMARD in Kombination oder im Wechsel. Bei den über 80-jährigen Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde diese Therapieoption nur bei weniger als einem von hundert Patienten gewählt.

**Tabelle 30: Anteil der Patienten mit rheumatoider Arthritis und DMARD-Therapie im Jahr 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht**

Altersgruppe	Männer				Frauen				Gesamt			
	Anteil (Prozent) mit DMARD-Verordnung				Anteil (Prozent) mit DMARD-Verordnung				Anteil (Prozent) mit DMARD-Verordnung			
	ohne	N-Bio	Bio	Kombi	ohne	N-Bio	Bio	Kombi	ohne	N-Bio	Bio	Kombi
0 bis 19 Jahre	58,3	25,9	7,5	8,3	51,5	29,2	7,3	12,1	53,7	28,1	7,3	10,9
20 bis 39 Jahre	52,2	26,5	12,3	9,0	49,1	34,4	8,1	8,4	49,8	32,6	9,1	8,5
40 bis 59 Jahre	48,8	36,9	6,3	8,0	50,5	37,1	5,1	7,3	50,1	37,1	5,4	7,4
60 bis 69 Jahre	55,4	35,8	4,1	4,7	56,6	34,6	3,6	5,2	56,3	34,8	3,7	5,1
70 bis 79 Jahre	62,4	33,3	1,8	2,4	63,1	31,2	2,7	3,0	62,9	31,7	2,5	2,9
80 plus	77,1	21,6	0,7	0,6	78,2	20,0	1,0	0,8	78,0	20,3	0,9	0,8
<b>Gesamt</b>	<b>59,2</b>	<b>32,5</b>	<b>3,8</b>	<b>4,4</b>	<b>60,1</b>	<b>31,8</b>	<b>3,5</b>	<b>4,6</b>	<b>59,9</b>	<b>32,0</b>	<b>3,6</b>	<b>4,6</b>

ohne=kein DMARD; N-Bio=ausschließlich nicht-biologische DMARD; Bio=ausschließlich biologische DMARD; Kombi=Biologikum und Nicht-Biologikum im Wechsel oder in Kombination; BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234, Männer N = 26.138, Frauen N = 97.096

Eine Darstellung der Analyseergebnisse mit Angabe der absoluten Anzahl von Patienten in den verschiedenen Alters- und Therapiekategorien zeigt Tabelle 31.

**Tabelle 31: Anzahl von Patienten mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014 mit DMARD-Therapie in 2014 nach Altersgruppen und Geschlecht**

Altersgruppe	Männer				Frauen				Gesamt			
	Anzahl Personen mit DMARD-Verordnung				Anzahl Personen mit DMARD-Verordnung				Anzahl Personen mit DMARD-Verordnung			
	ohne	N-Bio	Bio	Kombi	ohne	N-Bio	Bio	Kombi	ohne	N-Bio	Bio	Kombi
0 bis 19 Jahre	343	152	44	49	616	349	87	145	959	501	131	194
20 bis 39 Jahre	603	306	142	104	1.939	1.359	321	332	2.542	1.665	463	436
40 bis 59 Jahre	3.067	2.319	394	500	12.432	9.139	1.267	1.802	15.499	11.458	1.661	2.302
60 bis 69 Jahre	3.231	2.088	237	276	12.366	7.560	793	1.136	15.597	9.648	1.030	1.412
70 bis 79 Jahre	5.247	2.802	153	205	19.143	9.467	829	916	24.390	12.269	982	1.121
80 plus	2.987	839	28	22	11.812	3.013	149	124	14.799	3.852	177	146
<b>Gesamt</b>	<b>15.478</b>	<b>8.506</b>	<b>998</b>	<b>1.156</b>	<b>58.308</b>	<b>30.887</b>	<b>3.446</b>	<b>4.455</b>	<b>73.786</b>	<b>39.393</b>	<b>4.444</b>	<b>5.611</b>

ohne=kein DMARD; N-Bio=ausschließlich nicht-biologische DMARD; Bio=ausschließlich biologische DMARD; Kombi=Biologikum und Nicht-Biologikum im Wechsel oder in Kombination; BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis in 2014; Gesamt N = 123.234, Männer N = 26.138, Frauen N = 97.096

### 2.3.4.6 Häufigkeit und Art der Kombinationstherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit biologischen DMARD behandelt werden

Für alle BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis im Jahr 2014, die in diesem Jahr mindestens eine Verordnung eines biologischen DMARD erhielten, wurde untersucht, wie häufig zusätzlich im Jahr 2014 auch konventionelle DMARD oder Glukokortikoide verordnet wurden. Für alle mit biologischen DMARD behandelten Patienten, die auch konventionelle DMARD erhielten, wurde untersucht, ob diese Arzneimittel parallel, das bedeutet als Kombinationstherapie, oder konsekutiv mit biologischen DMARD eingesetzt wurden.

Die Analysen zur Kombination von bDMARD und kDMARD zeigen:

- Von allen Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten 4,6 Prozent sowohl ein biologisches DMARD als auch ein konventionelles DMARD (Tabelle 30).
- Betrachtet man nur die mit biologischen DMARD behandelten Patienten (hier: 100 Prozent) so erhalten mehr als die Hälfte (56 Prozent) auch ein konventionelles DMARD. Bei bDMARD und kDMARD kann, wie die Anzahl verordneter Tagesdosen zeigt, von einer Dauertherapie ausgegangen werden, gemäß einer der Leitlinienempfehlung entsprechenden Kombinationstherapie (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Die durchschnittliche Anzahl an verordneten Tagesdosen lag bei den Biologika hierbei etwas höher als bei den nichtbiologischen DMARD, was durch eine niedrigere Dosierung von MTX in der Kombination mit bDMARD zu erklären wäre. Die erhobenen Daten bezüglich der geringeren verfügbaren Anzahl an Tagesdosen von MTX bei Kombination mit einem biologischen DMARD sind nach Leitlinien zu erwarten. Die Dosierung von MTX wird bei einer Kombinationstherapie in der Regel niedriger gewählt, als in der Monotherapie (Burmester et al. 2015; Kriekaert et al. 2012). Dass 46 Prozent der bDMARD-Patienten keine kDMARD erhalten, entspricht nicht der Leitlinienempfehlung: Sowohl die deutsche S1-Leitlinie zur Medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis (Kruger et al. 2012), als auch die überarbeiteten EULAR-Empfehlungen 2013 (Smolen et al. 2014) raten, dass die Therapie mit einem Biologikum immer mit MTX, oder bei Kontraindikationen mit einem anderen

konventionellen DMARD kombiniert werden soll, da nur für die Kombinationstherapie von TNF-Alpha-Inhibitoren, Rituximab und Abatacept jeweils mit MTX bessere therapeutische Ergebnisse erreicht werden als mit der MTX-Monotherapie (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Warum fast jeder zweite Patient nicht die nach aktuellen Leitlinien empfohlene zusätzliche Gabe von MTX (oder eines anderen konventionellen DMARD) bei der Behandlung mit einem biologischen DMARD erhält, ist mit den Analysen nicht zu klären.

**Tabelle 32: Patienten mit rheumatoider Arthritis, die im Jahr 2014 mit biologischen DMARD und mit konventionellen DMARD behandelt werden**

	verordnete DDD bDMARD	MW DDD bDMARD	Anzahl mit kDMARD	Anteil mit kDMARD (Prozent)	verordnete DDD kDMARD	Mittelwert DDD kDMARD
n = 10.055	2.634.829	262	5.611	56	1.263.858	225

Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234; DDD=defined daily dose

Ein Teil dieser Patienten kann bDMARD und kDMARD auch als konsekutive und nicht als gleichzeitige, das bedeutet Kombinationstherapie erhalten haben. Es wurden daher bei Patienten mit bDMARD und kDMARD auch die Zeitpunkte der Verordnung beziehungsweise Verfügbarkeit der Arzneimittel betrachtet und die anzunehmende Behandlungsdauer mithilfe von definierten Tagesdosen (DDD) ab dem Verordnungsdatum berechnet. Da die tatsächlich verordnete Tagesdosis der Medikamente nicht bekannt ist, ist nur eine grobe Schätzung der Therapiezeiträume möglich. Es wurde eine Kombinationstherapie ab einer Überlappung der Therapie von mindestens 14 Tagen angenommen.

Eine gleichzeitige Therapie (das bedeutet überlappende Tagesdosen von mindestens 14 Tagen) von biologischen und nichtbiologischen DMARD wiesen 50 Prozent der mit biologischen DMARD behandelten Versicherten mit Diagnose einer rheumatoiden Arthritis auf. Bei sechs Prozent der mit bDMARD behandelten Patienten weisen die Analysen auf einen Wechsel der Wirkstoffe hin.

**Tabelle 33: Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Kombinationstherapie mit konventionellen DMARD und biologischen DMARD im Jahr 2014**

Patienten mit bDMARD-Therapie n = 10.055	Patienten mit bDMARD- und kDMARD-Kombinationstherapie	
	Anzahl	Anteil (Prozent)
	5.029	50

Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234

Die Analysen zur Kombination von bDMARD und Glukokortikoiden zeigen: 60 Prozent der mit biologischen DMARD behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten im Jahr 2014 auch mindestens eine belieferte Verordnung von Glukokortikoiden. Die durchschnittliche Anzahl an DDD je Patient lag hierbei jedoch deutlich niedriger als die der bDMARD, sodass eine zeitlich begrenzte Therapie oder eine sehr niedrige Tagesdosis anzunehmen ist. Der Anlass für die zusätzliche Glukokortikoidtherapie ist durch die vorliegende Analyse nicht zu ermitteln.

**Tabelle 34: Patienten mit Kortison bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Biologika-Verordnung im Jahr 2014**

	Anzahl mit Kortison	Anteil (Prozent) mit Kortison	verordnete DDD Kortison	Mittelwert DDD Kortison
n = 10.055	6.070	60	1.076.765	177

Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 123.234; DDD=defined daily dose

### 2.3.4.7 Anwendungshäufigkeit konventioneller und biologischer DMARD bei BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis

#### 2.3.4.7.1 Anwendungshäufigkeit konventioneller DMARD

Mit welcher Häufigkeit wurden die verschiedenen konventionellen und biologischen DMARD bei Patienten mit rheumatoider Arthritis – hier 20 Jahre und älter – im Jahr 2014 verordnet? Zusätzlich werden die insgesamt pro Wirkstoff und die im Mittel pro Patient verordneten Tagesdosen bestimmt. Die Gesamtkosten pro Wirkstoff, pro DDD und die mittleren Kosten pro Patient werden ebenfalls ausgewiesen.

Die europäischen und deutschen Leitlinien stellen übereinstimmend fest, dass MTX das konventionelle DMARD der ersten Wahl ist (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Leitlinienkonform steht Methotrexat auch bei der Therapie BARMER GEK-Versicherter mit rheumatoider Arthritis nach der Häufigkeit an erster Stelle und wird bei 61 Prozent der Patienten angewandt. Die Leitlinien führen aus, dass bei Kontraindikationen gegen oder Unverträglichkeit von MTX auch Leflunomid oder Sulfasalazin eingesetzt werden soll. Mit 14 und 11 Prozent behandelter Patienten stehen diese konventionellen DMARD leitlinienkonform auf den Rangplätzen 2 und 3. Insgesamt 86 Prozent der mit konventionellen DMARD behandelten Patienten erhalten die nach Leitlinie zu bevorzugenden konventionellen DMARD.

**Tabelle 35: Häufigkeit der im Jahr 2014 verordneten konventionellen DMARD und DMARD-Therapie bei Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis**

Wirkstoff	Anzahl Patienten	Prozent	DDD gesamt	mittlere DDD pro Patient	Kosten (Euro) gesamt	mittlere Kosten (Euro) pro Patient	pro DDD
Methotrexat	32.900	61	7.215.623	219,3	11.174.422	339,6	1,5
Leflunomid	7.471	14	1.633.398	218,6	6.966.159	932,4	4,3
Sulfasalazin	5.902	11	1.204.100	204,0	985.065	166,9	0,8
Hydroxychloroquin	4.734	9	518.795	109,6	523.947	110,7	1,0
Azathioprin	1.462	3	251.742	172,2	301.813	206,4	1,2
Chloroquin	644	1	46.849	72,7	39.716	61,7	0,8
Ciclosporin	319	1	39.350	123,4	393.446	1.233,4	10,0
Gold (Natrium-aurothiomalat)	102	0	32.333	317,0	37.282	365,5	1,2

Versicherte ab 20 Jahren mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2014; Gesamt N = 121.449; DDD=defined daily dose; ATC-Kodes: Methotrexat (L01BA01, L04AX03, M01CX01), Leflunomid (L04AA13), Sulfasalazin (M01CX02, A07EC01), Hydroxychloroquin (P01BA02), Azathioprin (L04AX01), Chloroquin (P01BA01), Ciclosporin (L04AD01), Gold (Natriumaurothiomalat) (M01CB01)

Die Kosten der Therapie nach Wirkstoff pro Patient im Jahr 2014 wurden durch Division der Gesamtkosten für das jeweilige kDMARD durch die Anzahl behandelter Patienten ermittelt. Neben den Unterschieden zwischen den Kosten der Arzneimittel mit den unterschiedlichen Wirkstoffen geht hier auch die durchschnittliche Anwendungsdauer pro

Patient ein. Die Jahrestherapiekosten lagen für Ciclosporin mit über 1.000 Euro und DDD-Kosten von 10 Euro am höchsten. Ciclosporin liegt vor Gold auf dem vorletzten Rang der Verordnungshäufigkeit.

### 2.3.4.7.2 Anwendungshäufigkeit biologischer DMARD

Die EULAR-Empfehlung im Jahr 2010 bezeichneten die TNF-Alpha-Inhibitoren als bDMARD der Wahl für Patienten mit Indikation zur Behandlung mit einem biologischen DMARD. Begründet wurde dies mit den ausgiebigen Erfahrungen, die mit der Anwendung von TNF-Alpha-Inhibitoren bestehen.

Diese Präferenz gibt es in den aktuellen EULAR-Empfehlungen (2013) nicht mehr. Diese sehen TNF-Alpha-Inhibitoren, Abatacept und Tocilizumab als gleichwertig an (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Rituximab wird nur für eine begrenzte Gruppe von Patienten und bei Vorliegen besonderer Konstellationen als geeigneter Wirkstoff bewertet.

Bei den zur Behandlung von Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis eingesetzten biologischen DMARD standen im Jahr 2014 Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab auf den ersten drei Rängen. Etanercept und Adalimumab allein wurden bei 56 Prozent der mit biologischen DMARD behandelten Patienten eingesetzt. Die übrigen 44 Prozent der Patienten wurden mit den sieben weiteren zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassenen biologischen DMARD behandelt.

**Tabelle 36: Ranking der im Jahr 2014 verordneten Biologika an Patienten mit rheumatoider Arthritis**

Wirkstoff	Anzahl	Prozent	DDD	mittlere DDD	Kosten (Euro)	mittlere Kosten (Euro)
	Patienten		gesamt	pro Patient	gesamt	pro Patient pro DDD
Etanercept	3.246	30	795.053	244,9	48.577.748	14.965
Adalimumab	2.827	26	711.528	251,7	45.083.696	15.948
Tocilizumab	1.138	11	277.501	243,8	16.143.543	14.186
Rituximab	948	9	72.171	76,1	9.369.178	9.883

	Anzahl	Prozent	DDD	mittlere DDD	Kosten (Euro)	mittlere Kosten (Euro)
Abatacept	740	7	125.960	170,2	9.223.134	12.464
Golimumab	685	6	178.131	260	10.353.510	15.115
Certolizumab	668	6	155.599	232,9	8.388.177	12.557
Infliximab	433	4	223.378	515,9	7.840.718	18.108
Anakinra	67	1	13.888	207,3	521.835	7.789

In seinem Gutachten zu Biologika in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fest, dass es für jeden der Wirkstoffe einen Beleg, einen Hinweis oder zumindest einen Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen in Bezug auf mindestens ein Zielkriterium gibt. Es fehlen aber Langzeitdaten und belastbare Direktvergleiche von Biologika untereinander, um beurteilen zu können, welche der Wirkstoffe in der Zweitlinientherapie besser oder schlechter geeignet sind ([www.iqwig.de/download/A10-01\\_Abschlussbericht\\_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf](http://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf)).

Auch bei den biologischen DMARD zeigte sich – von einer Ausnahme abgesehen – eine hohe Anzahl an verordneten Tagesdosen mit entsprechend hohen jährlichen Therapiekosten. Mit etwa 35 bis 130 Euro pro DDD liegen die Tagestherapiekosten um ein Vielfaches über den Kosten der konventionellen DMARD. Die Jahrestherapiekosten pro Patient lagen für die biologischen DMARD im Mittel zwischen knapp 8.000 Euro (Anakinra) und mehr als 18.000 Euro (Infliximab) pro behandeltem Patient.

Bei Rituximab fällt auf, dass durchschnittlich nur 76 Tagesdosen pro Patient während eines Jahres verordnet wurden. Die Ursachen dafür lassen sich aus den hier durchgeführten Analysen nicht ableiten. Eine höhere Abbruchrate bei der Behandlung mit Rituximab als bei den anderen bDMARD könnte ein möglicher Grund sein. Für Rituximab gibt es Risikosignale, die ebenfalls Einfluss auf therapeutische Entscheidungen haben könnten. Der pharmazeutische Unternehmer hat in Absprache mit den Zulassungsbehörden Ärzte durch vier Rote-Hand-Briefe auf besondere Risiken bei der Anwendung von Rituximab hingewiesen:

- Im November 2009 wurde durch einen Rote-Hand-Brief informiert, dass bei drei Patienten eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) unter Rituximab beobachtet worden ist. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ist eine seltene, progressive, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche in der Regel zum Tode oder zu schweren Behinderungen führt. PML wird durch die Aktivierung des JC-Virus verursacht. 40 bis 80 Prozent aller gesunden Erwachsenen haben eine latente Infektion mit dem JC-Virus.
- Ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2011 weist auf ein weiteres Risiko hin: Klinische Studien mit Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis haben infusionsbedingte Reaktionen als die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beschrieben. Nach der Markteinführung sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, tödliche infusionsbedingte Reaktionen berichtet worden.
- Im April 2013 folgte ein weiterer Rote-Hand-Brief: Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, wurden für Rituximab berichtet.
- Im November 2013 wies ein Rote-Hand-Brief darauf hin, dass unter Rituximab-Therapie bei rheumatoider Arthritis Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten sind. Diese Fälle schließen Berichte von fulminanter Hepatitis ein, manche mit tödlichem Ausgang.

Eine weitere Auffälligkeit ist, dass bei den mit Infliximab behandelten Patienten durchschnittlich 515 Tagesdosen pro Patient während eines Jahres verabreicht worden sind. Da Infliximab als Infusion durch den Arzt verabreicht wird und die Applikationstermine mit dem Patienten geplant und vereinbart werden, ist eine höhere Therapieadhärenz als bei der Anwendung von Arzneimitteln durch den Patienten ohne ärztliche Mitwirkung und Kontrolle wahrscheinlich. Dies würde allerdings nur durchschnittliche DDD von bis zu 365 pro Patient und Jahr erklären, nicht aber um 40 Prozent höhere Jahresdosierungen.

Zugrundeliegende Ursachen sind durch die Analyse von Routinedaten nicht zu klären. Grundsätzlich sind die folgenden Erklärungen für den unerwartet hohen Verbrauch von Infliximab pro behandeltem Patient in Betracht zu ziehen:

1. Die Patienten sind im Durchschnitt schwerer als die zugrunde gelegten 70 Kilogramm Körpergewicht bei der Berechnung der definierten Tagesdosis, die eine rechnerische Größe und keine Therapieempfehlung darstellt. Dies könnte einen Teil der Dosissteigerung erklären, nicht aber den gesamten Mehrverbrauch, da dann das durchschnittliche Körpergewicht bei 100 Kilogramm liegen müsste. Die in der Zulassung spezifizierte Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht intravenös alle acht Wochen (entspricht bei Infliximab der DDD) könnte in der Praxis zu niedrig sein, um den gewünschten therapeutischen Erfolg zu erreichen. Die Erhöhung der tatsächlich durchschnittlich applizierten Dosis auf 4,2 mg/kg Körpergewicht alle acht Wochen wäre damit auf unzureichende Wirksamkeit der Standarddosis von 3.0 mg/kg Körpergewicht zurückzuführen. Laut Fachinformation kann die Dosierung von Infliximab bei unzureichender Wirkung bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg Körpergewicht intravenös alle acht Wochen gesteigert werden.

2. Der Mehrverbrauch könnte darauf zurückzuführen sein, dass die verfügbare Einzeldosisstärke von 100 mg als gefriergetrocknetes Pellet zur Rekonstitution und Herstellung einer (innerhalb von drei Stunden zu applizierenden) gebrauchsfertigen Lösung bei vielen Patienten zu einem relevanten Verwurf von Wirkstoff führt.

Unter der Annahme einer adäquaten Wirksamkeit der empfohlenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht von Infliximab ergibt sich folgender Verwurf aufgrund der nur in 100-mg-Schritten verfügbaren Wirksubstanz:

Körpergewicht (Kilogramm)	Dosis bei 3mg/kg Körpergewicht	Anzahl notwendiger Einzeldosisstärken pro 100 mg	Verwurf in mg Wirksubstanz	Verwurf in Prozent bezogen auf die Standarddosis (Prozent)
60	180	2	20	11
65	195	2	5	3
70	210	3	90	43
75	225	3	75	33
80	240	3	60	25
85	255	3	45	18
90	270	3	30	11

Die Betrachtung zeigt, dass die fehlende Verfügbarkeit von kleineren Einzeldosisstärken, beispielsweise 50 mg und 25 mg, die Kosten der Behandlung mit Infliximab über das medizinisch notwendige Maß steigert.

Der Arzt hat hierdurch nur die Wahl, entweder die empfohlene Dosierung zu unterschreiten oder relevante Wirkstoffmengen zu verwerfen beziehungsweise ohne medizinische Notwendigkeit die applizierte Dosis zu erhöhen. Unbeschadet der Tatsache, dass eine Dosissteigerung von Infliximab im Einzelfall bis zu der Zulassung angegebenen Höchstdosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht sinnvoll und notwendig sein kann, muss es möglich sein, die Standarddosis ohne relevanten Verwurf aus verfügbaren Einzeldosisstärken zu konstituieren. Die Verfügbarkeit einer einzelnen Einzeldosisstärke von 100 mg ist damit medizinisch und ökonomisch inadäquat.

#### 2.3.4.8 Therapie der rheumatoiden Arthritis im Jahr 2014 im regionalen Vergleich nach KV-Regionen

Für erwachsene BARMER GEK-Versicherte (ab 20 Jahren) mit rheumatoider Arthritis wurden Therapie und Kosten der Behandlung mit biologischen DMARD bei rheumatoider Arthritis nach den 17 Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) untersucht. Betrachtungszeitraum ist auch hier das Jahr 2014.

Um regionale Unterschiede der Therapie identifizieren zu können, ist es erforderlich, für andere Einflussfaktoren zu korrigieren. Da sich die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis nach Altersgruppen und Geschlecht unterscheidet, sind die Daten für Alter und Geschlecht auf die Bevölkerung Deutschlands standardisiert worden. Etwaige Unterschiede der Therapie sind daher nicht durch unterschiedliche Alters- oder Geschlechtsverteilung erklärbar.

Zunächst einmal wurde analysiert, wie häufig die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis pro 100 Versicherte in den verschiedenen KVen gestellt wird. Es zeigt sich hier eine erhebliche Schwankungsbreite. In Thüringen und Brandenburg ist die relative Häufigkeit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis 60 Prozent höher als in Hamburg (1,9 gegenüber 1,2). Zu welchem Anteil diese auf unterschiedliche Erkrankungsprävalenzen oder auf unterschiedliche Kodierung der Erkrankung zurückzuführen ist, kann hier nicht beurteilt werden.

Wenn man nun die Häufigkeit der Behandlung mit DMARD (konventionell oder biologisch) nicht auf die Patienten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, sondern auf 100 alters- und geschlechtsstandardisierte Versicherte in den KVen bezieht, zeigt sich, dass es auch hier erhebliche Schwankungen von „minus“ 15 bis „plus“ 23 Prozent um den Mittelwert gibt. Diese korrelieren allerdings nicht mit der Prävalenz der Diagnose. So hat Thüringen zwar mit 1,9 Prozent die höchste Prävalenz der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, aber die niedrigste Prävalenz der DMARD-Therapie (1,1 Prozent). Es zeigt sich hier auch der niedrigste Anteil mit DMARD behandelte Rheumapatienten aller KVen (31 Prozent).

**Tabelle 37: Alters- und geschlechtsstandardisierte BARMER GEK-Versicherte mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (RA) beziehungsweise DMARD-Therapie im Jahr 2014 nach KV-Regionen**

Rang	KV-Region	Versicherte 20 Jahre und älter				Patienten mit Diagnose RA	
		Prävalenz Diagnose RA	Variation der Prävalenz Diagnose RA (Prozent)	Prävalenz DMARD Therapie	Variation der Prävalenz DMARD Therapie (Prozent)	Anteil mit DMARD (Prozent)	Variation des Anteils mit DMARD (Prozent)
1	Hamburg	1,2	80	1,4	108	50	122
2	Baden-Württemberg	1,3	87	1,1	85	42	102
3	Bayern	1,3	87	1,1	85	39	95
4	Nordrhein	1,3	87	1,2	92	41	100
5	Saarland	1,3	87	1,1	85	40	98
6	Bremen	1,4	93	1,3	100	49	120
7	Hessen	1,4	93	1,2	92	40	98
8	Rheinland-Pfalz	1,4	93	1,2	92	40	98
9	Schleswig-Holstein	1,5	100	1,5	115	48	117
10	alle KV-Regionen	1,5	100	1,3	100	41	100
11	Niedersachsen	1,6	107	1,4	108	43	105
12	Sachsen	1,6	107	1,2	92	38	93
13	Westfalen-Lippe	1,6	107	1,4	108	42	102
14	Berlin	1,7	113	1,3	100	40	98
15	Mecklenburg-Vorp.	1,8	120	1,6	123	45	110
16	Sachsen-Anhalt	1,8	120	1,4	108	39	95
17	Brandenburg	1,9	127	1,5	115	40	98
18	Thüringen	1,9	127	1,1	85	31	76

Wie auch bei vielen anderen Indikationen zeigt sich für die Diagnose „rheumatoide Arthritis“ wie auch für die Verordnung von DMARD insgesamt sowie bezogen auf die Patienten mit einer Rheumadiagnose große regionale Varianz auf, deren Gründe bislang noch nicht ausreichend geklärt sind. Nicht auszuschließen sind die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien, die zu einer Diagnose führen oder diese eben ausschließen. Auch die Facharztdichte kann auf die Häufigkeit der Diagnosestellung

und ihre Spezifität Einfluss nehmen. Mit anderen Worten: Aus dem Anteil der Rheumapatienten mit einem kDMARD kann nicht zwingend geschlossen werden, ob eine Über- oder Unterversorgung vorliegt. Aus der beobachteten Varianz kann jedoch gefolgert werden, dass zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen noch Klärungsbedarf besteht.

**Tabelle 38: Schwankungsbreite der Prävalenz der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis beziehungsweise der DMARD-Therapie im Jahr 2014 nach KV-Regionen**

Schwankungsbreite regional	Prozent Abweichung des höchsten Wertes bezogen auf geringsten Wert
Prävalenz der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis	+ 58
Prävalenz der DMARD-Therapie	+ 45
Anteil der mit DMARD behandelten Patienten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis	+ 61

Nachfolgend wurde die DMARD-Therapie der BARMER GEK-Versicherten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis nach KV-Regionen untersucht. Grundgesamtheit sind dabei die Patienten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, die mindestens eine Verordnung eines DMARD erhalten haben.

Zunächst fällt auf, dass die relative Häufigkeit der Behandlung mit biologischen DMARD erhebliche regionale Schwankungen aufweist. Während in der KV Westfalen-Lippe auf 6,5 mit (ausschließlich) konventionellen DMARD behandelten Patienten ein Patient mit einem biologischen DMARD (in Monotherapie oder Kombination) kommt, stehen in Sachsen jedem mit einem biologischen DMARD behandelten Patienten nur 2,5 mit konventionellen DMARD behandelte Patienten gegenüber. Der Anteil von mit biologischen DMARD behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis variiert zwischen 13 Prozent (Westfalen-Lippe) beziehungsweise 16 Prozent (Bremen) und 29 Prozent (Sachsen) beziehungsweise 26 Prozent in Mecklenburg-Vorpommern. Durchschnittlich erhalten 21 Prozent der Patienten ein bDMARD, ohne Unterscheidung zwischen bDMARD-Monotherapie und -Kombitherapie.

Betrachtet man nun die regionalen Unterschiede des Anteils der Patienten mit biologischem DMARD, die leitliniengerecht dieses im Rahmen einer Kombinationstherapie

mit einem konventionellen DMARD erhalten, stellt man fest, dass der Anteil zwischen 47 Prozent in Thüringen und 76 Prozent in Bremen variiert. Bei einem geringen Anteil dieser Patienten kann auch ein Wechsel vorliegen.

**Tabelle 39: Art der DMARD-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und mit DMARD-Therapie im Jahr 2014 nach KV-Regionen**

KV-Region	nur kDMARD (Prozent)	bDMARD (Prozent)	Kombitherapie bei bDMARD (Prozent)	kDMARD/bDMARD
Westfalen-Lippe	86,7	13,3	56	6,49
Bremen	83,6	16,4	76	5,10
Niedersachsen	82,2	17,8	58	4,61
Nordrhein	81,6	18,4	54	4,43
Rheinland-Pfalz	81,4	18,6	52	4,37
Saarland	80,0	20,0	43	4,01
Schleswig-Holstein	79,9	20,1	63	3,99
alle KV-Regionen	78,5	21,5	55	3,64
Hamburg	78,4	21,6	59	3,64
Bayern	78,3	21,7	57	3,62
Berlin	78,3	21,7	54	3,61
Hessen	78,0	22,0	57	3,54
Baden-Württemberg	77,3	22,7	56	3,40
Thüringen	75,0	24,9	47	3,01
Sachsen-Anhalt	74,9	25,1	55	2,99
Brandenburg	74,4	25,6	56	2,90
Mecklenburg-Vorp.	74,0	26,0	53	2,85
Sachsen	71,0	29,0	48	2,45

standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands (siehe dazu auch Kapitel Methodik)

Welcher Anteil dieser Varianz auf patientenindividuell notwendige Entscheidungen des Arztes zum Abweichen von den Leitlinienempfehlungen oder auf Patientenwunsch zurückzuführen ist und welcher auf regional unterschiedlich geprägte Verordnungsgewohnheiten zurückgeht oder vielleicht auf unterschiedliche Fortbildungsangebote und unterschiedliche Steuerung durch die jeweilige Kassenärztliche Vereinigung, ist

durch die hier vorliegende Analyse nicht zu klären. Da Patienten aber unabhängig von der Region, in der sie leben, einen identischen Anspruch auf eine adäquate und den Leitlinien entsprechende Behandlung haben, sollten diese Unterschiede Anlass zu Ursachenklärung und Diskussion sein. Das Ausmaß der dargestellten Unterschiede ist so groß, dass unterschiedliche Morbidität nicht a priori als adäquate Erklärung angenommen werden kann.

### 2.3.4.9 Längsschnittbetrachtung der Arzneimitteltherapie von mit biologischen DMARD behandelten Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis

#### 2.3.4.9.1 Basis- und Studienpopulation

Die folgenden Analysen betrachten die Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Verordnung eines biologischen DMARD. Zur Identifikation dieser Versicherten mit rheumatoider Arthritis und inzidenter Biologika-Therapie im Jahr 2013 wurden folgende Kriterien festgelegt:

- von 2011 bis 2015 durchgängig bei der BARMER GEK versichert
- 20 Jahre und älter im Jahr 2013
- validierte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (Modifikator G, Z) in 2013 (validiert bedeutet: ambulante Diagnose einer rheumatoiden Arthritis in mindestens zwei Quartalen 2013 oder/und mindestens eine Krankenhausentlassungsdiagnose einer rheumatoiden Arthritis im Jahr 2013)
- Verordnung eines biologischen DMARD im Jahr 2013
- keine Biologika-Verordnung 730 Tage vor der ersten Verordnung eines biologischen DMARD im Jahr 2013

#### 2.3.4.9.2 Häufigkeit von Erstverordnungen mit Biologika im Jahr 2013

Bei Anwendung dieser Kriterien ergeben sich 1.371 BARMER GEK-Versicherte mit rheumatoider Arthritis und erstmaliger Biologika-Therapie im Jahr 2013, davon 1.095 Frauen (80 Prozent) und 276 Männer (20 Prozent). Im Jahr 2013 erhielten somit

1,4 Prozent der hier betrachteten Rheumapatienten erstmals eine Therapie mit einem biologischen DMARD. Die Häufigkeit einer inzidenten Verordnung eines biologischen DMARD ist bei Frauen und Männern identisch (1,4 gegenüber 1,6 Prozent). Absolute Unterschiede resultieren aus geschlechtsspezifischen Unterschieden der Erkrankungsprävalenz. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung nach Altersgruppen und Geschlecht.

**Tabelle 40: Häufigkeit inzidenter biologischer DMARD-Therapie bei Versicherten der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2013**

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
20 bis 39 Jahre	27	4,8	100	3,9	127	4,0
40 bis 59 Jahre	111	2,2	447	2,1	558	2,1
60 bis 69 Jahre	80	1,6	272	1,4	352	1,5
70 bis 79 Jahre	51	0,8	258	1,0	309	0,9
80 plus	7	1,0	18	0,2	25	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>276</b>	<b>1,6</b>	<b>1.095</b>	<b>1,4</b>	<b>1.371</b>	<b>1,4</b>

Versicherte mit rheumatoider Arthritis im Jahr 2013; Gesamt N = 95.182, Männer N = 17.714, Frauen N = 77.468

### 2.3.4.9.3 Wahl des Biologikums bei Erstverordnung

Auf der Wirkstoffebene wurde untersucht, welches biologische DMARD bei der inzidenten Biologika-Verordnung mit welcher Häufigkeit am Inzidenztag verordnet wurde. Wie zuvor ausgeführt, sieht das IQWiG für Biologika in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis einen Hinweis oder zumindest einen Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen der biologischen DMARD, aber keinen Beleg für diesbezügliche Unterschiede zwischen den Biologika. Auch die EULAR-Empfehlungen 2013 sprechen von einer Gleichwertigkeit von TNF-Alpha-Inhibitoren, Abatacept und Tocilizumab, während Rituximab nur bestimmten Patienten und Konstellationen vorbehalten bleiben sollte (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014).

Bei den Biologika standen im Jahr 2014 in der Therapie BARMER GEK-Versicherter mit rheumatoider Arthritis die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab auf den ersten beiden

Rängen. Mit Etanercept und Adalimumab allein wurden 56 Prozent der mit biologischen DMARD behandelten Patienten therapiert. Die übrigen 44 Prozent der Patienten werden mit den sieben weiteren biologischen DMARD behandelt.

Diese Häufigkeitsverteilung findet sich auch bei den inzidenten Biologika-Verordnungen im Jahr 2013: Rund ein Drittel der Patienten erhielt Etanercept als erstes Biologikum, ein gutes Viertel (27 Prozent) erhielt Adalimumab. Bei jeweils weniger als zehn Prozent der Rheumapatienten wurde die biologische Therapie mit einem anderen bDMARD begonnen.

**Tabelle 41: Verordnete biologische DMARD bei der Erstverordnung im Jahr 2013**

Rang	Wirkstoff	Anzahl	Anteil (Prozent)
1	Etanercept	453	33
2	Adalimumab	370	27
3	Rituximab	125	9
4	Certolizumab	112	8
5	Abatacept	110	8
6	Tocilizumab	83	6
7	Golimumab	77	6
8	Infliximab	27	2
9	Anakinra	14	1

Gesamtzahl der Biologika-Verordnungen am Inzidenzdatum; n = 1.371

### 2.3.4.9.4 Therapie mit konventionellen DMARD vor Erstverordnung eines Biologikums

Es wurde untersucht, welcher Anteil der Patienten mit Erstverordnung eines biologischen DMARD im Jahr 2013 in den 730 Tagen vor dieser Verordnung ein konventionelles DMARD erhalten hatten. Bei den Patienten, die vor Verordnung des biologischen DMARD mindestens ein konventionelles DMARD erhielten, wurde berechnet, wie viele Tagesdosen in diesem Zeitraum verordnet wurden. Hierbei wurde nach den Wirkstoffen der gewählten konventionellen DMARD differenziert.

Die europäische und deutsche Leitlinie zum Management der rheumatoiden Arthritis empfehlen, dass die Therapie der rheumatoiden Arthritis mit einem konventionellen DMARD begonnen werden sollte, wobei MTX das DMARD der ersten Wahl ist (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014).

Betrachtet man BARMER GEK-Versicherte, die eine rheumatoide Arthritis haben und denen erstmals ein biologisches DMARD verordnet wird, so zeigt sich, dass 87 Prozent dieser Patienten den Leitlinien entsprechend zuvor eine Therapie mit einem konventionellen DMARD erhalten hatten. Anhand der verordneten DDD lässt sich erkennen, dass diese Therapie im Durchschnitt ausreichend lange erfolgte, um die Wirkung des konventionellen DMARD beurteilen zu können. Die Therapie mit einem konventionellen DMARD wurde im Mittel über mehr als einem Jahr (Annahme: eine DDD pro Tag) vor der Initiierung einer Biologika-Therapie durchgeführt. Etwa jeder zehnte Patient (13 Prozent) wurde abweichend von den Empfehlungen der Leitlinien ohne vorherige Therapie mit einem konventionellen DMARD direkt mit einem biologischen DMARD behandelt.

**Tabelle 42: Häufigkeit der Verordnung konventioneller DMARD 730 Tage vor der Erstverordnung eines biologischen DMARD**

Patienten mit Erstverordnung eines biologischen DMARD	Patienten mit konventionellem DMARD vor biologischem DMARD	Anteil Patienten mit konventionellem DMARD vor biologischem DMARD (Prozent)	Mittelwert der DDD des konventionellen DMARD
1.371	1.188	87	508

Die Analyse der verordneten konventionellen DMARD zeigt, dass leitlinienkonform Methotrexat am häufigsten verordnet wurde, gefolgt von Leflunomid und Sulfasalazin.

**Tabelle 43: Konventionelle DMARD nach Wirkstoffen 730 Tage vor der Erstverordnung eines biologischen DMARD im Jahr 2013**

Rang	konventionelles DMARD Wirkstoff	Patienten (Anzahl)	DDD kDMARD in 730 Tagen vor bDMARD (Ø)
1	Methotrexat	925	357,4
2	Leflunomid	621	263,3
3	Sulfasalazin	287	244,6
4	Hydroxychloroquin	137	129,9
5	Azathioprin	53	183
6	Ciclosporin	39	160,6
7	Chloroquin	22	92,3
8	Gold (Natriumaurothiomalat)	6	629,2

Anzahl Versicherter mit Erstverordnung eines bDMARD im Jahr 2013 und kDMARD in den 730 Tagen zuvor; n = 1.188

Entsprechend den Leitlinien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis soll bei ungenügender Wirkung oder Unverträglichkeit des initialen konventionellen DMARD eine alternative Behandlung mit konventionellen DMARD erfolgen (EULAR-Empfehlung #8) (Kruger et al. 2012; Smolen et al. 2014). Die Erweiterung der Therapie auf ein biologisches DMARD ist bei Patienten mit Risikofaktoren (hohe Krankheitsaktivität, Autoantikörpernachweis, frühzeitige Gelenkdestruktion) zu bevorzugen. Die Therapieentscheidung ist individuell.

Bei der Behandlung mit einem alternativen konventionellen DMARD-Regime kann entweder eine sequenzielle Monotherapie erfolgen, eine Kombinationstherapie konventioneller DMARD (de Jong et al. 2014; Klarenbeek et al. 2011). Daher wurde untersucht, welcher Anteil der Patienten mit inzidenter biologischer DMARD-Therapie zuvor mit mehr als einem konventionellen DMARD behandelt worden ist.

Die Analyse zeigt, dass jeder zweite Patient nach dem ersten konventionellen DMARD ein anderes oder eine Kombination von zwei konventionellen DMARD erhält. Die Hälfte der Patienten wird direkt auf ein biologisches DMARD umgestellt.

**Tabelle 44: Häufigkeit der Verordnung von mehr als einem konventionellen DMARD vor der Erstverordnung eines biologischen DMARD**

Patienten mit Erstverordnung eines biologischen DMARD	Patienten mit einem konventionellen DMARD vor biologischem DMARD	Patienten mit einem konventionellen DMARD vor biologischem DMARD (Prozent)	Patienten mit mehr als einem konventionellen DMARD 730 vor biologischem DMARD	Patienten mit mehr als einem konventionellen DMARD vor biologischem DMARD (Prozent)
1.371	1.188	87	702	51

### 2.3.4.9.5 Therapie der rheumatoiden Arthritis nach inzidenter Verordnung eines biologischen DMARD

Von Interesse ist nicht nur die einer Biologika-Verordnung vorausgehende Therapie, sondern auch der weitere Verlauf nach der erstmaligen Verordnung. Im Folgenden wurde deshalb untersucht, welche biologischen und konventionellen DMARD ab dem Tag der Erstverordnung des Biologikums und in den 730 darauffolgenden Tagen verordnet wurden. Dabei wurde unterschieden,

- ob das biologische DMARD einmalig oder mehrfach in Folge verordnet wurde,
- ob die begonnene Biologika-Therapie in Kombination mit konventionellen DMARD erfolgte,
- ob ausschließlich Biologika ohne Kombination mit klassischen DMARD verordnet wurden,
- ob bei einmaliger Verordnung eines biologischen DMARD anschließend konventionelle DMARD weiter verordnet wurden.

Folgende Ergebnisse wurden festgestellt:

- Bei 95 Prozent der Patienten erfolgte eine mehrfache Verordnung des bDMARD, bei fünf Prozent der Patienten erfolgte nur eine einmalige Verordnung (1:20).
- Bei Weiterverordnung des Biologikums erhielten zwei von drei Patienten eine Kombinationstherapie mit klassischen DMARD.

- Ein Drittel der Patienten erhielt eine Monotherapie mit biologischen DMARD.
- Bei nur einmaliger Verordnung des biologischen DMARD erhielten zwei Drittel ein klassisches DMARD; ein Drittel der Patienten erhielt anschließend keine erkrankungsmodifizierende Therapie.

**Tabelle 45: DMARD (bDMARD und kDMARD) im 730-Tage-Follow-up nach der Erstverordnung eines biologischen DMARD**

Therapie der rheumatoiden Arthritis nach inzidenter bDMARD-Verordnung	Anzahl Patienten	Anteil Patienten (Prozent)
Patienten mit Erstverordnung eines biologischen DMARD	1.371	100
Weiterverordnung bDMARD kombiniert mit kDMARD	850	62
Weiterverordnung bDMARD als Monotherapie	450	33
nur einmalige Verordnung eines bDMARD	66	5
kDMARD nach einmaliger bDMARD-Verordnung	46	3,4
keine Therapie nach einmaliger bDMARD-Verordnung	20	1,5

### 2.3.4.9.6 Persistenz der inzidenten Biologika-Therapie

Bei den 95 Prozent der BARMER GEK-Versicherten mit rheumatoider Arthritis und inzidenter Biologika-Therapie im Untersuchungszeitraum wurde untersucht, wie häufig

- die Therapie mit Biologika bis zum Ende der Nachbeobachtung durchgeführt wurde,
- der ersten Biologika-Verordnung zumindest eine weitere Verordnung folgte, die Therapie aber vor dem Ende des Follow-ups abgebrochen wurde.

Der Abbruch einer Therapie wurde nach folgenden Kriterien definiert: Wenn bei einer Dosierung von einer halben DDD (defined daily dose) ein mehr als 91-tägiger Zeitraum ohne Medikation auftrat, wurde von einem Therapieabbruch oder -ende ausgegangen. Es wurden (bezogen auf alle Patienten mit inzidenter bDMARD-Therapie) folgende Ergebnisse festgestellt:

- 59 Prozent der Patienten wurden durchgehend bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit mit biologischen DMARD behandelt.

- 36 Prozent der Patienten erhielten wiederholte Verordnungen des bDMARD, die Therapie wurde aber vor dem Ende der Nachbeobachtungszeit beendet.

**Tabelle 46: Dauer der Biologika-Therapie ab der Erstverordnung während des 730-tägigen Follow-up**

Dauer der Biologika-Therapie nach inzidenter bDMARD Verordnung	Anzahl Patienten	Anteil Patienten (Prozent)
Patienten mit Erstverordnung eines biologischen DMARD	1.371	100
Weiterverordnung eines bDMARD bis Ende der Nachbeobachtungsphase	805	59
Mehrfachverordnung eines bDMARD und Abbruch vor Ende der Nachbeobachtungsphase	500	36
nur einmalige Verordnung eines bDMARD	66	5

Analysiert man die Dauer der biologischen DMARD-Therapie bei den Patienten, die mehrfache bDMARD-Verordnungen erhielten, aber nicht bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase mit bDMARD behandelt wurden, zeigt sich, dass der Therapieabbruch im Mittel nach neun Monaten der Therapie erfolgte, allerdings weist die Behandlungsdauer eine große Schwankungsbreite auf.

**Tabelle 47: Patienten mit Abbruch der Biologika-Therapie (ohne Patienten mit Einmalverordnung): Dauer bis zum Therapieabbruch im Verlauf des 730-tägigen Follow-up**

Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
500	266,9	229	27	638

### 2.3.4.10 Von Herstellungsprozessänderungen biologischer DMARD betroffene Versicherte der BARMER GEK mit rheumatoider Arthritis

Konsequente Chargen biologischer Arzneimittel können nie identisch sein, sind aber immer sehr „ähnlich“. Gleiches gilt für Biologika vor und nach Änderungen im Herstellungsprozess. Man spricht hier von Mikroheterogenität. Die Überwachung biologisch hergestellter Arzneimittel durch die Zulassungsbehörden stellt sicher, dass diese Mikroheterogenität ein vorher definiertes Ausmaß nicht überschreitet. Für jede neue Version des Produkts muss gezeigt werden, dass sie sich in Wirksamkeit und Sicherheit

nicht relevant von der vorangegangenen Version unterscheidet (Weise et al. 2014). Dies gilt sowohl für Veränderungen des Herstellungsprozesses, von denen die meisten Biologika betroffen sind, als auch für die Zulassung von Biosimilars. Bei den für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis relevanten Biologika fanden im Verlauf der betrachteten Jahre 2013 bis 2015 mehrfach Änderungen in den Herstellungsprozessen statt. Die drei Präparate mit den meisten Veränderungen seit ihrer Zulassung (dazu auch der Autoren-Beitrag von Dingermann in diesem Report) wurden genauer untersucht. Die Herstellungsprozessänderungen wurden dabei den Berichten der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) entnommen:

	Wechsel im Herstellungsprozess am
Remicade®	25. September 2014
	16. Januar 2015
Humira®	21. Februar 2013
	27. Juni 2013
	19. September 2013
Enbrel®	28. Juli 2015
	5. März 2015
	16. Juli 2015
	5. November 2015

Es wurde analysiert, wie häufig Patienten mit inzidenten Verordnungen dieser Präparate im Verlauf der 730-Tage-Follow-up ein Präparat nach einer Herstellungsprozessänderung erhalten, also einem Wechsel auf ein ähnliches biologisches Arzneimittel gleichen Namens erleben. Nicht nur die erstverordneten, sondern jedes in diesem Zeitraum verordnete Arzneimittel wurde dabei berücksichtigt. Es zeigt sich, dass zwei von drei Patienten unter Adalimumab ein oder mehrere solcher Änderungen des Biologikums erfahren haben. Unter Infliximab ist jeder zweite Patient innerhalb der Beobachtungszeit von einer Änderung im Herstellungsprozess betroffen.

Nicht jede Veränderung im Produktionsprozess ist gleichermaßen relevant, dennoch kann festgestellt werden, dass der Wechsel auf mikroheterogene, das bedeutet ähnliche biologische Arzneimittel auch bei Beibehaltung der Therapie mit dem Präparat eines Herstellers keine Ausnahme, sondern gängige Praxis ist (Schneider 2013).

**Tabelle 48: Änderung des Herstellungsprozesses bei Patienten mit Biologika während der 730-Tage-Follow-up**

Anzahl der Wechsel	indizierte Biologicaempfinger innerhalb von 730 Tagen ab Inzidenz mit Verordnung von ...						Gesamt
	Enbrel (Etanercept) ATC L04AB01		Remikade (Infliximab) ATC L04AB02		Humira (Adalimumab) ATC L04AB04		
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Prozent
0	394	71,5	21	51,2	169	34,2	54
1	98	17,8	4	9,8	174	35,2	25
≥ 1	157	28,5	20	48,8	325	65,8	46
Gesamt	551	100	41	100	494	100	100

Der jeweilige Wirkstoff musste nicht bereits bei der Erstverordnung verordnet worden sein. Durch Therapiewechsel oder -abbruch konnte sich die Medikation nur über einen Teil des 730-Tage-Beobachtungszeitraums erstrecken.

## 2.3.5 Biosimilars

### 2.3.5.1 Biosimilars als generische Variante biologischer Arzneimittel nach Patentablauf

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines im europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittels) enthält. Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich etabliert werden. Hierzu gehören im Unterschied zur Zulassung generischer nicht-biologischer Arzneimittel auch immer klinische Studien in einer von der Zulassungsbehörde ausgesuchten besonders kritischen Indikation für dieses Arzneimittel. Ähnlichkeit, auch als Mikroheterogenität bezeichnet, ist eine normale Eigenschaft jedes biotechnologisch hergestellten Arzneimittels, nicht spezifisch für Biosimilars und auch kein Hinweis auf eine andere Wirksamkeit oder Verträglichkeit als das Referenzarzneimittel. Auch Originalpräparate biologischer Arzneimittel erfahren im Laufe der Zeit wiederholte Änderungen des Produktionsprozesses, und selbst von Charge zu Charge können sie nicht völlig identisch sein.

Aus wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht handelt es sich bei dem Wirkstoff des Biosimilars nur um eine andere Wirkstoffversion des Referenzprodukts. Ein Biosimilar nach dem europäischen Verständnis muss dem Referenzarzneimittel strukturell und funktionell so ähnlich sein, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit gibt (Autorenbeitrag Weise in diesem Report).

Biosimilars sind bereits seit zehn Jahren verfügbar und im Einsatz. Im April 2006 kam das erste Nachahmerprodukt für das Wachstumshormon Somatotropin als Biosimilar in Deutschland auf den Markt. Im August 2007 folgte biosimilares Erythropoetin alpha und im September 2008 biosimilares Filgrastim.

Mit Infliximab steht seit Juni 2015 auch ein TNF-Alpha-Inhibitor als Biosimilar für die Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Verfügung. Das in Deutschland aktuell zugelassene

Infliximab-Biosimilar wird als identisches Arzneimittel von zwei pharmazeutischen Unternehmen unter zwei verschiedenen Markennamen, Inflectra® (Firma Hospira) und Remsima® (Firma Mundipharma), vertrieben.

### 2.3.5.2 Einsparpotenzial durch Biosimilars

#### 2.3.5.2.1 Infliximab: Preisunterschied zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar zum Zeitpunkt der Markteinführung

Wie bei Generika sind der Entwicklungsaufwand und der Aufwand für durchzuführende klinische Studien bei Biosimilars deutlich geringer als für die Erstzulassung durch den Originalhersteller. Wie Generika bei synthetischen Arzneimitteln bieten auch Biosimilars bei gleicher Qualität und Sicherheit die Möglichkeit zu relevanten Einsparungen. Die nachfolgende Tabelle vergleicht die Preise des Infliximab-Referenzarzneimittels mit den Preisen der wirkstoffidentischen Infliximab-Biosimilars zum Zeitpunkt der Zulassung der Infliximab-Biosimilars.

Tabelle 49: Preisvergleich Infliximab-Biosimilars mit Referenzarzneimittel Remicade®

Infliximab L04AB02	Apothekenverkaufspreis (Euro)	Preis DDD (Euro)	Einsparung pro Packung (Euro)	Einsparung pro DDD in (Euro)	Einsparung (Prozent)
<b>Referenzarzneimittel</b>					
Remicade® 100 mg (PZN: 72181)	4.674,97	35,15	0	0	0
<b>Biosimilars</b>					
Remsima® 100 mg (PZN: 10826385)	3.752,81	28,22	922,16	6,93	20
Inflectra® 100 mg (PZN: 10826385)	3.506,19	26,36	1.168,78	8,79	25

Alle aufgeführten Arzneimittel enthalten jeweils 133 DDD.

Bei einem Einsparpotenzial von 20 bis 25 Prozent durch die Verwendung wirkungsgleicher und gleich gut verträglicher Biosimilars ist gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot in § 12 SGB V die Verordnung von Biosimilars als die Therapie der Wahl anzusehen, sofern dem nicht patientenspezifisch im Einzelfall hinreichende Gründe entgegenstehen.

### 2.3.5.2.2 Aktueller Preisvergleich in Deutschland verfügbarer Biosimilars mit ihren jeweiligen Referenzarzneimitteln (Stand: Mai 2016)

Die folgenden Tabellen vergleichen die aktuell in Deutschland verfügbaren Biosimilars und ihre packungsbezogenen Preise (Apothekenabgabepreise) sowie ihre Tagestherapiekosten nach DDD mit denen des Referenzarzneimittels. Hierbei wurde jeweils eine häufig verordnete Variante des jeweiligen Wirkstoffs exemplarisch ausgewählt.

Filgrastim ist ein Zytokin, das als Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor zur Verhinderung oder Verkürzung der Dauer schwerer Neutropenien nach Chemotherapie eingesetzt wird. Filgrastim gehört zur Klasse der Immunstimulanzien. Der Einsatz biosimilaren Filgrastims reduziert die Kosten im Vergleich zum Referenzarzneimittel um mehr als 30 Prozent.

**Tabelle 50: Preisvergleich von Filgrastim-Referenzarzneimittel und Biosimilar**

Filgrastim LO3AA02	Apothekenverkaufspreis (Euro)	Preis DDD (Euro)
<b>Referenzarzneimittel</b>		
Neupogen 48 Millionen E. Fertigspritze (PZN: 1975442), 7 DDD	1.403,09	200,44
<b>Biosimilars</b>		
Filgrastim Hexal 48 Millionen E. Fertigspritze (PZN: 7373566), 7 DDD beziehungsweise Ratiograstim 48 Millionen E. Fertigspritze (PZN: 6553036), 7 DDD	965,48	137,93
Ersparnis in Euro	437,61	62,52
Ersparnis (Prozent)	31,19	31,19

Erythropoetin ist ein aus 165 Aminosäuren bestehendes Hormon, das die Bildung der Erythrozyten aus Vorgängerezellen im Knochenmark anregt. Es gehört zur Gruppe der Zytokine.

Vergleicht man den Preis biosimilaren Erythropoetins mit dem Referenzarzneimittel stellt man fest, dass die Preise identisch sind. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei Erythropoetin die Verfügbarkeit biosimilarer Alternativen keinen Einfluss auf den Preis gehabt hat. Vom Zeitpunkt des Markteintritts biosimilaren Erythropoetins von Oktober 2007 bis zum Dezember 2011 wurde der Preis des Referenzarzneimittels um 60 Prozent in die Preisregion der Biosimilars gesenkt, die danach wiederum den Preis senkten. Die Konkurrenz durch preiswertere Biosimilars hat daher einen erheblichen Einfluss auf den Preis von Erythropoetin gehabt.

**Tabelle 51: Preisvergleich von Erythropoetin-Referenzarzneimittel und Biosimilar**

Erythropoetin B03XA01	Apothekenverkaufspreis (Euro)	Preis DDD (Euro)
<b>Referenzarzneimittel</b>		
Erypo FS 8.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 1421011), 48 DDD	394,27	8,21
<b>Biosimilar</b>		
Binocrit 8.000 I.E. Fertigspritze (PZN: 1972863), 48 DDD	394,26	8,21
Ersparnis in Euro	0,01	0,00
Ersparnis (Prozent)	0,00	0,00

Somatotropin ist ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Peptidhormon, welches aus 191 Aminosäuren besteht und das jugendliche Körperwachstum steuert sowie zahlreiche Stoffwechselprozesse beeinflusst. Das Biosimilar ist knapp 20 Prozent preiswerter als das Referenzarzneimittel.

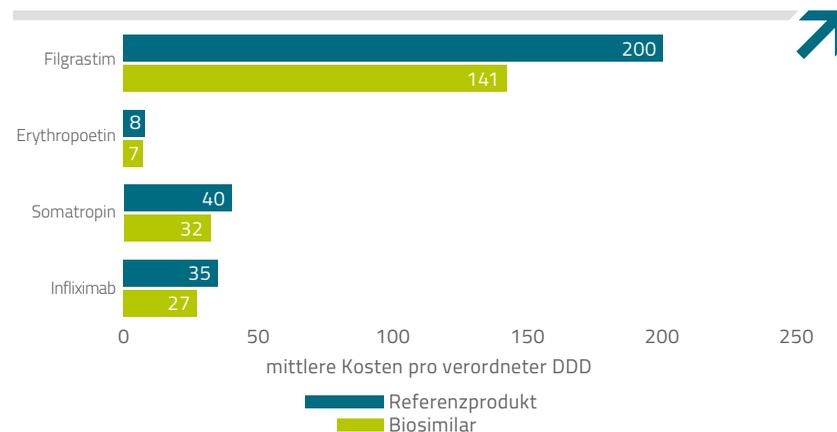
**Tabelle 52: Preisvergleich von Somatotropin-Referenzarzneimittel und Biosimilar**

Somatotropin H01AC01	Apothekenverkaufspreis (Euro)	Preis DDD (Euro)
<b>Referenzarzneimittel</b>		
Genotropin 5 mg/ml Fertipen (PZN: 7572308), 38 DDD	1.498,95	39,45
<b>Biosimilar</b>		
Omnitrope 5 mg/1,5 ml für Pen (PZN: 10073402), 38 DDD	1.208,52	31,80

Somatropin HO1AC01	Apothekenverkaufspreis (Euro)	Preis DDD (Euro)
Ersparnis in Euro	290,43	7,65
Ersparnis in Euro (Prozent)	19,38	19,39

Nimmt man den realisierten Verbrauch in Tagesdosen mit ihren Gesamtkosten, lassen sich daraus die mittleren Kosten pro verordneter Tagesdosis für die einzelnen Biosimilar und ihre Referenzprodukte – wie sie für die BARMER GEK-Versicherten angefallen sind – errechnen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Substanzen; große preisliche Unterschiede bei Filgrastim, geringere bei Erythropoetin, wie auch schon zuvor dargestellt.

**Abbildung 3: Vergleich von Biosimilars und ihren Referenzprodukten: mittlere Kosten pro verordneter DDD für Versicherte der BARMER GEK (2015)**



Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

### 2.3.5.2.3 Veränderungen des Preises des Referenzarzneimittels nach Verfügbarkeit eines Biosimilars

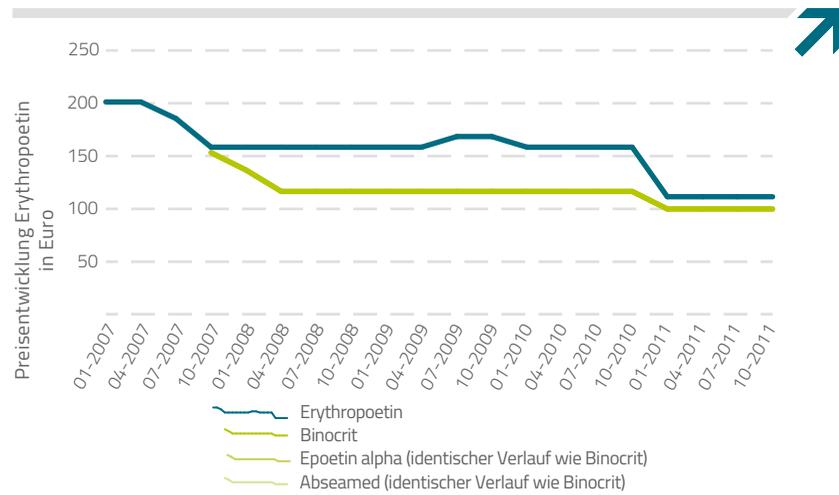
Die Verfügbarkeit eines Biosimilars führt zu einem Preiswettbewerb mit dem Referenzarzneimittel. Je höher die Akzeptanz des preiswerteren Biosimilars, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Anbieter des Referenzarzneimittels mit Preissenkungen reagiert. Am Beispiel des Erythropoetins lässt sich das illustrieren.

Die folgende Grafik (Abbildung 4) zeigt, wie der Anbieter des Referenzarzneimittels bereits vor Markteintritt des Biosimilars den Preis senkt. Auf den niedrigeren und kurz nach Markteintritt bereits weiter abgesenkten Preis des Biosimilars reagiert der Anbieter des Referenzarzneimittels mit einer weiteren Preissenkung. Dies wiederum führt zu einer kurzfristigen weiteren Preissenkung des Biosimilars. Dieser Preiswettbewerb führt zu erheblichen Kostensenkungen für Erythropoetin.

Vergleicht man den Preis des Referenzarzneimittels sechs Monate vor Einführung des Biosimilars mit dem Preis drei Monate nach Einführung, zeigt sich eine Preissenkung von 21 Prozent. Aber nicht nur der Preis des Referenzarzneimittels wird durch den Preiswettbewerb beeinflusst, auch der Preis des Biosimilars ändert sich. Vergleicht man den Preis des Biosimilars zum Zeitpunkt des Markteintritts mit dem Preis sechs Monate später, zeigt sich eine Preisreduktion von 22 Prozent.

Drei Jahre nach Einführung des Biosimilars senkt der Anbieter des Referenzarzneimittels den Preis dann um 29 Prozent auf den Preis der Biosimilars. Die Anbieter der Biosimilars reagieren prompt mit einer weiteren Preissenkung um 14 Prozent. Dreieinhalb Jahre nach Markteintritt hat sich der Preis des Referenzarzneimittels damit um 45 Prozent im Vergleich zum Preis sechs Monate vor Markteintritt der Biosimilars reduziert. Der Preis der Biosimilars liegt nach dieser Zeitspanne 33 Prozent unter dem Markteintrittspreis. Das Beispiel zeigt die preisreduzierende Wirkung des Wettbewerbs durch den Markteintritt von Biosimilars.

Abbildung 4: Preisentwicklung für Erythropoetin-Referenzarzneimittel und Biosimilars nach deren Markteintritt



Ausgewertet wurden jeweils die Preise von Packungen mit 2.000 Injektionseinheiten als Fertigspritzen

### 2.3.5.2.4 Realisierte Einsparungen durch den Einsatz von Biosimilars bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015

Im Jahr 2015 wurden – in unterschiedlichem Umfang – bereits Biosimilars eingesetzt. Dadurch ließen sich Kosten einsparen. Die bislang realisierten Einsparungen für die verschiedenen Wirkstoffe sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Die Berechnung der vorhandenen Einsparung ergibt sich durch Multiplikation der Anzahl der Tagesdosen für das Biosimilar mit der Differenz der Kosten je DDD zwischen Referenz und Biosimilar. Über alle vier Wirkstoffe betrachtet wurden durch die Biosimilarverordnung im Jahr 2015 rund fünf Millionen Euro eingespart. Bei Filgrastim wurden drei Viertel der DDD als Biosimilar verordnet, sodass bei einer Einsparung von 30 Prozent pro DDD eine Gesamteinsparung von mehr als zwei Millionen Euro resultierte.

Tabelle 53: Einsparungen durch den Einsatz von Filgrastim-Biosimilar bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015

Filgrastim	DDD gesamt	DDD (Prozent)	Kosten (Euro)	Anteil an Kosten (Euro)	Euro/ DDD	realisierte Einsparungen durch Wahl günstigster Therapie (Euro)
Originator	12.642	25,9	2.532.548	33,1	200,31	
Biosimilar	36.246	74,1	5.115.171	66,9	141,13	2.145.038
Einsparung durch Biosimilar pro DDD in Euro					59,18	
Einsparung durch Biosimilar in Prozent					30	

Bei Erythropoetin (ATC B03XA01) lag die Biosimilarquote mit 73 Prozent auf dem Niveau der Biosimilarquote von Filgrastim, die prozentuale Einsparung betrug aber nur elf Prozent, sodass die Gesamteinsparungen durch Erythropoetin-Biosimilar sich im Jahr 2015 auf 1,3 Millionen Euro belaufen.

Tabelle 54: Einsparungen durch den Einsatz von Erythropoetin-Biosimilar bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015

Erythropoetin	DDD gesamt	DDD (Prozent)	Kosten (Euro)	Anteil an Kosten (Euro)	Euro/ DDD	realisierte Einsparungen durch Wahl günstigster Therapie (Euro)
Originator	580.815	27,1	4.547.906	29,3	7,83	
Biosimilar	1.566.246	72,9		70,7	7	1.299.984
Einsparung durch Biosimilar pro DDD in Euro					0,83	
Einsparung durch Biosimilar in Prozent					11	

Somatropin unterscheidet sich von den anderen biotechnologischen Arzneimitteln, für die Biosimilars verfügbar sind, durch eine extrem niedrige Biosimilarquote. Bei einer Preisdifferenz von 22 Prozent und einer Biosimilarquote von 22 Prozent resultieren nur geringe Einsparungen in Höhe von 670.000 Euro.

**Tabelle 55: Einsparungen durch den Einsatz von Somatropin-Biosimilar bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015**

Somatropin	DDD gesamt	DDD (Prozent)	Kosten (Euro)	Anteil an Kosten (Euro)	Euro/ DDD	realisierte Einsparungen durch Wahl günstigster Therapie (Euro)
Originator	544.566	87,6	22.038.710	90	40,47	
Biosimilar	76.838	12,4	2.438.441	10	31,74	670.795
Einsparung durch Biosimilar pro DDD in Euro					8,73	
Einsparung durch Biosimilar in Prozent					22	

Infliximab ist von den vier biosimilar verfügbaren hier betrachteten biotechnologisch hergestellten Arzneimittelwirkstoffen das zuletzt verfügbar gewordene Biologikum. Für den TNF-Alpha-Inhibitor Infliximab sind neben dem Original Remicade die Biosimilars Remsima und Inflectra in Deutschland seit Frühjahr 2015 verfügbar. Remsima und Inflectra stammen aus derselben Produktionsstätte. Sie sind daher Bioidenticals und durch den Apotheker untereinander austauschbar. Sie sind für die gleichen Indikationen zugelassen wie das Referenzarzneimittel Remicade.

Da die Infliximab-Biosimilars erst während des betrachteten Jahres verfügbar wurden, unterschätzen die auf das ganze Jahr gerechneten Verordnungsanteile die Biosimilarquote geringfügig. Bei einem Verordnungsanteil von knapp zehn Prozent im Jahr 2015 und einem Preisvorteil von 20 Prozent resultierten Einsparungen in Höhe von 1,2 Millionen Euro.

**Tabelle 56: Einsparungen durch den Einsatz von Infliximab-Biosimilar bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015**

Infliximab	DDD gesamt	DDD (Prozent)	Kosten (Euro)	Anteil an Kosten (Euro)	Euro/ DDD	realisierte Einsparungen durch Wahl günstigster Therapie (Euro)
Originator	1.321.390	88,4	45.741.870	90,6	34,62	
Biosimilar	174.028	11,6	4.759.950	9,4	27,35	1.265.183
Einsparung durch Biosimilar pro DDD in Euro					7,27	
Einsparung durch Biosimilar in Prozent					21	

### 2.3.5.2.5 Nicht genutztes Einsparpotenzial durch Verordnung von Referenzarzneimitteln statt verfügbarer Biosimilars im Jahr 2015

Nachstehend werden die zusätzlichen und potenziellen Einsparmöglichkeiten unter der Annahme aufgezeigt, dass das Referenzprodukt vollständig durch das Biosimilar ersetzt werden würde. Die Substanzen unterscheiden sich im Einsparpotenzial erheblich, zum einen aufgrund der Unterschiede im Preis je DDD zwischen Referenzprodukt und Biosimilar, zum anderen jedoch auch durch die Anzahl an verordneten Tagesdosen insgesamt.

Die folgende Tabelle zeigt als Übersicht für die vier Wirkstoffe Filgrastim, Erythropoetin (ATC BO3XA01), Somatropin und Infliximab die Verordnungsmengen in Tagesdosen für das Referenzprodukt und die jeweiligen Biosimilars sowie die damit verbundenen Kosten. Die sechste Spalte weist die Differenz in den Kosten pro DDD zwischen Referenzprodukt und Biosimilar aus. Die weiteren Spalten zeigen, welche zusätzlichen Einsparmöglichkeiten bestehen, die über die mit der bisherigen Biosimilarquote bereits realisierten Einsparungen hinausgehen, wenn das Referenzprodukt in unterschiedlichem Umfang – zu 80, 90 oder 100 Prozent – durch das Biosimilar ersetzt wird. Über alle Wirkstoffe betrachtet liegt das bisher ungenutzte Potenzial zwischen 12,5 Millionen und 15,5 Millionen Euro im Jahr 2015.

**Tabelle 57: Potenzielle Einsparungsmöglichkeiten im Jahr 2015 bei Biosimilarverordnung**

Wirkstoff	DDD gesamt	Prozent Origi- nator	Prozent Bio- similar	Einspa- rung pro DDD (Prozent)	Einspa- rung pro DDD (Euro)	zusätzliche Einsparung bei		
						80	90	100
						Prozent	Prozent	Prozent
						Biosimilarverordnung (Euro)		
Filgrastim	48.888	25,9	74,1	29,5	59,18	598.745	673.589	748.432
Erythropoetin	2.147.061	27,1	72,9	10,6	0,83	385.763	433.984	482.204
Somatropin	621.404	87,6	12,4	21,6	8,73	3.803.358	4.278.778	4.754.198
Infliximab	1.495.419	88,4	11,6	21	7,27	7.681.474	8.641.658	9.601.843
<b>Gesamt</b>						<b>12.469.341</b>	<b>14.028.009</b>	<b>15.586.676</b>

### 2.3.5.2.6 Regionale Analysen zum Einsatz von Biosimilars bei BARMER GEK-Versicherten

Regionale Biosimilarquoten unterscheiden sich insofern von anderen regionalen Analysen, da es keine alters-, geschlechts- oder morbiditätsbedingten Verzerrungen gibt. Betrachtet werden allein Versicherte, deren Erkrankung so schwerwiegend ist, dass sich der behandelnde Arzt zum Einsatz eines Biologikums entschieden hat. Für diese Versicherten der BARMER GEK wird analysiert, ob sich die Präferenz für Biosimilar oder Referenzarzneimittel zwischen den 17 KV-Regionen unterscheidet. Hieraus lässt sich ermitteln, welches Einsparpotenzial genutzt wird beziehungsweise welche zusätzlichen Kosten durch die Verordnung des teureren Referenzarzneimittels entstehen. Der Blick auf die Veränderung der Biosimilarquoten von 2010 bis 2015 erlaubt es zudem abzuschätzen, in welchen KV-Regionen ein vermehrter Einsatz von Biosimilars angestrebt wird.

#### Regionale Verordnungsquoten biosimilarer Wirkstoffe im Jahr 2015

Betrachtet man die vier zuvor dargestellten Wirkstoffe gemeinsam, so wurde über alle KV-Regionen betrachtet eine Biosimilarquote von 43 Prozent erreicht. Zwischen den Regionen zeigt sich eine Streuung von 27 (Saarland) bis 54 Prozent (Bremen). Die große Streuung deutet darauf hin, dass es patientenunabhängig regionale Einflussgrößen auf die Biosimilarquoten gibt.

**Tabelle 58: Biosimilarquote nach KV-Regionen bei BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2015**

KV-Region	DDD	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Baden-Württemberg	351.026	29,5	16
Bayern	511.761	39,4	12
Berlin	187.074	48,3	6
Brandenburg	204.176	37,8	13
Bremen	14.215	54,2	1
Hamburg	104.567	50,5	4
Hessen	394.779	34,3	15
Mecklenburg-Vorpommern	111.560	45,5	9
Niedersachsen	368.579	46,1	8

KV-Region	DDD	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Nordrhein	584.570	53,2	2
Rheinland-Pfalz	227.874	40,8	11
Saarland	71.308	27,4	17
Sachsen	203.660	43,5	10
Sachsen-Anhalt	160.288	52,9	3
Schleswig-Holstein	252.306	37,8	14
Thüringen	135.098	47,6	7
Westfalen-Lippe	429.930	48,4	5
alle KV-Regionen	4.312.771	43,0	–

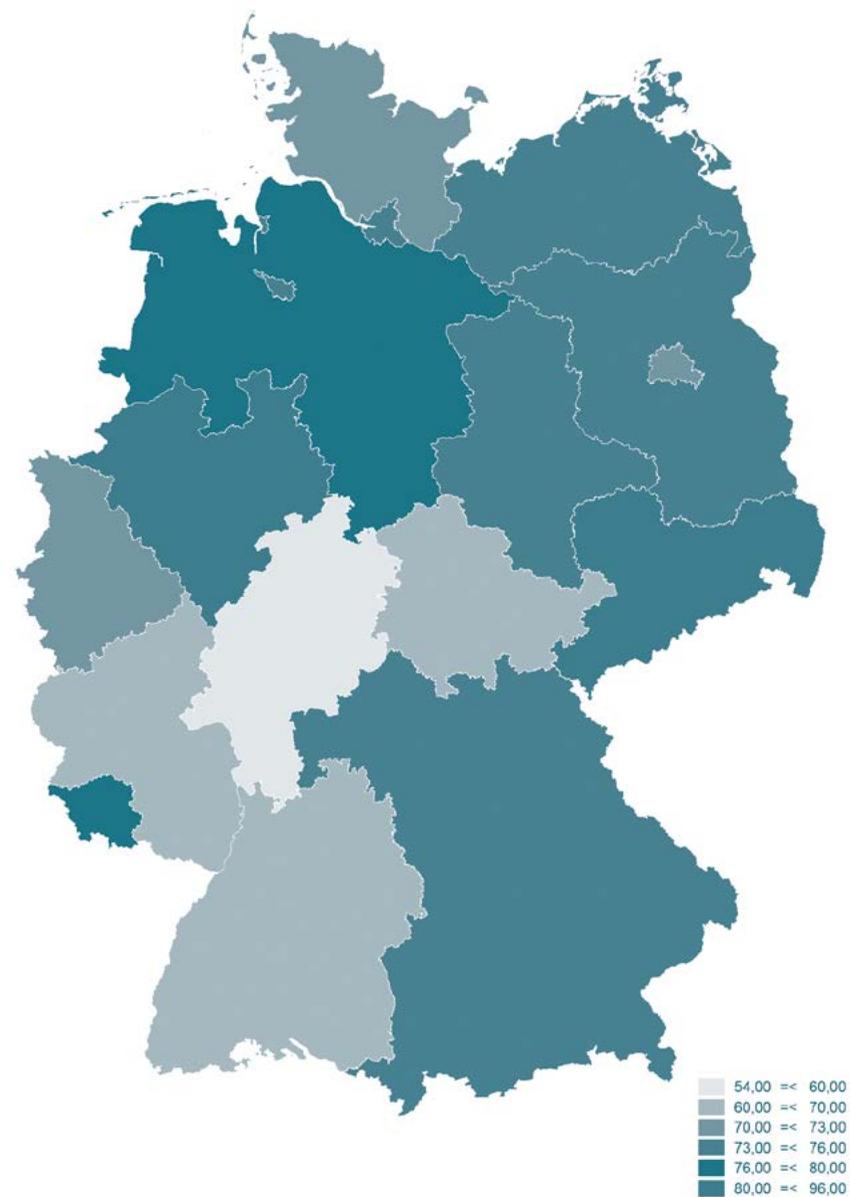
#### Regionale Unterschiede der Verordnungsquoten betrachteter biosimilarer Wirkstoffe

In Anbetracht der – wie oben dargestellt – großen Unterschiede der Biosimilarquoten der verschiedenen Wirkstoffe weisen die folgenden Tabellen die regionalen Verordnungsquoten für die einzelnen Wirkstoffe aus. Die Angaben beziehen sich auf alle mindestens einen Tag bei der BARMER GEK versicherten Personen im Jahr 2015. Für Filgrastim zeigt sich eine durchschnittliche Biosimilarquote von 74 Prozent und, wie für den Gesamtdurchschnitt aller biosimilaren Wirkstoffe, eine große Streuung bei der KV-Region Hessen mit 55 Prozent Biosimilarquote und der KV-Region Sachsen als Spitzenreiter mit 92 Prozent Biosimilarquote. Dies belegt die Tatsache, dass es offensichtlich möglich ist, praktisch alle Patienten mit einem Biosimilar zu behandeln.

Tabelle 59: Biosimilar-Anteil bei Filgrastim nach KV-Regionen im Jahr 2015

KV-Region	Filgrastim		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Baden-Württemberg	4.373	66,3	15
Bayern	5.884	73,1	10
Berlin	1.456	70,9	12
Brandenburg	1.417	74,3	8
Bremen	105	73,2	9
Hamburg	980	75,8	6
Hessen	4.783	54,5	17
Mecklenburg-Vorpommern	1.229	75,8	5
Niedersachsen	3.773	78	3
Nordrhein	5.929	72,9	11
Rheinland-Pfalz	1.722	69,7	14
Saarland	237	77,5	4
Sachsen	4.124	91,7	1
Sachsen-Anhalt	1.546	75,2	7
Schleswig-Holstein	2.408	70,4	13
Thüringen	1.514	65,9	16
Westfalen-Lippe	7.408	85,3	2
alle KV-Regionen	48.888	74,1	-

Abbildung 5: Biosimilar-Anteil bei Filgrastim nach KV-Regionen im Jahr 2015



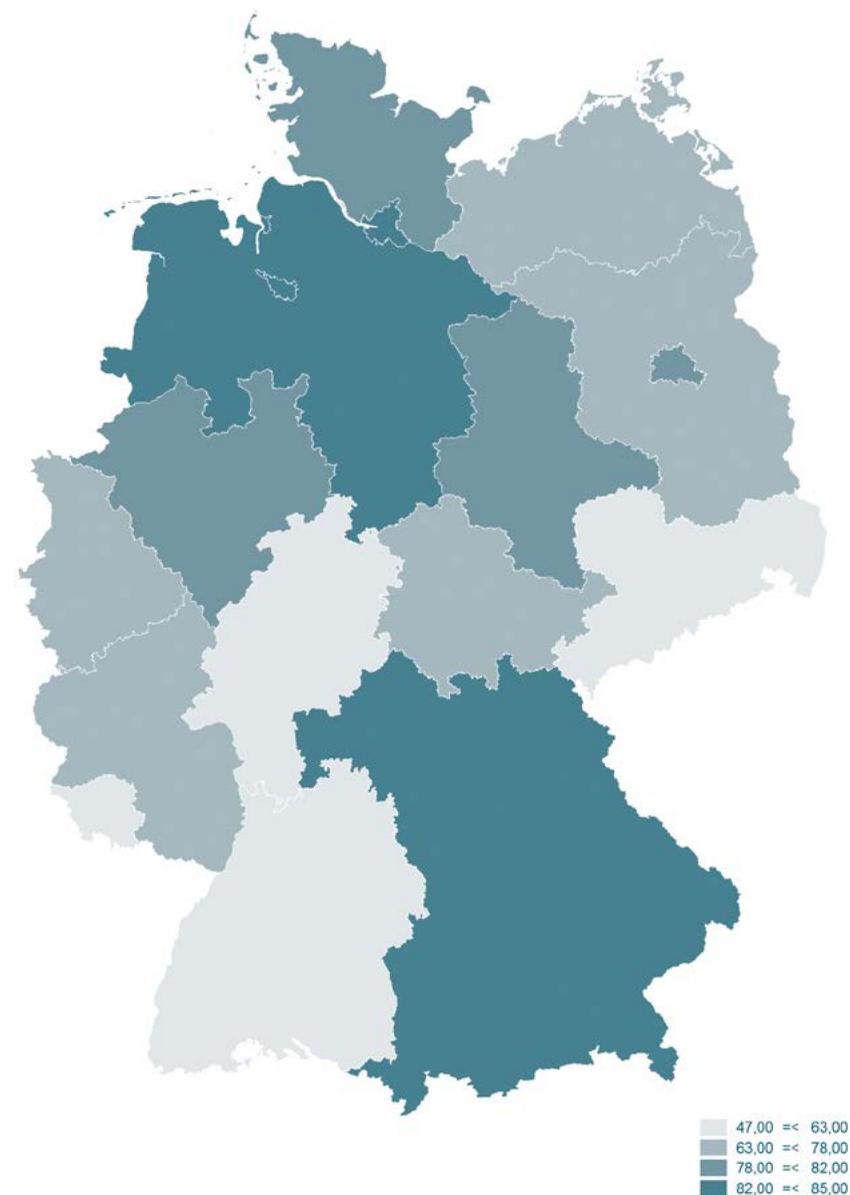
Quelle: Datenbezug Tabelle 59

Die Biosimilarquote für Erythropoetin (ATC BO3XA01) liegt im Durchschnitt bei 73 Prozent und schwankt zwischen 47 Prozent (Baden-Württemberg) und 84 Prozent (Bremen). Für Erythropoetin liegt eine detaillierte und international publizierte Analyse der Anwendung biosimilaren Erythropoetins in Bayern vor, die gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit wie beim Referenzarzneimittel bestätigt (Horbrand et al. 2013). Bayern liegt hier auch mit auf Rang 2 der biosimilaren Verordnung, während die KV-Region Bayern bei allen anderen Wirkstoffen eine unterdurchschnittliche Biosimilarquote aufweist.

Tabelle 60: Biosimilar-Anteil bei Erythropoetin nach KV-Regionen im Jahr 2015

KV-Region	Erythropoetin		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Baden-Württemberg	173.465	47,2	17
Bayern	196.541	83,7	2
Berlin	103.055	81,9	5
Brandenburg	98.124	65,8	12
Bremen	7.495	84,3	1
Hamburg	55.714	83,1	3
Hessen	161.855	61,6	15
Mecklenburg-Vorpommern	65.529	75	10
Niedersachsen	173.612	82	4
Nordrhein	365.271	77,9	9
Rheinland-Pfalz	119.124	68,9	11
Saarland	27.170	58,2	16
Sachsen	117.719	62,9	14
Sachsen-Anhalt	85.050	78,1	8
Schleswig-Holstein	102.013	81,7	6
Thüringen	88.326	64,1	13
Westfalen-Lippe	206.999	79,4	7
alle KV-Regionen	2.147.061	72,9	-

Abbildung 6: Biosimilar-Anteil bei Erythropoetin nach KV-Regionen im Jahr 2015



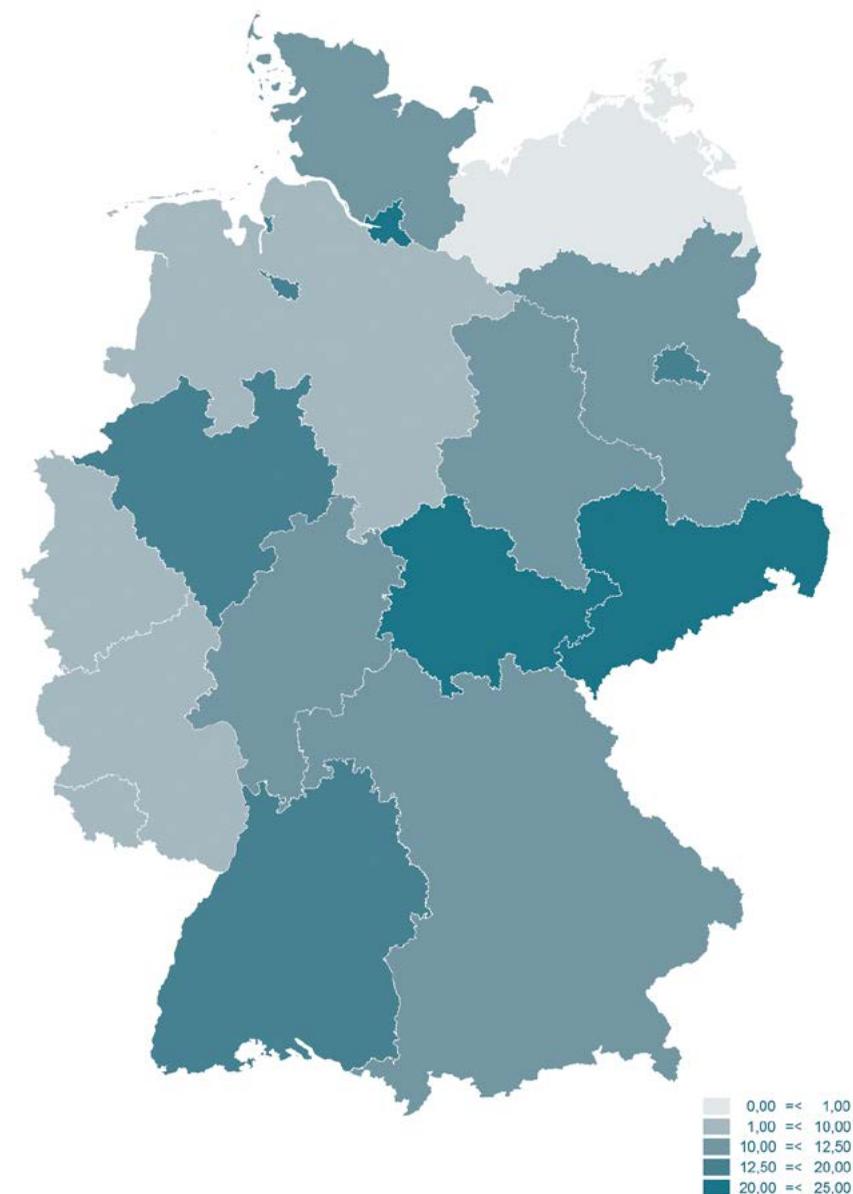
Quelle: Datenbezug Tabelle 60

Somatropin fällt insofern ins Auge, da es die niedrigste Biosimilarquote aller Wirkstoffe aufweist (durchschnittlich zwölf Prozent). Studien belegen eine gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit des Biosimilars (Borras Perez et al. 2015; Lopez-Siguero et al. 2011). Auch ist eine um 95 Prozent höhere Akzeptanz bei Patienten und Eltern zu finden, wenn der Arzt die Umstellung auf das Biosimilar adäquat erklärt (Flodmark et al. 2013); das findet aber offensichtlich nicht statt. In Mecklenburg-Vorpommern wird biosimilares Somatropin gar nicht eingesetzt, und selbst Thüringen als Spitzenreiter für diese Substanz erreicht nur eine 25-prozentige Biosimilarquote.

Tabelle 61: Biosimilar-Anteil bei Somatropin nach KV-Regionen im Jahr 2015

KV-Region	Somatropin		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Baden-Württemberg	68.926	13	7
Bayern	88.071	11	11
Berlin	14.376	19,6	4
Brandenburg	18.620	11,1	10
Bremen	4.934	14,4	5
Hamburg	9.054	20,7	3
Hessen	73.974	12,2	8
Mecklenburg-Vorpommern	9.229	0	17
Niedersachsen	60.928	8,9	16
Nordrhein	63.678	9,2	13
Rheinland-Pfalz	28.595	9,2	15
Saarland	15.425	9,2	14
Sachsen	34.711	23,7	2
Sachsen-Anhalt	23.247	11,3	9
Schleswig-Holstein	20.983	10	12
Thüringen	14.135	24,5	1
Westfalen-Lippe	72.518	13,7	6
alle KV-Regionen	621.404	12,4	-

Abbildung 7: Biosimilar-Anteil bei Somatropin nach KV-Regionen im Jahr 2015



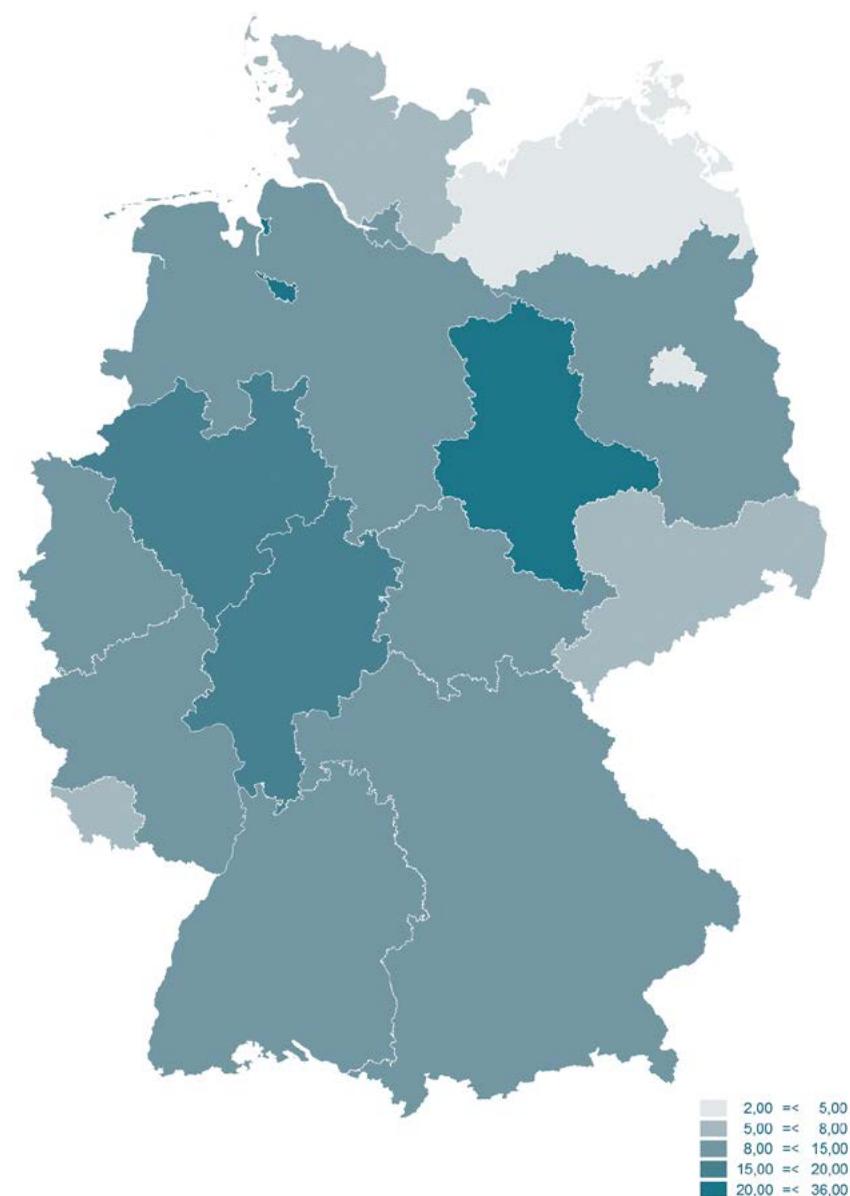
Quelle: Datenbezug Tabelle 61

In Anbetracht der Markteinführung während des Betrachtungsjahres ist Infliximab als Beispiel für die Geschwindigkeit der Annahme eines Biosimilars und nicht als Maß für die Akzeptanz des Biosimilars zu sehen. In Bremen (36 Prozent) und Sachsen-Anhalt (29 Prozent) wird praktisch jeder dritte Patient mit Infliximab-Biosimilar behandelt, in Mecklenburg-Vorpommern jeder 50. Patient (2 Prozent). Dies spricht dafür, dass die Information der Ärzte und die unabhängige Information über Biosimilars durch die KV ein wichtiger Faktor für die Akzeptanz und Nutzung von Biosimilars ist.

**Tabelle 62: Biosimilar-Anteil bei Infliximab nach KV-Regionen im Jahr 2015**

KV-Region	Infliximab		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Rangplatz
Baden-Württemberg	104.262	9,4	11
Bayern	221.266	10,4	8
Berlin	68.187	3,1	16
Brandenburg	86.016	11	6
Bremen	1.680	35,7	1
Hamburg	38.819	10	10
Hessen	154.167	15,7	4
Mecklenburg-Vorpommern	35.573	2	17
Niedersachsen	130.267	14,7	5
Nordrhein	149.692	10,7	7
Rheinland-Pfalz	78.433	8,9	12
Saarland	28.475	7,4	13
Sachsen	47.107	5,4	15
Sachsen-Anhalt	50.445	28,8	2
Schleswig-Holstein	126.903	6,4	14
Thüringen	31.122	10,2	9
Westfalen-Lippe	143.005	19,3	3
alle KV-Regionen	1.495.419	11,6	–

**Abbildung 8: Biosimilar-Anteil bei Infliximab nach KV-Regionen im Jahr 2015**



Quelle: Datenbezug Tabelle 62

Versucht man zu vergleichen, welche KV-Regionen Biosimilars besonders häufig und welche unterdurchschnittlich häufig einsetzen, so gibt es mehrere methodische Ansätze. Zunächst einmal kann man die durchschnittliche Biosimilarquote über die vier betrachteten Wirkstoffe für jede KV-Region bilden. Die durchschnittliche Biosimilarquote aller KV-Regionen beträgt 43 Prozent. Spitzenreiter ist Bremen mit 54 Prozent, auf dem letzten Rangplatz liegt das Saarland mit 27 Prozent. Auch hier findet sich wieder der Faktor 2 zwischen geringster und höchster Biosimilarquote. Der Nachteil dieser Art des Vergleiches ist, dass die unterschiedliche Bedeutung der Biosimilars nicht berücksichtigt wird, sodass es hierdurch zu Verzerrungen kommt.

**Tabelle 63: Anteil der Biosimilar-Verordnungen an allen Biological-Verordnungen (DDD) nach KV-Regionen im Jahr 2015 (alle Versicherten)**

KV-Region	Bio-similar	Rang-platz	Erythro-poetin	Filgra-stim	Soma-tropin	Infliximab
Baden-Württemberg	29,5	16	47,2	66,3	13	9,4
Bayern	39,4	12	83,7	73,1	11	10,4
Berlin	48,3	6	81,9	70,9	19,6	3,1
Brandenburg	37,8	14	65,8	74,3	11,1	11
Bremen	54,2	1	84,3	73,2	14,4	35,7
Hamburg	50,5	4	83,1	75,8	20,7	10
Hessen	34,3	15	61,6	54,5	12,2	15,7
Mecklenburg-Vorpommern	45,5	9	75	75,8	0	2
Niedersachsen	46,1	8	82	78	8,9	14,7
Nordrhein	53,2	2	77,9	72,9	9,2	10,7
Rheinland-Pfalz	40,8	11	68,9	69,7	9,2	8,9
Saarland	27,4	17	58,2	77,5	9,2	7,4
Sachsen	43,5	10	62,9	91,7	23,7	5,4
Sachsen-Anhalt	52,9	3	78,1	75,2	11,3	28,8
Schleswig-Holstein	37,8	13	81,7	70,4	10	6,4
Thüringen	47,6	7	64,1	65,9	24,5	10,2
Westfalen-Lippe	48,4	5	79,4	85,3	13,7	19,3
alle KV-Regionen	43		72,9	74,1	12,4	11,6

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

Nachfolgend wird daher ein Vergleich der KV-Regionen durchgeführt, der nicht die absoluten Biosimilarquoten, sondern die Rangposition der KV-Regionen für die jeweiligen Biosimilars berücksichtigt. Hierbei wird aus den Rangpositionen für jeden der vier betrachteten Wirkstoffe ein Gesamtrang bezüglich des Anteils der Biosimilar Verordnung für jede KV gebildet. Hierbei ergeben sich interessante Ergebnisse. Auf Rangplatz 1 mit der durchschnittlich höchsten Verordnungsquote für Biosimilars liegt die KV Bremen, die die höchste Biosimilarquote für zwei Wirkstoffe erreicht hat und bei allen vier Wirkstoffen gute Werte erreichte. Auf Rangplatz 2 folgt die KV Westfalen-Lippe, die für keinen der Wirkstoffe die höchste Biosimilarquote aufweist, aber bei allen vier Wirkstoffen sehr gut oder gut ist. Auf den Rängen 15 und 17 liegen die KV Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz, die jeweils bei einem Wirkstoff das Schlusslicht bilden. Auf dem letzten Rang liegt die KV Mecklenburg-Vorpommern, die bei allen Wirkstoffen im unteren Drittel rangiert.

Die zum Teil erheblichen Unterschiede der Biosimilarquoten für verschiedene Wirkstoffe innerhalb einer KV verdeutlicht das Beispiel Sachsen: Bei Filgrasrim und Somatotropin liegt die KV Sachsen mit den Rangplätzen 1 und 2 an der Spitze der Biosimilarquoten, bei Erythropoetin und Infliximab mit den Rangplätzen 14 und 15 jeweils im unteren Drittel.

Die Analysen können dieses Phänomen nicht aufklären. Da die betrachteten Arzneimittel von unterschiedlichen Facharztgruppen verordnet werden, kann man größere Unterschiede zwischen Facharztgruppen in einer Region als zwischen KV-Regionen attestieren. Inwieweit wirkstoffspezifische Steuerungsmechanismen der KVen, etwa durch Quotenregelung und strukturierte Rückmeldung an die verordnenden Ärzte hier einen Einfluss haben, ist ebenfalls den Daten nicht zu entnehmen. Es fällt allerdings auf, dass mit Westfalen-Lippe und Bremen zwei KVen die höchsten Biosimilarquoten aufweisen, die strukturiert und intensiv ihre Ärzte auch bezüglich der Arzneimitteltherapie mit biologischen und biosimilaren Arzneimitteln begleiten. Dies spricht für eine wichtige Funktion der KVen bei der Information und Unterstützung ihrer Ärzte bei der Arzneimitteltherapie mit biologischen und biosimilaren Wirkstoffen.

Tabelle 64: Übersicht der Rangplätze

KV-Region	Gesamt-Rangplatz	Rangplätze für einzelne Biosimilars			
		Erythro-poetin	Filgrastim	Somatropin	Infliximab
Bremen	1	1	9	5	1
Westfalen-Lippe	2	7	2	6	3
Hamburg	3	3	6	3	10
Sachsen-Anhalt	4	8	7	9	2
Niedersachsen	5	4	3	16	5
Bayern	6	2	10	11	8
Sachsen	7	14	1	2	15
Brandenburg	8	12	8	10	6
Berlin	9	5	12	4	16
Thüringen	10	13	16	1	9
Nordrhein	11	9	11	13	7
Hessen	12	15	17	8	4
Schleswig-Holstein	13	6	13	12	14
Saarland	14	16	4	14	13
Mecklenburg-Vorpommern	15	10	5	17	17
Baden-Württemberg	16	17	15	7	11
Rheinland-Pfalz	17	11	14	15	12

Betrachtet man die Biosimilarquoten der einzelnen KVen nach den verschiedenen Wirkstoffen, so zeigt sich, dass es für jeden der biosimilaren Wirkstoffe eine erhebliche Spannweite der Verordnungsanteile nach KV gibt. Auch ist festzustellen, dass zwei der betrachteten biosimilaren Wirkstoffe durchschnittlich höhere und zwei Wirkstoffe durchschnittlich niedrigere Verordnungsanteile aufweisen (Tabelle 65).

Tabelle 65: Spannweite der Biosimilarquoten insgesamt

Biosimilarquote nach KV	niedrigste Biosimilarquote	höchste Biosimilarquote
Erythro-poetin	47,2	84,3
Filgrastim	54,5	91,7
Mittelwert	50,9	88,0
Somatropin	0,0	24,5
Infliximab	2,0	35,7
Mittelwert	1,0	30,1

Für Erythro-poetin und Filgrastim liegen die Verordnungsanteile in den KVen mit der geringsten Quote bei 47 beziehungsweise 55 Prozent der Verordnungen und in den KVen mit der höchsten Quote bei 84 beziehungsweise 92 Prozent. Die Schwankung ist erheblich mit 5 von 10 bis zu 9 von 10 mit Biosimilars behandelten Patienten, dies aber auf hohem Niveau. Für Somatropin und Infliximab liegen die KVen mit der geringsten Verordnungsquote im Durchschnitt bei 0 beziehungsweise 2 Prozent, das bedeutet eine Biosimilarverordnung findet praktisch nicht statt. Die KVen mit den höchsten Quoten liegen hier im Durchschnitt bei 25 beziehungsweise 36 Prozent, also erheblich höher, aber deutlich niedriger als bei Erythro-poetin und Filgrastim in den KVen mit den niedrigsten Verordnungsquoten für diese Wirkstoffe.

### Betrachtung des regionalen Einsparpotenzials durch den vermehrten Einsatz biosimilarer Wirkstoffe

#### Annahme 1: Erreichen der besten aktuellen Quote

Die folgende Darstellung zur Ermittlung des Einsparpotenzials geht von der Annahme aus, alle KV-Regionen könnten die Quote umsetzen, die die KV-Region mit dem besten Wert erreicht hat. Nachfolgend wird die Differenz zur jeweils höchsten Biosimilarquote für alle KV-Regionen ausgewiesen.

**Tabelle 66: Differenz zur höchsten erreichten Biosimilarverordnungsquote nach KV-Regionen im Jahr 2015**

KV-Region	Ø der Unterschreitung d. höchsten erreichten Quote (Prozent)	Rangplatz	Abweichung von der höchsten für das Biosimilar in einer KV erreichten Quote in Prozent aller Verordnungen der biologischen Substanz			
			Erythropoetin (84,3 %)	Filgrastim (91,7 %)	Somatropin (24,5 %)	Infliximab (35,7 %)
			Baden-Württemberg	-32,3	17	-37,1
Bayern	-17,6	3	-0,6	-18,7	-25,4	-25,5
Berlin	-18,0	6	-2,4	-20,8	-16	-32,6
Brandenburg	-19,5	8	-18,4	-17,5	-18,3	-23,7
Bremen	-4,7	1	0	-18,6	0	0
Hamburg	-18,0	7	-1,2	-16	-29,2	-25,5
Hessen	-30,5	15	-22,7	-37,3	-42,2	-19,9
Mecklenburg-Vorpommern	-25,3	12	-9,3	-16	-42,2	-33,6
Niedersachsen	-17,8	5	-2,3	-13,8	-33,5	-21,4
Nordrhein	-22,6	10	-6,4	-18,9	-40	-24,9
Rheinland-Pfalz	-26,6	15	-15,4	-22,1	-42,2	-26,7
Saarland	-25,4	13	-26,1	-14,2	-33,4	-27,7
Sachsen	-21,5	9	-21,4	0	-33,9	-30,8
Sachsen-Anhalt	-17,6	4	-6,1	-16,6	-42,2	-5,4
Schleswig-Holstein	-23,7	11	-2,6	-21,3	-42,2	-28,8
Thüringen	-25,4	14	-20,1	-25,8	-30,9	-24,9
Westfalen-Lippe	-14,9	2	-4,9	-6,4	-32,2	-16,2
Mittelwert der prozentualen Abweichung von der höchsten Quote			-11,6	-18,2	-32,0	-23,2

Ausgehend von der für die jeweilige Substanz beobachteten höchsten Biosimilarquote und der aktuellen Biosimilarquote jeder KV wird das Einsparpotenzial für jede der Substanzen ausgewiesen. Für Erythropoetin liegt die beste Quote bei 84,3 Prozent. Diese Quote wurde in der KV Bremen erreicht. Dort besteht nach dieser Berechnung kein weiteres Einsparpotenzial, deshalb erscheint dort eine Angabe von 0 Euro. Für die anderen KV-Regionen wird das Einsparpotenzial in der nachfolgenden Tabelle angegeben. Das Gesamteinsparpotenzial liegt bei 200.000 Euro.

**Tabelle 67: Einsparpotenzial für Erythropoetin bezogen auf die beste erreichte Quote**

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (84,3 %)	Einsparpotenzial bezogen auf beste Quote (Euro)
Baden-Württemberg	-37,1	53.422
Bayern	-0,6	999
Berlin	-2,4	2.062
Brandenburg	-18,4	15.014
Bremen	0	0
Hamburg	-1,2	549
Hessen	-22,7	30.523
Mecklenburg-Vorpommern	-9,3	5.075
Niedersachsen	-2,3	3.320
Nordrhein	-6,4	19.408
Rheinland-Pfalz	-15,4	15.193
Saarland	-26,1	5.875
Sachsen	-21,4	20.903
Sachsen-Anhalt	-6,1	4.340
Schleswig-Holstein	-2,6	2.171
Thüringen	-20,1	14.766
Westfalen-Lippe	-4,9	8.377
Einsparpotenzial Erythropoetin gesamt		201.997

Analoge Berechnungen erfolgten für Filgrastim. Bei Filgrastim lag die Biosimilarquote mit 91,7 Prozent bereits sehr hoch. Dieser Wert wurde in der KV-Region Sachsen erreicht und wird hier zur Berechnung des Einsparpotenzials herangezogen. Insgesamt können 509.000 Euro zusätzlich eingespart werden, 105.000 Euro davon allein in der KV-Region Hessen.

**Tabelle 68: Einsparpotenzial für Filgrastim bezogen auf die beste erreichte Quote**

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (91,7 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Baden-Württemberg	-25,4	65.790
Bayern	-18,7	65.047
Berlin	-20,8	17.925
Brandenburg	-17,5	14.637

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (91,7 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Bremen	-18,6	1.159
Hamburg	-16	9.265
Hessen	-37,3	105.543
Mecklenburg-Vorpommern	-16	11.627
Niedersachsen	-13,8	30.781
Nordrhein	-18,9	66.238
Rheinland-Pfalz	-22,1	22.482
Saarland	-14,2	1.989
Sachsen	0	0
Sachsen-Anhalt	-16,6	15.180
Schleswig-Holstein	-21,3	30.361
Thüringen	-25,8	23.129
Westfalen-Lippe	-6,4	28.128
Einsparpotenzial Filgrastim gesamt		509.281

Bei Somatropin sind die Quoten deutlich niedriger. Die höchste Biosimilarquote lag im Jahr 2015 bei 24,5 Prozent (KV-Region Thüringen). Etwa 660.000 Euro können hier eingespart werden, insbesondere in Bayern (104.000 Euro).

**Tabelle 69: Einsparpotenzial für Somatropin bezogen auf die beste erreichte Quote**

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (24,5 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Baden-Württemberg	-11,5	69.060
Bayern	-13,5	103.873
Berlin	-4,9	6.209
Brandenburg	-13,4	21.840
Bremen	-10,1	4.339
Hamburg	-3,8	3.006
Hessen	-12,3	79.596
Mecklenburg-Vorpommern	-24,5	19.750
Niedersachsen	-15,6	82.977
Nordrhein	-15,3	84.866

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (24,5 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Rheinland-Pfalz	-15,3	38.275
Saarland	-15,3	20.569
Sachsen	-0,9	2.583
Sachsen-Anhalt	-13,2	26.763
Schleswig-Holstein	-14,5	26.634
Thüringen	0	0
Westfalen-Lippe	-10,8	68.627
Einsparpotenzial Somatropin gesamt		658.967

Für Infliximab standen erst im Laufe des Jahres 2015 Biosimilars zur Verfügung. Dennoch konnte hier in der KV-Region Bremen eine Quote von 35,7 Prozent erreicht werden, die zur Berechnung des Einsparpotenzials herangezogen wird. Das insgesamt ermittelte Einsparpotenzial beläuft sich auf 2,6 Millionen Euro. Bayern, Nordrhein und Hessen sind demzufolge die KV-Regionen mit dem höchsten ungenutzten Potenzial.

**Tabelle 70: Einsparpotenzial für Infliximab bezogen auf die beste erreichte Quote**

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (35,7 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Baden-Württemberg	-26,3	199.267
Bayern	-25,3	407.074
Berlin	-32,6	161.726
Brandenburg	-24,7	154.705
Bremen	0	0
Hamburg	-25,7	72.594
Hessen	-20	223.986
Mecklenburg-Vorpommern	-33,7	87.129
Niedersachsen	-21	199.264
Nordrhein	-25	271.842
Rheinland-Pfalz	-26,8	153.018
Saarland	-28,4	58.716
Sachsen	-30,3	103.698
Sachsen-Anhalt	-6,9	25.301

KV-Region	Prozentpunkte-Differenz zur besten Quote (35,7 %)	Einsparpotenzial bezogen auf die beste Quote (Euro)
Schleswig-Holstein	-29,3	270.451
Thüringen	-25,6	57.811
Westfalen-Lippe	-16,4	170.981
Einsparpotenzial Infliximab gesamt		2.617.563

### Annahme 2: vollständiger Ersatz des Originators durch Biosimilars

Die folgenden Tabellen zeigen das Einsparpotenzial unter der Annahme, dass das Referenzprodukt zu 100 Prozent durch ein Biosimilar ersetzt wird. Tabelle 71 zeigt zunächst die Differenz zwischen der bisher erreichten Quote und einem vollständigen Ersatz. Die weiteren Tabellen zeigen das Einsparpotenzial.

Tabelle 71: Differenz zur 100-Prozent-Biosimilarverordnungquote nach KV-Regionen im Jahr 2015

KV-Region	Differenz zu 100-prozentiger Verordnung von Biosimilars (Prozent)	Differenz zu 100-prozentiger Verordnung von Biosimilars in Prozent aller Verordnungen nach biosimilarem Wirkstoff			
		Erythro-poetin	Filgrastim	Soma-tropin	Infliximab
Baden-Württemberg	-66,0	-52,4	-33,9	-86,7	-90,8
Bayern	-56,0	-15,8	-30,2	-88,7	-89,1
Berlin	-57,1	-18,2	-31,8	-81,2	-97,3
Brandenburg	-60,8	-35,1	-28,7	-89,5	-89,7
Bremen	-48,5	-16,2	-29,6	-86,6	-61,5
Hamburg	-52,6	-18,0	-23,1	-78,7	-90,7
Hessen	-64,0	-38,1	-45,6	-87,7	-84,4
Mecklenburg-Vorpommern	-62,8	-24,6	-28,0	-100,0	-98,6
Niedersachsen	-54,3	-17,8	-22,5	-90,8	-86,1
Nordrhein	-57,8	-21,2	-29,6	-90,8	-89,6
Rheinland-Pfalz	-61,0	-31,1	-31,2	-90,9	-90,8
Saarland	-61,4	-41,9	-21,4	-90,2	-92,0
Sachsen	-55,4	-40,0	-11,0	-76,5	-94,2
Sachsen-Anhalt	-52,0	-19,0	-25,7	-88,3	-75,1

KV-Region	Differenz zu 100-prozentiger Verordnung von Biosimilars (Prozent)	Differenz zu 100-prozentiger Verordnung von Biosimilars in Prozent aller Verordnungen nach biosimilarem Wirkstoff			
		Erythro-poetin	Filgrastim	Soma-tropin	Infliximab
Schleswig-Holstein	-58,0	-18,6	-30,6	-89,3	-93,6
Thüringen	-58,7	-33,7	-33,9	-75,5	-91,8
Westfalen-Lippe	-50,8	-20,7	-16,1	-85,5	-81,0
Mittelwert der prozentualen Abweichung 100 Prozent Biosimilarverordnung		-28,9	-29,6	-92,3	-93,5

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

Baden-Württemberg, Hessen und Nordrhein sind diejenigen Regionen, die absolut betrachtet die größten Einsparungen bewirken könnten. Das Gesamtpotenzial erreicht fast 500.000 Euro.

Tabelle 72: Einsparpotenzial für Erythro-poetin nach KV-Regionen im Jahr 2015 (alle Versicherte)

KV-Region	Erythro-poetin		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Durchschnitt KV-Regionen	126.298	73	28.365
Baden-Württemberg	173.465	47	95.102
Bayern	196.541	84	22.417
Berlin	103.055	82	20.562
Brandenburg	98.124	66	26.852
Bremen	7.495	84	1.377
Hamburg	55.714	83	11.154
Hessen	161.855	62	56.424
Mecklenburg-Vorpommern	65.529	75	16.085
Niedersachsen	173.612	82	21.026
Nordrhein	365.271	78	41.998
Rheinland-Pfalz	119.124	69	24.394
Saarland	27.170	58	11.987
Sachsen	117.719	63	27.467
Sachsen-Anhalt	85.050	78	18.374

KV-Region	Erythropoetin		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Schleswig-Holstein	102.013	82	17.345
Thüringen	88.326	64	33.500
Westfalen-Lippe	206.999	79	36.142
alle KV-Regionen	2.147.061	Summe Einsparungen	482.204

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

Für Filgrastim sind Einsparungen in Höhe von 750.000 Euro möglich. Das größte Potenzial haben die KV-Regionen Hessen, Nordrhein, Bayern und Baden-Württemberg.

**Tabelle 73: Einsparpotenzial für Filgrastim nach KV-Regionen im Jahr 2015 (alle Versicherte)**

KV-Region	Filgrastim		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Durchschnitt KV-Regionen	2.876	74	44.025
Baden-Württemberg	4.373	66	86.854
Bayern	5.884	73	96.740
Berlin	1.456	71	25.292
Brandenburg	1.417	74	22.164
Bremen	105	73	1.546
Hamburg	980	76	14.801
Hessen	4.783	55	126.606
Mecklenburg-Vorpommern	1.229	76	17.501
Niedersachsen	3.773	78	51.477
Nordrhein	5.929	73	100.119
Rheinland-Pfalz	1.722	70	31.062
Saarland	237	78	3.153
Sachsen	4.124	92	17.822
Sachsen-Anhalt	1.546	75	18.569
Schleswig-Holstein	2.408	70	42.862
Thüringen	1.514	66	27.079

KV-Region	Filgrastim		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Westfalen-Lippe	7.408	85	64.784
alle KV-Regionen	48.888	Summe Einsparungen	748.432

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

Quantitativ besonders relevant ist das Einsparpotenzial bei Somatotropin, das 4,7 Millionen Euro beträgt. In fünf KV-Regionen können hier jeweils 500.000 Euro pro Jahr oder mehr eingespart werden.

**Tabelle 74: Einsparpotenzial für Somatotropin nach KV-Regionen im Jahr 2015 (alle Vers.)**

KV-Region	Somatotropin		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Durchschnitt KV-Regionen	36.553	13	274.866
Baden-Württemberg	68.926	13	529.560
Bayern	88.071	11	664.669
Berlin	14.376	20	101.325
Brandenburg	18.620	11	142.918
Bremen	4.934	14	37.992
Hamburg	9.054	21	67.329
Hessen	73.974	12	576.101
Mecklenburg-Vorpommern	9.229	0	81.469
Niedersachsen	60.928	9	490.208
Nordrhein	63.678	9	510.217
Rheinland-Pfalz	28.595	9	222.941
Saarland	15.425	9	126.088
Sachsen	34.711	24	229.569
Sachsen-Anhalt	23.247	11	169.595
Schleswig-Holstein	20.983	10	163.693
Thüringen	14.135	25	94.534
Westfalen-Lippe	72.518	14	545.990
alle KV-Regionen	621.404	Summe Einsparungen	4.754.198

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

Infliximab ist hier der Wirkstoff, bei dem der vollständige Ersatz des Referenzarzneimittels durch Biosimilars den größten ökonomischen Effekt hat: 9,6 Millionen Euro Einsparung sind zu erzielen, 1,5 Millionen Euro davon allein in Bayern. Relevant ist das Potenzial – abgesehen von Bremen – für alle KV-Regionen.

**Tabelle 75: Einsparpotenzial für Infliximab nach KV Regionen im Jahr 2015 (alle Versicherte)**

KV-Region	Infliximab		
	DDD gesamt	Biosimilarquote (Prozent)	Einsparpotenzial (Euro)
Durchschnitt KV-Regionen	87.966	12	564.814
Baden-Württemberg	104.262	9	733.104
Bayern	221.266	10	1.485.719
Berlin	68.187	3	504.522
Brandenburg	86.016	11	597.191
Bremen	1.680	36	8.353
Hamburg	38.819	10	266.192
Hessen	154.167	16	984.260
Mecklenburg-Vorpommern	35.573	2	267.583
Niedersachsen	130.267	15	804.457
Nordrhein	149.692	11	986.855
Rheinland-Pfalz	78.433	9	542.498
Saarland	28.475	7	200.328
Sachsen	47.107	5	342.994
Sachsen-Anhalt	50.445	29	280.145
Schleswig-Holstein	126.903	6	499.255
Thüringen	31.122	10	212.808
Westfalen-Lippe	143.005	19	885.581
alle KV-Regionen	1.495.419	Summe Einsparungen	9.601.843

Studienpopulation: mindestens an einem Tag im Jahr 2015 versichert

### 2.3.5.3 Zusammenfassende Betrachtung des Einsparpotenzials nach Regionen

Die nachstehende Tabelle zeigt zusammenfassend das Einsparpotenzial nach KV-Regionen berechnet nach den beiden oben genannten Methoden. Bezogen auf die jeweils erreichte beste Quote hätte sich allein für die vier Wirkstoffe im Jahr 2015 bei BARMER GEK-Versicherten ein Einsparpotenzial von knapp vier Millionen Euro ergeben. Bei einem 100-prozentigen Wechsel auf Biosimilars liegt das Einsparpotenzial bei rund 15,5 Millionen Euro. Die Spannweite zeigt, dass die Therapie ohne Qualitätsverlust noch deutlich ökonomischer durchgeführt werden kann.

**Tabelle 76: Übersicht über das Einsparpotenzial unter Heranziehung verschiedener Biosimilarquoten bei der BARMER GEK im Jahr 2015**

Einsparpotenzial nach KV-Region und biosimilarem Wirkstoff (Euro)	bei höchster bereits erreichter Biosimilar-Quote (Euro)				bei 100-Prozent Biosimilar-Verordnung			
	Erythro-poetin	Filgra-stim	Soma-tropin	Inflixi-mab	Erythro-poetin	Filgra-stim	Soma-tropin	Inflixi-mab
Baden-Württemberg	53.422	65.790	69.060	199.267	95.102	86.854	529.560	733.104
Bayern	999	65.047	103.873	407.074	22.417	96.740	664.669	1.485.719
Berlin	2.062	17.925	6.209	161.726	20.562	25.292	101.325	504.522
Brandenburg	15.014	14.637	21.840	154.705	26.852	22.164	142.918	597.191
Bremen	0	1.159	4.339	0	1.377	1.546	37.992	8.353
Hamburg	549	9.265	3.006	72.594	11.154	14.801	67.329	266.192
Hessen	30.523	105.543	79.596	223.986	56.424	126.606	576.101	984.260
Mecklenburg-Vorp.	5.075	11.627	19.750	87.129	16.085	17.501	81.469	267.583
Niedersachsen	3.320	30.781	82.977	199.264	21.026	51.477	490.208	804.457
Nordrhein	19.408	66.238	84.866	271.842	41.998	100.119	510.217	986.855
Rheinland-Pfalz	15.193	22.482	38.275	153.018	24.394	31.062	222.941	542.498
Saarland	5.875	1.989	20.569	58.716	11.987	3.153	126.088	200.328
Sachsen	20.903	0	2.583	103.698	27.467	17.822	229.569	342.994
Sachsen-Anhalt	4.340	15.180	26.763	25.301	18.374	18.569	169.595	280.145
Schleswig-Holstein	2.171	30.361	26.634	270.451	17.345	42.862	163.693	499.255
Thüringen	14.766	23.129	0	57.811	33.500	27.079	94.534	212.808
Westfalen-Lippe	8.377	28.128	68.627	170.981	36.142	64.784	545.990	885.581
Einsparung/ Wirkstoff	201.997	509.281	658.967	2.617.563	482.204	748.432	4.754.198	9.601.843
Einsparung gesamt	3.987.808				15.586.677			

Bei Infliximab deutet sich an, welche ökonomische Bedeutung der Einsatz von Biosimilars hat. In den nächsten Jahren werden weitere umsatzstarke Biologika patentfrei und – so ist zu erwarten – Biosimilars für diese Wirkstoffe verfügbar sein. Die folgenden Berechnungen gehen von dem aus Sicht des Gesundheitssystems gesehenen Best-Case-Szenario aus, dass zum Zeitpunkt des Patentablaufs eines Biologikums ein Biosimilar mit einem Preisvorteil von 25 Prozent verfügbar wäre. Die Berechnung bezieht sich dabei auf die Umsätze des Jahres 2015, eine Fortschreibung der bisherigen Dynamik in der Prävalenz biotechnologischer Präparate findet somit in dieser vereinfachten Darstellung nicht statt. Für die BARMER GEK ergäben sich dabei in den fünf Jahren von 2017 bis 2021 Einsparungen in Höhe von 0,5 Milliarden Euro, für die GKV insgesamt Einsparungen in Höhe von 4,26 Milliarden Euro (siehe Tabelle 77).

Natürlich ist das Best-Case-Szenario nicht realistisch, doch macht es zwei Dinge deutlich:

1. Es ist ökonomisch extrem bedeutsam, Biosimilars den Marktzugang und die Marktdurchdringung zu erleichtern.
2. Das Szenario zeigt die Dimension möglicher Mindereinnahmen der Anbieter der Referenzprodukte in diesem Zeitraum, die – aus ihrer Sicht verständlich – alles unternehmen werden, um biosimilaren Konkurrenten den Marktzugang und die Marktdurchdringung zu erschweren.

Tabelle 77: Ausblick auf zukünftige Einsparpotenziale bei 100 Prozent Biosimilar-Einsatz bis zum Jahr 2021

Biologikum	Patentablauf EU*	Einsparungen der BARMER GEK im Jahr					Ersparnis bei 25%-Kosten-vorteil und 100%-Umstellung 2017 bis 2021 (BARMER GEK)	durchschnittliche Ersparnis gesamt bei 25%-Kosten-vorteil und 100%-Umstellung 2017 bis 2021 (GKV)
		2017	2018	2019	2020	2021		
Adalimumab	April 2018	-	23.633.813	31.511.750	31.511.750	31.511.750	118.169.063	977.411.600
Etanercept	2015	19.218.750	19.218.750	19.218.750	19.218.750	19.218.750	96.093.750	794.820.099
Interferon beta-1a	2015**	18.939.500	18.939.500	18.939.500	18.939.500	18.939.500	94.697.500	783.271.299
Trastuzumab	2014**	17.176.500	17.176.500	17.176.500	17.176.500	17.176.500	85.882.500	710.359.801
Infliximab	2015***	12.693.250	12.693.250	12.693.250	12.693.250	12.693.250	63.466.250	524.948.304
Rituximab	2013****	11.457.750	11.457.750	11.457.750	11.457.750	11.457.750	57.288.750	473.852.357
<b>Einsparungen gesamt</b>		<b>79.485.750</b>	<b>103.119.563</b>	<b>110.997.500</b>	<b>110.997.500</b>	<b>110.997.500</b>	<b>515.597.813</b>	<b>4.264.663.462</b>

\* nach GABI online, \*\* noch kein Biosimilar im Markt, \*\*\* Biosimilar zum Patentablauf 2/2015 im Markt, \*\*\*\* Zulassungsantrag Celltrion liegt vor

### 2.3.5.4 Entwicklung des Biosimilar-Anteils von 2010 bis 2015

Wenn Veränderungen der Biosimilarquote über die Zeit nicht gleichermaßen in allen Regionen Deutschlands erfolgen, sondern ausgeprägte regionale Unterschiede auftreten, die nicht nach Landesteilen wie Ost/West oder Nord/Süd, sondern nach KV-Regionen erfolgen, spricht dies für einen erheblichen Steuerungseffekt der Kassenärztlichen Vereinigungen. Die folgenden Tabellen weisen die Entwicklung der Biosimilarquoten nach KV-Regionen von 2010 bis 2015 aus. Hierbei ist zu beachten, dass sich bei geringen Quoten im Jahr 2010 prozentual hohe Veränderungsraten ergeben können und dass KVen mit bereits im Jahr 2010 bestehenden hohen Biosimilarquoten natürlich kein großes Optimierungspotenzial mehr haben.

Die Analyse ist dennoch interessant, weil sie zeigt, dass in der KV-Region Saarland von 2010 bis 2015 für Erythropoetin und Filgrastim die höchsten Steigerungsraten der Biosimilarquote aller KVen erreicht wurden. Die Steigerung von 6 auf 58 Prozent beziehungsweise von 12 auf 77 Prozent belegt eindeutig, dass die Biosimilarquote nicht so sehr von patientenindividuellen Faktoren, sondern mehr von externen Faktoren, wie etwa einer Verbrauchssteuerung durch die KV abhängt.

Tabelle 78: Erythropoetin: Entwicklung des Biosimilar-Anteils nach KV-Regionen (alle Versicherte)

KV-Region	Rangplatz	Erythropoetin Biosimilarquote		Änderung im Biosimilaranteil 2010 bis 2015	
		2010 (Prozent)	2015 (Prozent)	absolut (Prozent)	relativ (Prozent)
Saarland	1	6	58,2	52,3	875,7
Mecklenburg-Vorpommern	2	40,3	75	34,7	86
Schleswig-Holstein	3	48,2	81,7	33,5	69,5
Hamburg	4	50	83,1	33,1	66,2
Sachsen-Anhalt	5	46,9	78,1	31,2	66,6
Berlin	6	55,1	81,9	26,8	48,5
Brandenburg	7	42,2	65,8	23,7	56,1
Hessen	8	41	61,6	20,5	50,1
Westfalen-Lippe	9	61,3	79,4	18,1	29,5
Nordrhein	10	59,8	77,9	18,1	30,2
Niedersachsen	11	65,5	82	16,5	25,1
Bayern	12	67,6	83,7	16,1	23,8
Rheinland-Pfalz	13	54,1	68,9	14,8	27,3
Sachsen	14	51,2	62,9	11,7	22,8
Baden-Württemberg	15	37,3	47,2	9,9	26,5
Bremen	16	78	84,3	6,3	8
Thüringen	17	58,6	64,1	5,5	9,4
alle KV-Regionen		53,4	72,9	19,6	36,7

**Tabelle 79: Filgrastim: Entwicklung des Biosimilar-Anteils nach KV-Regionen (alle Versicherte)**

KV-Region	Rangplatz	Filgrastim Biosimilarquote		Änderung im Biosimilaranteil 2010 bis 2015	
		2010 (Prozent)	2015 (Prozent)	absolut (Prozent)	relativ (Prozent)
Saarland	1	12,2	77,5	65,4	537,6
Brandenburg	2	17,6	74,3	56,7	322,4
Sachsen	3	53,5	91,7	38,3	71,6
Niedersachsen	4	41,2	78	36,8	89,4
Bayern	5	38,5	73,1	34,5	89,7
Schleswig-Holstein	6	39	70,4	31,5	80,7
Mecklenburg-Vorpommern	7	44,7	75,8	31	69,3
Sachsen-Anhalt	8	44,4	75,2	30,8	69,3
Bremen	9	42,9	73,2	30,3	70,7
Westfalen-Lippe	10	55,2	85,3	30,2	54,7
Berlin	11	41,6	70,9	29,3	70,5
Baden-Württemberg	12	37,5	66,3	28,9	77,1
Rheinland-Pfalz	13	45,2	69,7	24,5	54,2
Hamburg	14	52,5	75,8	23,3	44,3
Nordrhein	15	52,3	72,9	20,5	39,2
Hessen	16	44,8	54,5	9,7	21,6
Thüringen	17	63,6	65,9	2,3	3,6
alle KV-Regionen		45,2	74,1	28,9	63,9

Dass diese Veränderungen aber eines externen und gezielten Impulses bedürfen, zeigt ebenfalls wieder der Blick auf das Saarland. Während es dort bei Erythropoetin und Filgrastim zu rasanten Steigerungen der Biosimilarquote von 2010 bis 2015 kam, verschlechterte sich die Biosimilarquote im gleichen Zeitraum für Somatotropin von 13,4 auf 9,2 Prozent. Somatotropin ist das einzige Biologikum, das im Jahr 2015 in einer KV-Region eine schlechtere Biosimilarquote aufweist als noch im Jahr 2010. Neben der KV Saarland sind Rheinland-Pfalz und Schleswig Holstein im Jahr 2015 schlechter als im Jahr 2010. Mecklenburg-Vorpommern hält sich stabil bei einem 0-Prozent-Biosimilaranteil. Dass es auch bei Somatotropin anders gehen kann, zeigt die KV-Region Bremen, die sich von 0 auf 14 Prozent gesteigert hat.

Hinweise auf Einflussfaktoren, die der Umstellung auf biosimilares Somatotropin entgegenstehen, können diese Analysen nicht liefern. Klinische Studien belegen die Gleichwertigkeit biosimilaren Somatotropins (Borras Perez et al. 2015; Lopez-Siguero et al. 2001). Dass Patienten respektive deren Eltern mit dem Wechsel auf das Biosimilar zu über 95 Prozent einverstanden sind, wenn der Wechsel adäquat erklärt wird, konnte in einer Studie gezeigt werden (Flodmark et al. 2013). Vielleicht ist es Unsicherheit der Ärzte, die über interessengeleitete Information zu Biosimilars geschürt wird. Die Übersichtsarbeit von Fryklund et al. (2014), welche der Überzeugung der Erstautorin Ausdruck verleiht, dass die Datenlage zu biosimilarem Somatotropin unzureichend ist, kann zunächst verunsichern (Fryklund et al. 2014). Irritierend ist aber vor allem die Tatsache, dass nicht erkennbar wird, dass die Erstautorin mehr als 30 Jahre in der Entwicklungsabteilung des Herstellers des Referenzarzneimittels gearbeitet hat.

**Tabelle 80: Somatotropin: Entwicklung des Biosimilar-Anteils nach KV-Regionen (alle Versicherte)**

KV-Region	Rangplatz	Somatotropin Biosimilarquote		Änderung im Biosimilaranteil 2010 bis 2015	
		2010 (Prozent)	2015 (Prozent)	absolut (Prozent)	relativ (Prozent)
Bremen	1	0	14,4	14,4	
Berlin	2	6,3	19,6	13,3	210,2
Hessen	3	0,5	12,2	11,7	2.490,3
Sachsen	4	12,1	23,7	11,6	96
Westfalen-Lippe	5	3,6	13,7	10,1	281,3
Hamburg	6	11,1	20,7	9,6	86,7
Thüringen	7	15,2	24,5	9,3	61,6
Bayern	8	2,3	11	8,7	377,1
Sachsen-Anhalt	9	3,4	11,3	7,9	234,1
Baden-Württemberg	10	6,3	13	6,7	106,6
Nordrhein	11	2,8	9,2	6,4	229,7
Brandenburg	12	5,8	11,1	5,2	89,8
Niedersachsen	13	4	8,9	4,9	123,1
Mecklenburg-Vorpommern	14	0	0	0	
Schleswig-Holstein	15	11,6	10	-1,6	-14,1

KV-Region	Rangplatz	Somatropin Biosimilarquote		Änderung im Biosimilaranteil 2010 bis 2015	
		2010 (Prozent)	2015 (Prozent)	absolut (Prozent)	relativ (Prozent)
		Saarland	16	13,4	9,2
Rheinland-Pfalz	17	24	9,2	-14,8	-61,7
alle KV-Regionen		5,7	12,4	6,6	115,7

Die folgende Tabelle stellt die Rangfolge der KVen nach Verbesserung der Biosimilarquote für die einzelnen biosimilaren Arzneimittelwirkstoffe von 2010 bis 2015 dar und ermittelt daraus einen Gesamtrangplatz. Auf Rangplatz 1 steht das Saarland, das für Erythropoetin und Filgrastim die größte Verbesserung der Biosimilarquote aller KVen erreicht hat – allerdings gestartet von einem der schlechtesten Rangplätze der Biosimilarquoten im Jahr 2010.

Interessant ist, und das zeigt sich für die KV-Regionen Saarland, Bremen, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern, dass weit überdurchschnittliche Verbesserung für ein oder zwei biosimilare Wirkstoffe mit weit unterdurchschnittlicher Performance bei einem anderen Wirkstoff einhergehen kann.

**Tabelle 81: Rangplatz für die Veränderungsrate von 2010 bis 2015**

KV-Region	Gesamt-Rangplatz	Rangplatz für einzelne Biosimilars		
		Erythropoetin	Filgrastim	Somatropin
Saarland	1	1	1	16
Berlin	2	6	11	2
Brandenburg	3	7	2	12
Sachsen	3	14	3	4
Sachsen-Anhalt	5	5	8	9
Mecklenburg-Vorpommern	6	2	7	14
Hamburg	7	4	14	6
Schleswig-Holstein	7	3	6	15
Westfalen-Lippe	7	9	10	5
Bayern	10	12	5	8

KV-Region	Gesamt-Rangplatz	Rangplatz für einzelne Biosimilars		
		Erythropoetin	Filgrastim	Somatropin
Bremen	11	16	9	1
Hessen	12	8	16	3
Niedersachsen	13	11	4	13
Nordrhein	14	10	15	11
Baden-Württemberg	15	15	12	10
Thüringen	16	17	17	7
Rheinland-Pfalz	17	13	13	17

## Literatur

- Abdel-Nasser, A. M., Rasker, J. J., Valkenburg, H. A.: Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 27 (2). S.123-140.
- Albrecht, K., Kruger, K., Wollenhaupt, J., Alten, R., Backhaus, M., Baerwald, C. et al.: German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int.* 2014 34 (1). S. 1-9.
- Borras Perez, V., Lopez-Siguero, J. P., Martinez, G., Corripio, R., Fernandez, J. M., Labarta, J. I. et al.: A follow-up study to monitor adult height among Spanish children with growth hormone deficiency who received biosimilar human recombinant growth hormone (Omnitrope®) during a phase III clinical trial. *Adv Ther.* 2015 32 (2). S. 148–156.
- Burmester, G. R., Kivitz, A. J., Kupper, H., Arulmani, U., Florentinus, S., Goss, S. L. et al.: Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 74 (6). S. 1037-1044.
- Choi, H. K., Hernan, M. A., Seeger, J. D., Robins, J. M., Wolfe, F.: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet.* 2002 359 (9313). S. 1173-1177.
- de Jong, P. H., Hazes, J. M., Han, H. K., Huisman, M., van Zeben, D., van der Lubbe, P. A. et al.: Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 73 (7). S. 1331-1339.

- Flodmark, C. E., Lilja, K., Woehling, H., Jarvholm, K.: Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther.* 2013 3. S. 35–43.
- Fryklund, L., Ritzen, M., Bertilsson, G., Arnlind, M. H.: Is the decision on the use of biosimilar growth hormone based on high quality scientific evidence? – A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 70 (5). S. 509–517.
- Horbrand, F., Bramlage, P., Fischaleck, J., Hasford, J., Brunkhorst, R.: A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6.117 patients with renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 69 (4). S. 929–936.
- Hirshberg, B., Muszkat, M., Schlesinger, O., Rubinow, A.: Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2000 76 (902). S. 787-789.
- Jones, G., Halbert, J., Crotty, M., Shanahan, E. M., Batterham, M., Ahern, M.: The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003 42 (1). S. 6-13.
- Klarenbeek, N. B., Guler-Yuksel, M., van der Kooij, S. M., Han, K. H., Runday, H. K., Kerstens, P. J. et al.: The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011 70 (6). S. 1039-1046.
- Krasselt, M., Baerwald, C.: The current relevance and use of prednisone in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014a 10 (5). S. 557-571.
- Krasselt, M., Baerwald, C.: Pain treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014b 139 (49). S. 2526-2528.
- Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., Wolbink, G. J.: Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012 71 (11). S.1914-1915.
- Kruger, K., Wollenhaupt, J., Albrecht, K., Alten, R., Backhaus, M., Baerwald, C. et al.: German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. *Z Rheumatol.* 2012 71 (7). S. 592-603.

- Lopez-Siguero, J., Borrás Perez, M.V., Balsler, S., Khan-Boluki, J.: Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Adv Ther* 2011 28 (10). S. 879–893.
- Puolakka, K., Kautiainen, H., Pohjolainen, T., Virta, L.: No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium. *Ann Rheum Dis.* 2010 69 (11). S. 2057-2058.
- Radovits, B. J., Fransen, J., Al Shamma, S., Eijsbouts, A. M., van Riel, P. L., Laan, R. F.: Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 62 (3). S. 362-370.
- Schneider, C. K.: Biosimilars in rheumatology: The wind of change. *Ann Rheum Dis.* 2013 72 (3). S. 315-318.
- Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 73 (3). S. 492-509.
- Wasmus, A., Kindel, P., Mattussek, S., Raspe, H. H.: Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989 79. S. 33-44.
- Weise, M., Kurki, P., Wolff-Holz, E., Bielsky, M. C., Schneider, C. K.: Biosimilars: The science of extrapolation. *Blood.* 2014 124 (22). S. 3191-3196.
- Zink, A., Minden, K., List, S.: Entzündlich rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Berlin 2010.

**KAPITEL 3**

**AUTORENBEITRÄGE ZUM**

**THEMENSCHWERPUNKT**

**BIOSIMILARS**

Anja Strangfeld, Angela Zink

## **LANGZEITBEOBACHTUNG DER SICHERHEIT UND WIRKSAMKEIT NEUER THERAPIEN AM BEISPIEL DES DEUTSCHEN BIOLOGIKA- REGISTERS RABBIT**

### **RABBIT: Deutsches Register zur Beobachtung der Biologika-Therapie bei rheumatoider Arthritis**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Systemerkrankung, die unbehandelt einen progredienten, durch Schübe charakterisierten Verlauf nimmt. Um die Entzündungsaktivität zu stoppen und Folgeschäden zu vermeiden, sollte so früh wie möglich im Krankheitsverlauf eine systemische medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Gelingt es mit den Standardmedikamenten, den sogenannten csDMARDs (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs) wie etwa Methotrexat nicht, die Krankheitsaktivität zu senken, können biotechnologisch hergestellte Medikamente, die Biologika oder Biosimilars, eingesetzt werden.

Zum Zeitpunkt der Zulassung der ersten beiden Biologika für die Behandlung der RA im Jahr 2001 (Etanercept und Infliximab) lagen zwar überzeugende Daten zur Wirksamkeit und kurzfristigen Sicherheit dieser neuen Substanzen aus klinischen Studien vor, man hatte jedoch naturgemäß keine Erfahrungen mit der Langzeitanwendung in der täglichen Praxis. Besondere Bedenken bestanden hinsichtlich einer Erhöhung des Krebsrisikos oder des Risikos schwerwiegender Infektionen.

Daher wurde am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ) im Jahr 2001 das erste deutsche Biologika-Register eingerichtet (RABBIT – Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie). Seine Aufgabe ist es, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien zur Behandlung der RA zu beobachten. Das Register ist nicht nur im Hinblick auf die Beobachtung einer ganzen Klasse von Medikamenten

innovativ, sondern auch hinsichtlich der Finanzierung. Sämtliche Hersteller von Biologika oder Biosimilars, die für die Behandlung der RA in Deutschland zugelassen sind, beteiligen sich seit der Marktzulassung der jeweiligen Substanzen zu gleichen Teilen an den Kosten. Derzeit sind dies acht verschiedene Hersteller. Sie haben sich zu einer sehr langfristigen Förderung (länger als zehn Jahre) verpflichtet. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit in der Durchführung des Registers und der Publikation der Ergebnisse. Die Firmen erhalten halbjährliche Berichte über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die unter ihrer Substanz oder in der Kontrollgruppe aufgetreten sind, als Teil ihrer Berichterstattung für die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA).

In das Register können RA-Patienten eingeschlossen werden, die eine Therapie mit einem zugelassenen Biologikum oder Biosimilar oder als Kontrollgruppe eine Therapie mit einem csDMARD nach Versagen mindestens einer vorhergehenden csDMARD-Therapie beginnen. In festgelegten Abständen (zu Beginn der Therapie, nach drei und sechs Monaten und danach halbjährlich) werden mindestens fünf, möglichst zehn Jahre lang vom Arzt der klinische Status, Details zur Therapie und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Patienten berichten über ihre subjektive Krankheitslast, Arbeitsfähigkeit und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens. Inzwischen wurden über 14.500 Patienten aufgenommen, mehr als 300 Rheumatologen in ganz Deutschland tragen zum Register bei.

Die Registerdaten erlauben es, vielfältige Aspekte der Arzneimittelsicherheit zu untersuchen. Dies gilt vor allem für Patienten, die in klinischen Studien kaum oder nicht repräsentiert sind, wie Schwangere, Patienten mit schweren Komorbiditäten oder sehr alte Patienten.

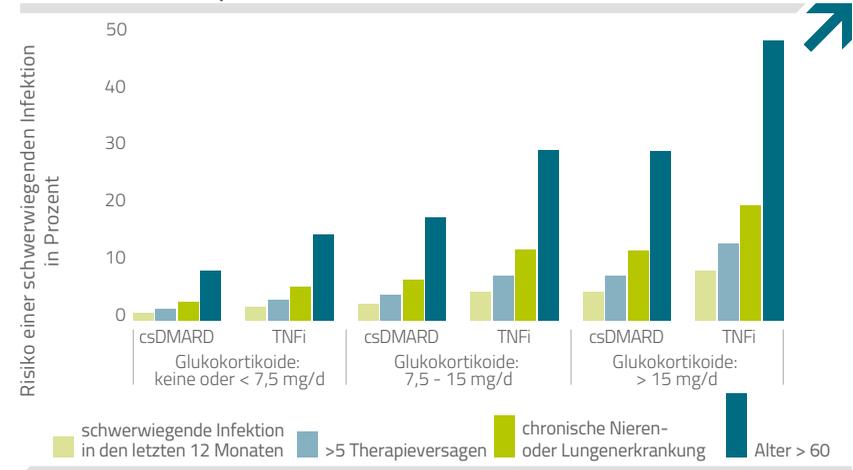
Zuden ursprünglichen Hauptfragestellungen – Infektions-, Malignom- und Mortalitätsrisiko – liegen heute sehr belastbare Daten vor. Weitere Fragestellungen beziehen sich auf spezifische Risikogruppen oder Risikokonstellationen, auch im Hinblick auf die Komedikation. Hier ist noch viel weitere Arbeit zu leisten. Nachfolgend werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst.

### Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Biologika-Therapie

Verschiedene Register haben übereinstimmend gezeigt, dass das Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Biologika gegenüber konventionellen Therapien erhöht ist (Listing et al. 2005; Dixon et al. 2007) und dass dies vor allem für die ersten drei bis sechs Monate einer Biologika-Therapie gilt (Asking et al. 2007; Strangfeld et al. 2011). Hier zeigt sich zum einen ein generelles methodisches Problem von Längsschnittstudien: Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Infektionen scheiden häufiger aus der mit Biologika therapierten Gruppe der Kohorte aus, sei es, weil sie nach einer Infektion zur konventionellen csDMARD-Therapie wechseln, sei es, weil sie aufgrund anderer Risikofaktoren die Therapie abbrechen oder weil sie versterben. Je länger die Beobachtung dauert, desto eher verbleiben Patienten mit geringerem Risiko in der Kohorte. Zum anderen verändert sich das Risiko jedes einzelnen Patienten im Zeitverlauf durch Veränderung der Krankheitsaktivität, der Dosis begleitend gegebener Glukokortikoide oder auch durch das Hinzutreten neuer Komorbiditäten. Unabhängig vom jeweiligen Beobachtungszeitpunkt zeigt RABBIT eine Risikoerhöhung für schwerwiegende Infektionen durch Biologika um etwa 80 Prozent (Strangfeld et al. 2011; Zink et al. 2014).

Dieses Risiko muss im Kontext konkurrierender Risiken gesehen werden: Eine hohe Krankheitsaktivität und eine hohe Dosis begleitend gegebener Glukokortikoide tragen zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei. Gelingt es durch eine wirksame Therapie, die Krankheitsaktivität zu senken, die Glukokortikoiddosis zu reduzieren und die körperliche Funktionsfähigkeit des Patienten zu verbessern, so ist dies insgesamt mit einer Verminderung des Infektionsrisikos verbunden (Strangfeld et al. 2011; Zink et al. 2014). Es ist also eine Bilanzierung des Risikos vorzunehmen. Abbildung 1 stellt den Zusammenhang dar zwischen einer Therapie mit csDMARDs oder Biologika, einer Begleittherapie mit unterschiedlichen Dosierungen von Glukokortikoiden und Risikofaktoren des Patienten (höheres Alter, Komorbidität, bisherige Therapieversuche, frühere Infektionen). Der RABBIT Risiko-Score für schwerwiegende Infektionen berechnet das Risiko, unter verschiedenen Therapien innerhalb der nächsten zwölf Monate eine schwerwiegende Infektion zu erleiden. Ein Online-Rechner für den Risikoscore ist unter [www.biologika-register.de](http://www.biologika-register.de) zugänglich (Abbildung 2).

Abbildung 1: Risiko einer schwerwiegenden Infektion innerhalb von zwölf Monaten nach Therapie und Risikofaktoren des Patienten



Quelle: Strangfeld et al. in: Ann Rheum Dis 2011 70 (11). S. 1914-1920

Abbildung 2: Der RABBIT-Risikoscore

### Risikoscore berechnen

60 Jahre oder älter?  ja  nein

Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0-100)  Score bekannt...

FFbH-Wert: 67

Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)  ja  nein

COPD oder andere chronische Lungenerkrankung:  ja  nein

Chronische Nierenerkrankung:  ja  nein

Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:  < 5  >= 5

**Behandlung:**

Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):  < 7,5mg  7,5 - 14mg  >= 15mg

TNF-Blocker  
 Abatacept  
 Rituximab  
 Tocilizumab  
 nur synthetische DMARDs

**Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 12 Monate an einer schwerwiegenden Infektion zu erkranken, beträgt 4.4 %.**

Quelle: [www.biologika-register.de/home/risikoscore-fuer-infektionen](http://www.biologika-register.de/home/risikoscore-fuer-infektionen)

Eine neue Erkenntnis ist, dass das Risiko, nach einer schwerwiegenden Infektion eine Sepsis zu erleiden oder an der Infektion zu versterben, deutlich verringert ist bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Infektion ein Biologikum erhalten haben, gegenüber Patienten, die nicht mit einem Biologikum behandelt worden sind (Richter et al. 2015). Tierexperimentelle Ergebnisse bestätigen, dass eine TNF-Blockade die Entwicklung einer Infektion zur Sepsis verhindern kann.

### Krebsrisiko unter Biologika-Therapie

Für neu auftretende Krebserkrankungen haben weder RABBIT noch andere europäische Register eine generelle Risikoerhöhung durch Biologika gegenüber konventionellen Therapien beobachtet. Es ist bekannt, dass das Lymphomrisiko bei RA generell erhöht ist, insbesondere bei anhaltend hoher Krankheitsaktivität. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass bei RA auch mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko gerechnet werden muss (Mercer et al. 2012; Dreyer et al. 2013). Aufgrund einer Beobachtung des schwedischen Biologikaregisters (Raaschou et al. 2013), das eine 50-prozentige Erhöhung des Risikos für malignes Melanom unter Biologika-Therapie gegenüber konventioneller Therapie gesehen hatte, wurden die Daten von elf europäischen Registern mit knapp 600.000 Personenjahren Beobachtungszeit gemeinsam analysiert. In der Summe gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko durch Biologika-Therapien (Mercer et al. 2016).

Sowohl das deutsche als auch das britische Biologika-Register haben keine Risikoerhöhung unter TNF-Inhibition für das Wiederauftreten einer malignen Erkrankung bei Malignom in der Vorgeschichte gesehen (Strangfeld et al. 2010; Dixon et al. 2010). Neuerdings werden Patienten mit einer Malignom-Anamnese vorrangig mit dem aus der Lymphomtherapie bekannten Rituximab behandelt. Alle bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass dies zu einem der Standardtherapie vergleichbaren Rezidivrisiko führt.

### Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unter Biologika-Therapie

Die Daten von RABBIT belegen überzeugend, dass eine über einen längeren Zeitraum bestehende hohe Entzündungsaktivität ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung weiterer Erkrankungen ist (Listing et al. 2008; Meissner et al. 2013). In aktuellen Untersuchungen konnte dies für die wichtigsten kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse,

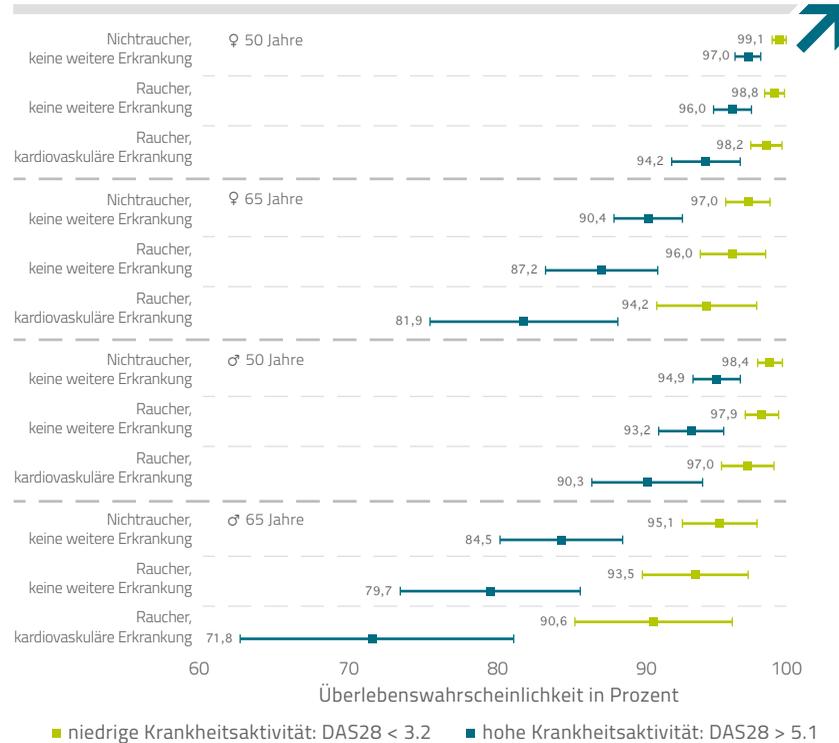
Herzinfarkt und Schlaganfall, deutlich gezeigt werden. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren von einer konsequenten Senkung der Entzündungsaktivität. Die im Label einiger Biologika angegebene Kontraindikation Herzinsuffizienz wird durch die Daten von RABBIT nicht gestützt. Im Gegenteil hatten Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Grad 1 bis 3) und hoher, schlecht kontrollierter Krankheitsaktivität ein fünffach erhöhtes Risiko, eine schwerwiegende Infektion zu erleiden oder an ihr zu versterben. Die Daten legen nahe, dass eine erfolgreiche Biologika-Therapie das Risiko, an einer schwerwiegenden Infektion zu versterben, auch bei Risikopatienten (etwa solchen mit einer Herzinsuffizienz) verringern kann (Strangfeld et al. 2014).

### Sterberisiko unter Biologika-Therapie

Es ist seit langem bekannt, dass die rheumatoide Arthritis mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (John et al. 2009; Maradit-Kremers et al. 2005; Na et al. 2007; Avina-Zubieta et al. 2012). In RABBIT wurde im Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung eine standardisierte Mortalitätsrate von 1,5 gefunden (Listing et al. 2013). Das entspricht dem, was man bei RA erwarten würde (Avina-Zubieta et al. 2008). Eine dauerhaft erhöhte Krankheitsaktivität war auch ein starker Prädiktor für vorzeitige Mortalität. Patienten mit niedriger oder moderater kumulativer Krankheitsaktivität unterschieden sich in ihrem Sterberisiko nicht von der altersgleichen Normalbevölkerung). Hingegen war das Sterberisiko der Patienten mit lang anhaltender hoher Krankheitsaktivität dreimal höher als in der Bevölkerung. Zusätzlich erhöhten Glukokortikoide in einer Dosis von mehr als 15 mg/d das Mortalitätsrisiko um den Faktor 3,6.

Abbildung 3 zeigt die Fünf-Jahres-Überlebensrate jeweils für Frauen und Männer im Alter von 50 oder 65 Jahren in Kombination mit den Risikofaktoren Rauchen und Begleiterkrankungen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist deutlich verringert bei dauerhaft hoher Krankheitsaktivität. Patienten, die mit TNF-Inhibitoren oder Rituximab behandelt wurden, hatten ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten, die nicht mit Biologika, sondern mit csDMARDs (Referenzgruppe: Methotrexat) behandelt wurden. Biologika waren auch dann überlegen, wenn man die Senkung der Krankheitsaktivität mit einrechnet, das heißt, wenn man Patienten verglich, die durch die Therapie mit synthetischen oder biologischen DMARDs dasselbe Niveau der Krankheitsaktivität erreicht hatten.

**Abbildung 3: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Risikofaktoren und Krankheitsaktivität im Verlauf**



Krankheitsaktivität gemessen über mehr als 80 Prozent der Beobachtungszeit

Quelle: Listing et al. in: Ann Rheum Dis 2015 74 (2). S. 415-421

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die bisher vorliegenden Daten des deutschen RABBIT-Registers, aber auch der entsprechenden internationalen Register, zeigen ein gutes Sicherheitsprofil der Biologika in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Es wurden keine Hinweise auf neue zuvor nicht beobachtete Risiken gefunden. Das bekannte Risiko für schwerwiegende Infektionen wurde bestätigt, es konnte aber auch gezeigt werden, dass dieses Risiko im Kontext konkurrierender Risiken wie hohe Krankheitsaktivität und Therapie mit Glukokortikoiden gesehen werden muss.

Ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko kann nach heutigem Kenntnisstand ausgeschlossen werden. Hinsichtlich des Risikos für Melanome und andere Hautkrebsformen kann keine abschließende Bewertung vorgenommen werden. Klar ist aber, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter jeder immunsuppressiven Therapie mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko gerechnet werden muss, was ein generelles und sorgfältiges Screening erforderlich macht. Angesichts der engen Assoziation zwischen Krankheitsaktivität und Lymphomrisiko kann man damit rechnen, dass unter den heutigen Therapieformen, mit denen in der großen Mehrheit der Fälle eine gute Krankheitskontrolle gelingt, die Lymphomrate eher sinken wird.

Bei kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen wurde ein enger Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität und damit ein eher protektiver Effekt der Biologika-Therapie gefunden. Das Mortalitätsrisiko scheint durch Biologika gesenkt zu werden, und auch hier stellt die hohe Krankheitsaktivität einen zentralen Risikofaktor dar.

Aus 15 Jahren Biologika-Register RABBIT kann geschlossen werden, dass die kontinuierliche Kontrolle der Krankheitsaktivität der Schlüssel zur Vermeidung von Komorbidität bei rheumatoider Arthritis ist. Man wird immer zunächst mit konventionellen DMARDs versuchen, eine dauerhaft niedrige Aktivität oder Remission zu erreichen. Gelingt dies nicht, stehen die Biologika als unverzichtbare Therapieoptionen zur Verfügung.

Die gemachten Aussagen zur Sicherheit der Biologika beziehen sich im Wesentlichen auf die vor dem Jahr 2009 zugelassenen Präparate. Für die neueren Substanzen werden noch größere Fallzahlen und mehr Beobachtungszeit gebraucht. Es werden weiterhin neue Patienten unter allen Therapien aufgenommen. Seit der Marktzulassung der Biosimilars im März 2015 werden auch diese Patienten engmaschig beobachtet.

Selbstverständlich ist ein Register wie RABBIT auf die kontinuierliche Mitarbeit einer großen Zahl von Ärztinnen und Ärzten angewiesen. Dies gilt sowohl für den kontinuierlichen Einschluss neuer Patienten als auch für die sorgfältige Beobachtung der bereits eingeschlossenen. Es ist daher außerordentlich erfreulich, dass der bundesweit

angelegte Selektivvertrag der BARMER GEK, der zunächst in den Ländern Hessen, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen umgesetzt wird, die Teilnahme an RABBIT unterstützt und fördert. Dies gelingt, da in diesem Vertrag die Motivierung der Patienten zur Teilnahme und die Dokumentation im Register zu den Kernaufgaben der Rheumatologen und der rheumatologischen Fachassistentinnen zählt. Die Betreuung durch die Fachassistenz erfährt hierbei eine gesonderte Vergütung. Neben dem eigentlichen Selektivvertrag liegt dem auch ein Kooperationsvertrag zwischen dem DRFZ und der BARMER GEK zugrunde. Dies ist ein zukunftsweisendes Konzept, denn die Erforschung der langfristigen Sicherheit der Arzneimitteltherapie liegt im Interesse aller Bürger und bedarf daher auch einer möglichst breiten Unterstützung.

### Danksagung

Wir danken allen Rheumatologen, die Patienten in RABBIT beobachten und regelmäßig dokumentieren. Diese sorgfältige Arbeit macht die beschriebenen Analysen erst möglich. Wir danken unserem wissenschaftlichen Beirat, Peter Herzer, Jörn Kekow, Bernhard Manger und Matthias Schneider.

### Förderung

Das RABBIT-Register wird gemeinschaftlich und zu gleichen Teilen gefördert durch alle Hersteller von Biologika und Biosimilars zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Diese sind derzeit AbbVie, BMS, Celltrion, Hospira, MSD, Pfizer, Roche und UCB. Die Firmen haben sich zu einer langfristigen Finanzierung (mindestens fünf Jahre nach Einschluss des letzten Patienten) verpflichtet. Sie können keinen Einfluss auf die Durchführung der Studie, die Analyse der Daten oder die Publikation der Ergebnisse nehmen.

### Literatur

- Asking, J., Fored, C. M., Brandt, L. et al.: Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among swedish ra-patients treated with tnf- antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007 66. S. 1339–1344.
- Avina-Zubieta, J. A., Choi, H. K., Sadatsafavi, M. et al.: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008 59. S. 1690–1697.

- Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M. et al.: Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012 71. S. 1524–1529.
- Dixon, W. G., Symmons, D. P., Lunt, M. et al.: Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007 56. S. 2896–2904.
- Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M. et al.: The influence of anti-TNF therapy upon cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the BSR biologics register. *Arthritis Care Res* 2010 62. S. 755–763.
- Dreyer, L., Mellekjær, L., Andersen, A. R. et al.: Incidences of overall and site specific cancers in TNFalpha inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013 72. S. 79–82.
- John, H., Kitas, G., Toms, T. et al.: Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 23. S. 71–82.
- Listing, J., Strangfeld, A., Kary, S. et al.: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005 52. S. 3403–3412.
- Listing, J., Strangfeld, A., Kekow, J. et al.: Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008 58. S. 667–677.
- Listing, J., Kekow, J., Manger, B. et al.: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013.
- Maradit-Kremers, H., Nicola, P. J., Crowson, C. S. et al.: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005 52. S. 722–732.
- Meissner, Y., Kühl-Habich, D., Kekow, J., Rockwitz, K., Liebhaber, A., Gräßler, A., Gerhold, K., Listing, J., Strangfeld, A., Zink, A.: Acute myocardial infarction is driven by chronic inflammation, irrespective of the kind of treatment - Data of the German biologics register RABBIT [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2013 72 (Suppl 3). S. 109.
- Mercer, L. K., Asking, J., Raaschou, P. et al.: Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Results from a collaborative project of eleven European biologic registers. *Ann Rheum Dis* (under review) 2016.

- Mercer, L. K., Green, A. C., Galloway, J. B. et al.: The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2012 71. S. 869–874.
- Naz, S. M., Symmons, D. P.: Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007 21. S. 871–883.
- Raaschou, P., Simard, J. F., Holmqvist, M. et al.: Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013 346. f1939.
- Richter, A., Listing, J., Schneider, M. et al.: Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015.
- Strangfeld, A., Eveslage, M., Schneider, M. et al.: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011 70. S. 1914–1920.
- Strangfeld, A., Hierse, F., Rau, R. et al.: Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010 12. R5.
- Strangfeld, A., Richter, A., Meißner, Y., Schneider, M., Zänker, M., Ochs, W., Klopsch, T., Zink, A., Listing, J.: High risk of developing fatal infections in RA patients with congestive heart failure [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2014 73 (Suppl. 2). S. 124.
- Zink, A., Manger, B., Kaufmann, J. et al.: Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014 73. S. 1673–1676.

Theo Dingermann

## **BIOSIMILARS: WIE ÄHNLICH IST ÄHNLICH? PHARMAZEUTISCHE CHARAKTERISIERUNG VON BIOLOGICALS UND BIOSIMILARS**

Bereits seit dem Jahr 2006 gibt es eine Gruppe gentechnisch hergestellter Medikamente, die unter der Bezeichnung Biosimilars firmieren. Bis vor einem Jahr blieb diese Gruppe selbst in Fachkreisen eher wenig diskutiert, obwohl bekannte Wirkstoffe, darunter Somatotropine, Filgrastime und Erythropoetine, vertreten waren. Das ändert sich jedoch derzeit. Grund hierfür ist die Zulassung eines ersten biosimilaren Antikörpers und eines ersten Anti-TNF-Fusionsprotein-Biosimilars als Alternative für die umsatzstärksten Arzneimittel auf dem Markt nach deren Patentablauf sowie die Ankündigung, dass zeitnah weitere Vertreter dieser komplexen Molekülklassen folgen werden. Die zum Teil entkoppelt von klinischen und pharmazeutischen Fakten geführte Diskussion verunsichert Ärzte und Patienten erheblich. Es taucht die Frage auf, warum man von Biosimilars und nicht von Biogenerika spricht, und man argwöhnt versteckte Probleme.

### **Was sind Biosimilars?**

Biosimilars sind von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassene Kopieversionen von Biopharmazeutika, für die der Patentschutz abgelaufen ist. Somit sind Biosimilars gewissermaßen die Generika-Versionen der gentechnisch hergestellten Wirkstoffe. Handelt es sich bei den klassischen Generika um chemisch hergestellte Moleküle mit relativ kleinen Molekulargewichten, so sind Biologicals, und damit auch Biosimilars, immer Proteine. Diese werden von lebenden Zellen produziert und in komplexen biotechnologischen Prozessen hergestellt.

Bei Protein-Therapeutika, Originalprodukten wie auch Biosimilars, handelt es sich immer um lange Ketten von Aminosäuren, die chemisch über Peptidbindungen verknüpft sind. Die Funktion dieser Moleküle hängt von einer ganz bestimmten Faltung dieser Ketten ab. Nur eine von unzähligen Faltungsvarianten liefert ein biologisch aktives Protein, und diese Struktur wird nicht etwa über feste chemische Bindungen, sondern über sogenannte schwache Wechselwirkungen stabilisiert. Als Resultat dieser außergewöhnlichen Strukturdetails sieht man sich bei der Bewertung von Biopharmazeutika mit

Aspekten konfrontiert, die bei chemisch-synthetischen Wirkstoffen so nicht bekannt sind. Tatsächlich liegen Biopharmazeutika immer als komplexe Gemische verschiedener Molekülformen vor. Dies ist ein unvermeidliches Charakteristikum der im Vergleich zu den niedermolekularen, chemisch-synthetischen Molekülen sehr viel größeren Proteinwirkstoffe. Allerdings wird für ein Arzneimittel im Rahmen des Zulassungsprozesses sichergestellt, dass die nicht vermeidbaren Molekülvariationen im Verhältnis zueinander konstant gehalten werden.

### **Was bedeutet Mikroheterogenität – und was nicht?**

Strukturelle Mikroheterogenität ist für Biologicals unvermeidbar (Schiestl et al. 2011). Daher sind mit dem Problem der Mikroheterogenität auch gleichermaßen die Erstanbieter von Biologicals (Referenzarzneimittel) als auch die Hersteller von Biosimilars konfrontiert. Das Faktum der Mikroheterogenität ist also nicht neu, sondern seit Zulassung der ersten biologischen Arzneimittel präsent.

Die strukturelle Mikroheterogenität ist aber keineswegs beliebig. Extrem strukturierte Herstellungsprozesse stellen sicher, dass die unvermeidliche strukturelle Mikroheterogenität in vordefinierten Grenzen (Spezifikationen) konstant gehalten wird. Das ist die Voraussetzung dafür, dass die zur Zulassung vorgelegten Studiendaten für ein Biological auch noch für „ähnliche“ Produktchargen, die nach der Zulassung hergestellt werden, gelten und eine erneute klinische Testung neuer Chargen nicht erforderlich ist.

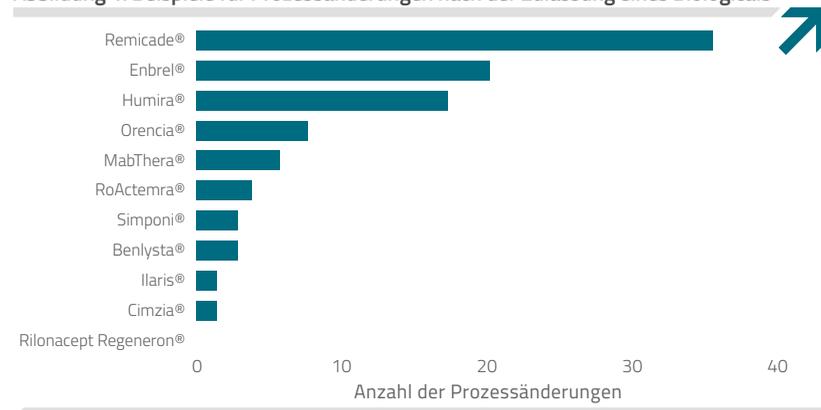
Von der Mikroheterogenität nicht betroffen ist die Aminosäuresequenz der Biosimilars, die mit der der Referenzarzneimittel absolut übereinstimmen muss. Daraus folgt auch, dass die dreidimensionalen Strukturen (Tertiärstrukturen) der Vergleichspaare identisch sind; ein enorm wichtiger Aspekt, bestimmen doch gerade die Oberflächen, die sich aus den Tertiärstrukturen von Proteinen ergeben, deren Funktionalität.

### **Produktzyklus – das Biological als sein eigenes Biosimilar**

Wenn der Herstellungsprozess geändert oder neu aufgesetzt wird, fallen Strukturvariationen wesentlich deutlicher aus. Einen Prozess zu modifizieren oder neu aufzusetzen ist im Rahmen des Produkt- oder „Lebenszyklus“ eines zugelassenen Biopharmazeutikums

keineswegs ein ungewöhnlicher Vorgang. Die Zahl derartiger Prozessänderungen kann für bestimmte Wirkstoffe deutlich über zehn, in einzelnen Fällen sogar über 35 liegen. Selbstverständlich wurden jedoch alle Prozessmodifikationen und die daraus resultierenden molekularen Strukturvariationen von der Zulassungsbehörde überprüft und genehmigt. Das Prüfverfahren entspricht dabei dem, das auch auf die Untersuchung der „Ähnlichkeit“ von Biosimilars angewendet wird.

Abbildung 1: Beispiele für Prozessänderungen nach der Zulassung eines Biologicals



Quelle: Schneider et al. 2013

Dabei gab es bisher nie Anlass, eine warnende Mitteilung zu veröffentlichen oder gar Bedenken zu äußern, dass das Arzneimittel nach der Prozessänderung therapeutisch nicht mehr gleichwertig oder gleichermaßen sicher wäre. Denn die klar nachweisbaren strukturellen Unterschiede im Mikroheterogenitätsmuster vor beziehungsweise nach der Prozessänderung hatten nie relevante Auswirkungen auf das klinische Verhalten der Wirkstoffe, ebenso wenig, wie die deutlich aufzeigbare strukturelle Mikroheterogenität von Charge zu Charge je Anlass für Bedenken hinsichtlich der klinischen Reproduzierbarkeit gab.

Folglich ist es auch unwahrscheinlich, dass kleinere strukturelle Unterschiede zwischen Referenzarznei und Biosimilar Unterschiede im klinischen Verhalten – sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich Verträglichkeit – nach sich ziehen, wenn diese

strukturellen Unterschiede nicht über die Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Arzneimittels hinausgehen. Dass diese Einschätzung korrekt ist, bestätigen die großen Erfahrungen der Zulassungsbehörde, die Zulassungen und Prozessänderungen aller in der EU verfügbaren Biologicals regulatorisch begleitet und entschieden hat.

### Immunogenität – ein unkalkulierbares Risiko bei Biosimilars?

Der potenziellen Immunogenität eines Biosimilars wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Das konkrete Vorgehen für die Bewertung der Immunogenität eines Biosimilars ist durch eine Richtlinie geregelt, die speziell für Biologicals, einschließlich der Biosimilars, erarbeitet wurde.<sup>1</sup> Die Größe, Komplexität und Wirkungsweise monoklonaler Antikörper im Vergleich zu kleineren Biopharmazeutika hat darüber hinaus zur Erarbeitung einer eigenen Richtlinie geführt, die die mit diesem Typ von Arzneimitteln verbundene Immunogenität behandelt.<sup>2</sup> Zusätzlich regeln die produktspezifischen Richtlinien, welche Daten unter welchen Bedingungen für die einzelnen Biosimilars zur Bewertung der Immunogenität zu erheben sind. Diese Vorgaben berücksichtigen patienten-, krankheits- und produktspezifische Aspekte. Wichtig zu wissen ist: Immunogenität ist messbar.

Mit der Zulassung eines Biosimilars liegt ein Datenpool vor, der eine ausreichend zuverlässige Beurteilung des Immunogenitätspotenzials des Biosimilars erlaubt, welches sich entsprechend des generellen Biosimilar-Prinzips als Voraussetzung der Zulassung nicht relevant von dem der Referenzarznei unterscheiden darf. Die klinischen Erfahrungen mit Biosimilars aus den vergangenen zehn Jahren bestätigen eindrücklich die Richtigkeit dieses Ansatzes. Um auch Immunogenität, die sich erst nach langer Exposition und Anwendung äußert, zu erfassen, werden für alle biologischen Arzneimittel in der Regel Immunogenitätsprüfungen, beispielsweise im Rahmen des Risikomanagementplans und der Arzneimittelüberwachung, auch noch nach Erteilung der Marktzulassung gefordert.

<sup>1</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/10/WC500194507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf)

<sup>2</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)

## Umstellung von Biological auf Biosimilar aus pharmazeutischer Sicht

Aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsprozesse können ein Biosimilar und seine Referenzarznei nicht wirkstoffgleich, sondern „nur“ wirkstoffähnlich sein, wie auch verschiedene Chargen des Referenzbiologikums nur ähnlich, aber nicht gleich sein können. Andererseits sind jedoch Biosimilars nach dem europäischen Regelwerk so entwickelt, dass sie zweifellos als gleichwertige therapeutische Alternativen zur Referenzarznei anzusehen sind. Somit sind sie aus pharmazeutischer (und regulatorischer) Sicht gleichwertige Alternativen bei therapienaiven Patienten. Gegenstand der Diskussion ist, ob ein Präparateaustausch bei Patienten unter Dauermedikation anders zu bewerten ist, wobei in dieser Diskussion auch nicht wissenschaftlich belegte Befürchtungen immer wieder aufgegriffen werden. Da ein Therapieerfolg beziehungsweise ein Therapieversagen bei dieser Stoffklasse zumindest bei einem Teil der behandelten Erkrankungen nur nach längerer Zeit beurteilt werden kann, müssen sich die Betroffenen bestmöglich auf ihre Therapie verlassen können.

Es werden immer mehr Daten publiziert, die dafür sprechen, dass nicht mit klinischen Komplikationen zu rechnen ist, wenn ein Patient von einem Referenz-Biological auf ein Biosimilar umgestellt wird. Ähnliches scheint für den Wechsel von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zu gelten. Inwieweit das für einen regelmäßigen Wechsel zwischen verschiedenen biologischen Arzneimitteln gilt, ist allerdings noch nicht ausreichend untersucht, sodass eine vorsichtige Zurückhaltung seitens der behandelnden Ärzte hier nachvollziehbar ist.

Mehr Rückhalt für den Einsatz von Biosimilars wird vom Abschluss der NOR-SWITCH-Studie<sup>3</sup> erwartet, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit des Wechsels zwischen dem monoklonalen Antikörperpräparat Remicade® und einem Biosimilar-Infliximab-Antikörper-Präparat (Remsima®) bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und chronischer Plaque Psoriasis getestet wird. Mit ersten Ergebnissen dieser wichtigen Studie wird Ende 2016 gerechnet.

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>

## Fazit

Während Kopien chemisch-synthetischer Wirkstoffe (klassische Generika) identisch mit dem Referenzarzneimittel sind, können Biologicals von Charge zu Charge und Kopien von Biologicals (Biosimilars) im Vergleich mit den Referenzbiologicals nie identisch, sondern nur ähnlich sein. Daher hat man sich vor mehr als zehn Jahren entschlossen, die Kopie-Versionen der Biologicals nicht etwa als „Bio-Generika“, sondern als „Biosimilars“ zu bezeichnen.

Leider muss man heute konstatieren, dass diese wissenschaftlich korrekte Differenzierung missverständlich ist und sich nicht unbedingt als glücklich erweist, wenn es darum geht, Vertrauen für diese Produktgruppe zu erzeugen. Dieser vermeintliche Schwachpunkt wird von interessierten Kreisen auch ausgenutzt, um Unsicherheit und Unbehagen gegenüber Biosimilars zu schüren.

Umso wichtiger ist es, sich bei der Bewertung der äußerst komplexen chemischen, biologischen und klinischen Zusammenhänge auf eine kompetente und unabhängige Prüfinstanz verlassen zu können. Dies ist die Biosimilar Medicinal Products Working Party<sup>4</sup> bei der EMA. Mit der Zulassung eines Biosimilars, die auf Empfehlung der BMWP durch die Europäische Kommission erteilt wird, wird garantiert, dass das Biosimilar genauso wirksam und sicher ist wie die Referenzarznei, die als Vorlage für die Entwicklung des Biosimilars diente.

## Literatur

Schiestl, M. et al. (2011): Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. In: Nature Biotechnology 29 2011. S. 310-312. doi:10.1038/nbt.1839 (Download 18.04.2016).

Schneider, C. (2013): Ann Rheum Dis, March 2013, Volume 72, No 3.

<sup>4</sup> BMWP; [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000024.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000024.jsp)

Martina Weise

## REGULATORISCHE ASPEKTE ZU BIOSIMILARS: WAS ÄRZTE WISSEN SOLLTEN

Trotz eines in der Europäischen Union seit 2005 bestehenden gesetzlichen Zulassungswegs für Biosimilars und trotz eines strengen Zulassungsprozesses gibt es bei vielen Ärzten Unsicherheiten und Zurückhaltung gegenüber Biosimilars. Bedenken, die gegenüber Biosimilars geäußert werden, beziehen sich auf ihre pharmazeutische Qualität, Sicherheit (insbesondere die Immunogenität), Wirksamkeit (vor allem bei extrapolierten Indikationen) sowie ihre Austauschbarkeit mit dem Originalprodukt. Im vorliegenden Artikel greift die Autorin als Mitglied der Arbeitsgruppe für Biologische Arzneimittel (Working Party on Similar Biologic Medicinal Products) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) diese Punkte auf. Ein klares Verständnis des wissenschaftlichen Prinzips hinter dem Biosimilar-Konzept und der Zugang zu unverzerrten Informationen sind wichtig, damit Ärzte eine informierte und angemessene Therapieentscheidung für ihre Patienten treffen können.

### Was ist ein Biosimilar?

Die Definition von Biosimilar in der „Guideline on similar biological medicinal products“, einem übergeordneten regulatorischen Dokument zu Biosimilars, lautet: Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines im Europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittels) enthält. Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit muss basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich (comparability exercise) etabliert werden (European Medicines Agency 2014).

Wissenschaftlich gesehen ist diese Definition absolut korrekt, wird jedoch aus sprachlichen Gründen oft missverstanden: Das Wort „Ähnlichkeit“ suggeriert, gerade im deutschen Sprachgebrauch, dass ein Biosimilar durchaus nicht unbedeutende Unterschiede zum Originator haben kann. Warum wird nicht verlangt, dass Biosimilars identisch zum Referenzprodukt sind, sondern nur ähnlich?

### „Ähnlichkeit“ – ein Prinzip, das für alle biologischen Arzneimittel gilt

Die Forderung von „Ähnlichkeit“ ist keine Lockerung der Anforderungen seitens der Zulassungsbehörden an die Hersteller, sondern eine wissenschaftliche Notwendigkeit. Biologische Arzneimittel sind komplexe Moleküle, die in lebenden Systemen (Zelllinien) hergestellt werden. Die Variabilität jedes biologischen Systems und des Herstellungsprozesses bedingen eine gewisse intrinsische (oder inhärente) Variabilität aller biologischen Arzneimittel. Dies gilt auch für die Referenzarzneimittel: Selbst zwei Chargen eines Referenzarzneimittels sind nicht „identisch“. Sogenannte Mikrovariabilität im Bereich von Zuckerstrukturen bei Glykoproteinen ist normal, unumgänglich, unproblematisch und seit Jahren bekannt. Jedoch müssen für Qualitätsattribute, welche die Funktion des Moleküls beeinflussen, streng festgelegte Akzeptanzkriterien eingehalten werden. Was die Definition und Kontrolle von akzeptablen Grenzen für diese „kritischen Qualitätsattribute“ betrifft, sind die Anforderungen an alle biologischen Arzneimittel, inklusive Biosimilars, gleich.

### Ist die Qualität von Biosimilars geringer als bei den Referenzprodukten?

Diese Befürchtung wurde vielleicht auch von wissenschaftlichen Arbeiten geschürt, die von schweren Nebenwirkungen von sogenannten Biosimilars in anderen Regionen der Welt berichteten, etwa in Thailand (Praditpornsilpa et al. 2011). Solche Produkte sind in Europa jedoch nicht zugelassen und sollten ausdrücklich nicht als Biosimilars bezeichnet werden, da sie nicht nach den von der EMA festgelegten Kriterien entwickelt wurden. Die in Europa zugelassenen Biosimilars haben mindestens die gleiche hohe Qualität wie die bereits zugelassenen Referenzarzneimittel. Ein günstigerer Preis für Biosimilars ist möglich, weil die Kosten für Forschung und Entwicklung eingespart werden, keine (oder kaum eine) Testung am Tier erfolgt und das klinische Entwicklungsprogramm nicht alle Indikationen des Referenzarzneimittels umfassen muss.

Allerdings ist die Entwicklung einer biologischen Substanz, die einer anderen in hohem Maße ähnelt, durchaus aufwendig und langwierig, da hierfür die ideale Zellbank und das geeignete Herstellungsverfahren gefunden und im Detail angepasst werden müssen, um die Qualitätsattribute des Referenzarzneimittels abzubilden. Aufgrund der hohen

Produktionskosten von biotechnologischen Arzneimitteln erreichen die Preisreduktionen für Biosimilars nicht das gleiche Ausmaß wie für die kleinemolekularen Generika.

### Ist bei Biosimilars eine höhere Immunogenität zu befürchten?

Die wissenschaftlich korrekte Aussage „die Immunogenität von Biosimilars kann sich von derjenigen des Referenzprodukts unterscheiden“ (und muss daher geprüft und bewertet werden) wird oft implizit als „Biosimilars sind immunogener als das Referenzarzneimittel“ verstanden. Dies wird im Rahmen des Zulassungsprozesses jedoch aktiv ausgeschlossen; immunogenere Biosimilars würden keine Zulassung erhalten.

Wichtig zu wissen ist, dass sich Daten zur Immunogenität zwischen verschiedenen Studien nicht direkt vergleichen lassen, schon gar nicht, wenn es sich um ältere Publikationen handelt, da sehr wahrscheinlich unterschiedlich aufgebaute und unterschiedlich sensitive Assays zur Antikörperbestimmung verwendet wurden. Immunogenität muss im direkten Vergleich bestimmt werden. Dies wurde beispielsweise in der PLANETRA-Studie unternommen: Unter Remicade® hatten 25,8 Prozent der Patienten nach 14 Wochen Antikörper entwickelt, nach 30 Wochen waren es 48,2 Prozent. Unter den Infliximab-Biosimilars Remsima® und Inflectra® waren es 25,4 Prozent der Patienten nach 14 Wochen beziehungsweise 48,4 Prozent der Patienten nach 30 Wochen. Dies belegt die vergleichbare Immunogenität von Infliximab-Biosimilar und Referenzprodukt (Yoo et al. 2013).

Dass in der Fachinformation von Remicade® zu lesen ist, dass nur acht Prozent der Patienten Antikörper gegen Remicade® entwickeln, steht nicht im Widerspruch zu den Daten der PLANETRA Studie, sondern ist auf die unterschiedlich sensitiven Assays zurückzuführen.

### Zulassungsvoraussetzungen für Biosimilars

Biosimilars sind in der Regel biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die laut geltender europäischer Gesetzgebung im sogenannten zentralen Verfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen werden (Verordnung [EG] Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004). Hier

unterscheidet sich das Verfahren nicht von demjenigen für neue biotechnologische Arzneimittel, das bedeutet, zwei Berichterstatter aus verschiedenen EU-Staaten werden benannt, deren Teams die Zulassungsunterlagen fundiert, ausführlich und unabhängig voneinander bewerten. Die Anzahl der Fragen für Biosimilars entspricht in ihrer Gesamtheit derjenigen anderer biotechnologischer Arzneimittel (Schneider 2013); auch die Dauer des Verfahrens ist nicht kürzer.

Wegen der Komplexität biologischer Arzneimittel sind die Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für Biosimilars deutlich höher als für Generika, deren molekulare Struktur in der Regel einfach und gut bestimmbar ist und für die im Normalfall der Nachweis vergleichbarer Aufnahme, Verstoffwechslung und Ausscheidung (sogenannte Bioäquivalenz) an gesunden Probanden ausreicht, um therapeutische Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel zu belegen. Ein Biosimilar nach dem europäischen Verständnis muss dem Referenzarzneimittel strukturell und funktionell so ähnlich sein, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit gibt.

### Extrapolation: Werden klinische Daten in allen Indikationen gebraucht?

Das Prinzip der Extrapolation von Indikationen ist nicht neu; es wird seit Jahren erfolgreich bei Änderungen des Herstellungsprozesses von biotechnologischen Arzneimitteln angewendet, für die gezeigt werden muss, dass die neue Version des Produkts sich in Wirksamkeit und Sicherheit nicht relevant von der vorangegangenen Version unterscheidet (Weise et al. 2014). Herstellungsprozessänderungen sind ein normales Phänomen in der Biotechnologie (Schneider 2013), gelegentlich sogar in größerem Ausmaß (Schiestl et al. 2011). Es ist kein Fall bekannt, in dem auch größere Herstellungsprozessänderungen mit vergleichenden klinischen Daten (Äquivalenzdesign) in allen zugelassenen Indikationen belegt wurden.

Man muss wissen, dass die Sensitivität, strukturelle und funktionelle Unterschiede auf Molekülebene zu detektieren, üblicherweise in der Reihenfolge Analytik – präklinische Tests – klinische Studien abnimmt. Der Grund ist der anhaltende Fortschritt in der Entwicklung von modernen analytischen Tests, die etwa die molekulare Struktur und

funktionellen Anteile eines monoklonalen Antikörpers oder dessen Bindungsaffinität an das entsprechende Antigen qualitativ und quantitativ sehr exakt messen können. Daher ist die Grundlage jeder Biosimilar-Entwicklung die eingehende analytische Charakterisierung und der detaillierte Vergleich der strukturellen und funktionellen Aspekte von Referenz- und Biosimilar-Arzneimitteln. Ob eine Extrapolation zu einer anderen Indikation möglich ist, wird im Einzelfall anhand aller in der „comparability exercise“ erhobenen Daten geprüft und muss immer wissenschaftlich begründet sein.

### Ist die Umstellung auf Biosimilars mit Gefahren verbunden?

Derzeit sind in allen Ländern der EU und auch weltweit Diskussionen darüber im Gange, ob Patienten von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar, von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar oder von einem Biosimilar auf ein Referenzarzneimittel umgestellt werden können und dürfen. Meistens wird die Befürchtung geäußert, dass eine solche Umstellung eine unerwünschte Immunantwort auslösen könnte, weil Biosimilars nicht komplett identisch mit dem Referenzprodukt oder untereinander sind (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie o. J.; Ebbers et al. 2012). Es scheinen jedoch keine Originaldaten zu existieren, die eine solche Befürchtung stützen. Bisherige Erfahrungen mit bereits zugelassenen Biosimilars (beispielsweise Erythropoetine, Filgrastim, Wachstumshormon ...) haben keine Sicherheitssignale ergeben (Ebbers et al. 2012). Interessanterweise ist die Umstellung von einem Biologikum auf ein anderes Biologikum der gleichen Substanzklasse für Originalpräparate in einigen Bereichen der Medizin gängige Praxis, beispielsweise für Insuline oder Erythropoetine. Obwohl die Unterschiede zwischen solchen Originalpräparaten größer sein können als zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzprodukt, gibt es auch hier anscheinend keine Signale, dass diese Umstellung mit erhöhter Immunogenität verbunden wäre (Ebbers et al. 2012).

Im Rahmen der Zulassung werden keine speziellen klinischen Daten zum „Switching“ (Umstellung von einem Präparat auf ein anderes) verlangt. Allerdings gibt es aus fast allen klinischen Zulassungsstudien für Biosimilars Daten zur Antikörperhäufigkeit nach einem einmaligen „Switch“, da in der Regel zu Beginn dieser Studien die Hälfte der mit dem Originalpräparat vorbehandelten Studienpatienten im Rahmen der zufälligen Zuteilung (Randomisierung) auf das Biosimilar umgestellt wird. Anschließend werden

Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität in den beiden Behandlungsarmen verglichen. Ein solcher einmaliger „Switch“ führte bislang nicht zu einer vermehrten Antikörperbildung oder vermehrten Nebenwirkungen. Aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit zwischen Biosimilar und Referenzprodukt sowie den bisherigen Erfahrungen mit der Umstellung auf Biosimilars oder zwischen Originalpräparaten erscheint eine durch „Switching“ getriggerte erhöhte Immunität unwahrscheinlich.

### Fazit

Die Aufnahme von Biosimilars auf dem europäischen Markt erfolgt langsamer als erwartet, was – zumindest teilweise – auf das mangelnde Vertrauen von Patienten und Ärzten in die Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars sowie in ihre Austauschbarkeit mit dem Originalprodukt zurückzuführen sein könnte. Aus wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht handelt es sich bei dem Wirkstoff des Biosimilars nur um eine andere Wirkstoffversion des Referenzprodukts. Dies ist wichtig, da für die „Comparability Exercise“ zum Nachweis der Ähnlichkeit biologischer Arzneimittel die gleichen wissenschaftlichen Prinzipien gelten wie für die „Comparability Exercise“ zum Nachweis der Ähnlichkeit eines Produkts vor und nach Änderung des Herstellungsprozesses. Biosimilars sind seit etlichen Jahren auf dem europäischen Markt und haben bei allen zugelassenen Indikationen, einschließlich der extrapolierten Indikationen, die erwartete Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. Die Autorin empfiehlt, jedwede Aussage zu Biosimilars anhand wissenschaftlicher Fakten, die beispielsweise für in der EU zugelassene Biosimilars im jeweiligen European Public Assessment Report (EPAR) zu finden sind, kritisch zu prüfen und pseudowissenschaftliche Argumente und Aussagen als solche wahrzunehmen (Weise et al. 2012).

### Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (2014): Biosimilars ja, aber unter kontrollierten Rahmenbedingungen. Stellungnahme der DGRh. <http://dgrh.de/9681.html>
- Ebbers, H., Crow, S., Vulto, A., Schellekens, H. (2012): Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 30. S. 1186–1190.
- Ebbers, H. C., Münzenberg, M., Schellekens, H. (2012): The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 12. S. 1473–1485.

- European Medicines Agency (2014): Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
- Praditpornsilpa, K. et al. (2011): Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 80 (1). S. 88–92.
- Schiestl, M., Stangler, T., Torella, C. et al. (2011): Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 29 (4). S. 310–312.
- Schneider, C. K. (2013): Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 72 (3). S. 315–318.
- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004: *Amtsblatt der Europäischen Union*, 30. April 2004, L136/1–33.
- Weise, M. et al. (2014): Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 124 (22). S. 3191-3196.
- Weise, M., Bielsky, M. C., Smet, K. de et. al. (2012): Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120 (26). S. 5111-5117.
- Yoo, D. H. et al. (2013): A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 72 (10). S. 1613–1620.

Johann Fischaleck

## LANGSAME AKZEPTANZ VON BIOSIMILARS TROTZ WISSENSCHAFTLICH BELEGTER GLEICHWERTIGKEIT. DIE BEDEUTUNG VON BIOSIMILARS IN DER VERTRAGSÄRZTLICHEN VERSORGUNG

### Was sind Biosimilars?

Seit dem Jahr 2001 begannen nach und nach die Patente einiger wichtiger, umsatzstarker Biopharmazeutika auszulaufen. In erster Näherung sind Biosimilars Kopien eines seit Jahren bereits zugelassenen Biopharmazeutikums (Referenzarzneimittel) nach Ablauf des Patentschutzes. Mit dem Wachstumshormon Somatropin kam im April des Jahres 2006 das erste Nachahmerprodukt, ein sogenanntes Biosimilar, unter dem Handelsnamen Omnitrope® in Deutschland auf den Markt. Im August 2007 folgte biosimilares Epoetin alfa und im September 2008 biosimilares Filgrastim mit zentralen Zulassungen in der EU. Alle biosimilaren Arzneimittel, für welche eine Zulassung in der EU ausgesprochen wurde, erfüllen die Anforderungen der European Medicine Agency (EMA) zur Arzneimittelqualität, präklinischen (pharmakologisch-toxikologischen) und klinischen Studien mit dem besonders abzudeckenden und wichtigen Aspekt der Immunogenität sowie der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel anhand der physikalisch-chemischen, präklinischen und klinischen Daten. Da sich der Prozess der Patentabläufe wichtiger Biopharmazeutika rasant beschleunigt, beginnen Biosimilars eine immer wichtigere Rolle zu spielen, indem sie mit umsatzstarken Biopharmazeutika um Marktanteile konkurrieren.

Wichtig war auch das Statement der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom Dezember 2008, dieses sieht die Anwendung von Biosimilars hinsichtlich Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit als ausreichend erwiesen an. Die AkdÄ beurteilt die von der EMA (damals EMEA) zugelassenen biosimilaren Arzneimittel im

Vergleich zu den Referenzarzneimitteln als gleichwertig. Aus Sicht der AkdÄ wird der therapeutische Einsatz von biosimilaren Arzneimitteln so beurteilt, dass aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die für notwendig gehaltenen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorhanden sind. Daher können biosimilare Arzneimittel bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie ein Originalprodukt.

Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll beispielsweise aus Kostengründen von dem Originalprodukt auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind gegebenenfalls andere Dosen, andere Dosierintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. Der Patient muss unbedingt in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse, bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt ist.<sup>1</sup>

Die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns hat erstmals im November 2007 in der Ausgabe „Arzneimittel im Blickpunkt“ über die damaligen im Markt verfügbaren Biosimilars Somatropin und Epoetin alfa berichtet. Diese waren damals im Vergleich zum Originalpräparat um etwa 25 Prozent preiswerter. Damals wurde bereits darauf verwiesen, dass die kontrollierte Umstellung des Patienten auf ein Biosimilar ökonomische Vorteile bieten kann, ebenso kann die Neueinstellung eines Patienten mit solchen preisgünstigen Alternativen erfolgen.

Erythropoetin wird bei Patienten mit Nierenversagen und der Notwendigkeit der Blutwäsche, der sogenannten terminalen Niereninsuffizienz, zur Behandlung der Blutarmut eingesetzt. Seine Wirkung erkennt man am Anstieg des Hämoglobinwertes, sodass die zum Erreichen des Zielwertes notwendige Dosis des Erythropoetins als Surrogatparameter für die Wirksamkeit des Erythropoetins dienen kann. Immer wieder kam insbesondere bei Erythropoetin-Biosimilars die Behauptung auf, dass Biosimilars zu einem Mehrverbrauch an Einheiten im Vergleich zu den Erstanbieterprodukten führen.

<sup>1</sup> [www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf](http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf)

Die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns hat dazu eine retrospektive Versorgungsforschungsstudie aufgelegt, um der Fragestellung nachzugehen, ob es einen Unterschied im Verbrauch zwischen den verschiedenen Erythropoetinen gibt (Hörbrand 2013).

### Vergleichende Untersuchung von Erythropoetin-Biologika und Biosimilars in Bayern

Aus der Grundgesamtheit der 10,4 Millionen gesetzlich Versicherten in Bayern wurden 16.895 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronisch intermittierender Hämodialysebehandlung selektiert. Von diesen wurden 6.177 Patienten über mindestens 1,5 Jahre während des Untersuchungszeitraumes mit Erythropoetin behandelt. Diese Patienten wurden analysiert. 64,4 Prozent von ihnen wurden mit Erythropoetin-Originatorarzneimitteln, 21,1 Prozent mit Erythropoetin-Biosimilars und 14,6 Prozent mit Erythropoetin-Originator und -Biosimilar nacheinander behandelt. Insgesamt 35,7 Prozent aller Patienten wurden dabei mit einem Biosimilar behandelt. Für 507 Patienten liegen Daten zum „Switch“ vor, für 450 zum Wechsel vom Originator zum Biosimilar, für 57 vom Biosimilar zum Originator.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Dosierung der Erythropoetin-Biosimilars entsprach der Dosierung der Originatoren. Ein Wechsel von einem Originator zu einem Erythropoetin-Biosimilar führte nicht zu einer Erhöhung der Dosierung. Insbesondere die Dosiskonstanz bei einer Beobachtungszeit der Patienten über 1,5 Jahre unterstreicht die Schlussfolgerung der gleichen Wirksamkeit von Erythropoetin-Originator und -Biosimilar. Die Patienten der mit Biosimilars behandelten Gruppe waren etwas älter und hatten etwas mehr Begleiterkrankungen, einen Einfluss auf die Dosierung hatte dies jedoch nicht.

Dies ist die erste populationsbasierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Erythropoetin-Originatoren und ihren korrespondierenden Biosimilars. Sie belegt die therapeutische Gleichwertigkeit und unterstützt die Empfehlung der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns zur Umstellung von Patienten vom Originator auf das Biosimilar.

### Wie gehen wir heute mit Biosimilars um?

Es ist ein wichtiges Ziel von Ärzteschaft und Krankenkassen, hochwertige Medizin bezahlbar zu halten. Bei den meisten Kassenärztlichen Vereinigungen sind mittlerweile Biosimilarquoten in den Arzneimittelvereinbarungen eine Selbstverständlichkeit. Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) hingegen mahnt zum „vorsichtigen Umgang“ mit Biosimilars. Dies scheint eher ökonomisch motiviert als evidenzbasiert zu sein, denn bei genauer Betrachtung gibt es „das Original“ ja gar nicht. Jede neue Charge eines biologischen Originalproduktes unterscheidet sich mehr oder weniger von seinem Vorgängerprodukt. Viele Biologika haben mittlerweile zahlreiche Änderungen im Herstellungsverfahren durchlaufen, die jeweils ein ähnliches, aber kein gleiches Produkt zur Folge haben. Ärzte, die „das Original“ über Jahre hinweg verordnen und selbstverständlich die gleiche Wirksamkeit erwarten, haben in der Realität immer quasi Biosimilars zur ersten Charge des Biologikums verordnet. Es verwundert, wenn man dann beim Einsatz von „echten“ Biosimilars Zweifel an der Qualität anmeldet, obwohl die Produktion innerhalb der gleichen Spezifikationsgrenzen gehalten wird, die auch für die Originalprodukte gelten und die eine gleiche Wirksamkeit gewährleisten.

Speziell die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns geht daher einen neuen Weg, um für Biosimilars eine sachgerechte Positionierung zu gewährleisten. Ermutigt durch eigene Analysen erachtet die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns Biosimilars als Präparate, die sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Sicherheit den Erstanbieterpräparaten ebenbürtig sind. Sie hat eine die Richtgrößen ablösende Vereinbarung mit den bayerischen Krankenkassenverbänden getroffen, um Wirtschaftlichkeitsreserven ohne Abstriche bei der Behandlungsqualität zu erschließen. Dazu gehören Quoten an Generika innerhalb einer Indikationsgruppe genauso wie eine Biosimilar-Quote. Die Biosimilars ermöglichen solche Quotierungen in Indikationsgruppen, in denen Biologicals die Mittel der Wahl sind, und das sind die teureren Indikationsgruppen. Biosimilar-Quoten auf DDD-Basis sind in den Arzneimittelvereinbarungen auf KV-Ebene ein probates Mittel, sollten jedoch von KV und Krankenkassenseite immer positiv begleitet und bei Erreichen der Quote mit entsprechenden Entlastungen in der Wirtschaftlichkeitsprüfung belohnt werden. Der Arzt hat damit den Hebel in der Hand, über das Erfüllen einer Zielquote bei Generika und Biosimilar die Wirtschaftlichkeitsziele zu erreichen. Das Prüfen von Kosten gehört somit der Vergangenheit an.

Biosimilars haben vor dem Hintergrund der zu erwartenden Patentabläufe von Biologika in der Rheumatologie oder in der Onkologie eine große und in Zukunft noch steigende Bedeutung für eine sichere und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in der vertragsärztlichen Versorgung. Die Selbstverwaltung tut gut daran, für diese Arzneimittel Rahmenbedingungen zu schaffen, die eine Marktdurchdringung gewährleisten. Dabei sollte die Therapiehoheit in der Hand des Vertragsarztes bleiben.

Auch der Gesetzgeber kann dabei helfen, Hürden abzubauen, die derzeit einen Marktzutritt von Biosimilars behindern. So ist zumindest eine der Forderungen aus dem eben abgeschlossenen Pharmagipfel, dass Originalhersteller keine Rabattverträge mit Originalherstellern über den Ablauf des Patentschutzes hinaus schließen dürfen, um den Markteintritt der Biosimilars auf diese Weise nicht zu behindern.

Den Apotheken ist es verboten, einen Austausch vom Original zum Biosimilar vorzunehmen. Lediglich bei identischen biosimilaren Präparaten aus der gleichen Fabrikation, wie beispielsweise Biograstim, Ratiograstim und Tevagrastim, bei denen es sich allesamt um identische Arzneimittel handelt, die aus einer Produktion kommen, kann ein Austausch auch in der Apotheke vorgenommen werden. Aus dem gleichen Grund können auch Filgrastim Hexal und Zarzio in der Apotheke gegeneinander ausgetauscht werden, oder Inflectra® und Remsima®, die Biosimilars zu Remicade® sind und die vor allem in der Rheumatologie und in der Gastroenterologie eingesetzt werden.

## Literatur

Hörbrand, F., Bramlage, P., Fischaleck, J., Hasford, J., Brunkhorst, R.: A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6.177 patients with renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol* April 69 (4) 2013. S. 929-936.

Mathias Flume

## BIOSIMILARS UND DEREN BEDEUTUNG IN WESTFALEN-LIPPE

### Einleitung

Biosimilare Arzneimittel sind biotechnologisch hergestellte Produkte. Der arzneilich wirksame Bestandteil ist ein Protein, dessen Aminosäuresequenz der des Referenzproduktes entspricht. Das Biosimilar übt eine identische pharmakologische Wirkung am Rezeptor aus wie sein entsprechendes Referenzprodukt. Da aufgrund des Herstellungsprozesses weder die konsekutiven Chargen eines biologischen Arzneimittels noch Biosimilars eine hundertprozentige strukturelle Identität mit dem Referenzprodukt erreichen können, ist für Biosimilars ein anderer Zulassungsprozess als für Generika definiert. In diesem wird nicht nur die pharmazeutische Qualität geprüft, sondern es werden auch eine Reihe von pharmakologischen und klinischen Untersuchungen gefordert. Ziel ist es, die strukturelle Vergleichbarkeit und identische Wirkung sicherzustellen.

Damit sind Biosimilars eine zulassungstechnisch seit vielen Jahren in Europa etablierte und sichere Behandlungsoption. Die besondere Relevanz dieser Gruppe liegt in der zunehmenden Verordnung und Preisgestaltung für biotechnologisch hergestellte Referenzarzneimittel. Biologika werden häufig zu Jahrestherapiekosten von mehr als 20.000 Euro je Patient angeboten. Alleine auf das nun als Biosimilar verfügbare Infliximab entfiel im Jahr 2015 ein Verordnungsvolumen von etwa 28,4 Millionen Euro in Westfalen-Lippe. Wenn man von einem Einsparpotenzial von 25 Prozent durch den Einsatz von Biosimilars ausgeht, ergibt sich damit allein für den Wirkstoff Infliximab ein jährliches Einsparpotenzial von mehr als sieben Millionen Euro im Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Westfalen-Lippe.

Eine Aufgabe der KV ist es, ihren Ärzten eine qualitätsgesicherte und wirtschaftliche Arzneitherapie zu ermöglichen. Gleichzeitig haften die KVen mit dem Honorarvolumen der Ärzte für eine wirtschaftliche Verordnung. Daher ist es notwendig, vorhandene

Einsparpotenziale, die ohne eine Änderung der Therapie und der Therapiequalität erzielbar sind, anzusprechen und auch konsequent auszuschöpfen. Mit Biosimilars sparen die Ärzte nicht an der Behandlungsqualität, sondern gewährleisten für die Patienten eine gleichermaßen wirksame und sichere Therapie. Die Ärzte sparen auch nicht für die Krankenkassen, sondern für ihre Patienten, um Einsparvolumina zu realisieren, damit in anderen Bereichen innovative hochpreisige Arzneimittel finanziert werden können. Beispielsweise sei hier auf Kostenentwicklungen außerhalb der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel, etwa im Bereich der Hepatitis C, verwiesen.

### Historische Erfahrungen mit der Steuerung von Biosimilars

Die KV Westfalen-Lippe hat als eine der ersten KVen bereits im Jahr 2006 Leitsubstanzempfehlungen zur Sicherung einer wirtschaftlichen Verordnung herausgegeben. Die Idee hinter dem Leitsubstanzkonzept war es, den Ärzten eine sichere Behandlung der Patienten zu ermöglichen und gleichzeitig eine günstige Verordnung sicherzustellen, indem auf die Struktur der Verschreibung Einfluss genommen wird. Neben einer relevanten Menge an Zielbereichen im hausärztlichen Bereich hat die KV Westfalen-Lippe auch frühzeitig den fachärztlichen Bereich unter anderem mit Quoten zu Biosimilars adressiert.

Seit vielen Jahren besteht beispielsweise eine Verordnungsempfehlung, vorrangig Epoetin- und Somatotropin-Biosimilars einzusetzen. Die Erfahrung im Bereich der Epoetine zeigt mit einer Umsetzungsquote von fast 60 Prozent, dass ein weitgehender Einsatz von Biosimilars ohne Probleme möglich ist. Ärzte orientieren sich – etwa aufgrund verschiedener Rabattverträge – jedoch nicht ausschließlich an Biosimilars als kostengünstigste Option. Bei der Analyse von Epo-Biosimilars ist zusätzlich die besondere Bezugsstruktur mit Beschaffungsstellen im Bereich der Dialyse zu beachten.

Auf einem deutlich niedrigeren Niveau bewegt sich der Biosimilar-Anteil bei den Wachstumshormonen, konkret beim Somatotropin. Hier zeigt sich eine sehr zentrierte Behandlerstruktur. Kinder mit Wachstumsstörungen werden – zumindest in Westfalen-Lippe – schwerpunktmäßig nur von sehr wenigen Praxen behandelt. Dies sind zum Teil ermächtigte Ärzte, daher ist eine Steuerung in diesem Bereich bisher über die reine

Richtgröße schwierig. Die aktuelle Biosimilar-Quote liegt in Westfalen-Lippe insgesamt bei rund zwölf Prozent. Im Verhältnis zu anderen Regionen ist das jedoch ein überdurchschnittlicher Wert.

Im Ergebnis zeigt sich jedoch, wenn auch auf unterschiedlichem Niveau, dass bei Biosimilars ebenfalls eine Steuerung und deutliche Steigerung des Verordnungsanteils möglich war. Es zeigt sich aber auch, dass das Ergebnis der Steuerung nicht von der medizinischen Qualität des Biosimilars, sondern vor allem von anderen auf die Verordnung Einfluss nehmenden Faktoren abhängt.

### Entwicklung des Einsatzes von TNF-Alpha-Inhibitoren

Mit dem Wirkstoff Infliximab ist im Februar 2014 das erste TNF-Alpha-Molekül als Biosimilar in Deutschland auf den Markt gekommen. Damit ergaben sich zwei Herausforderungen für die Steuerung: Zum einen ist Infliximab der einzige intravenös zu applizierende TNF-Alpha-Blocker. Damit ist aus Steuerungsaspekten vorrangig nur eine Substitution von Infliximab-Originalpräparaten auf Infliximab-Biosimilars realistisch, nicht aber ein Wechsel von einem subkutan zu applizierenden Biologikum. Zum anderen sind mit Gastroenterologen, Rheumatologen und Dermatologen erstmals Ärzte mit einem Biosimilar konfrontiert, welche mit den bisher auf dem Markt befindlichen Biosimilars noch keine Erfahrungen sammeln konnten. Dies ist sicher auch ein Grund dafür, dass bisherige Erfahrungen der Biosimilar-Steuerung und Biosimilar-Verordnungsentwicklung nur eingeschränkt übertragbar sind.

Gleichzeitig lässt sich eine deutliche Steigerung beim Einsatz von Biologika feststellen. Lag das Verordnungsvolumen allein für Infliximab in Westfalen-Lippe im Jahr 2014 bei knapp 26 Millionen Euro, entfallen im Jahr 2015 etwa 28,4 Millionen Euro darauf. Dies entspricht einer Steigerung der Ausgaben um fast 14 Prozent. Die Notwendigkeit, die mit dem Ersatz von biologischen Originalpräparaten durch Biosimilars verbundenen relevanten Einsparpotenziale zu realisieren, zeigt sich deutlich.

Man muss aber auch sehen, dass ein relevantes Einsparpotenzial durch Biosimilars immer auch ein Verlustpotenzial für den Anbieter des bisher patentgeschützten

Arzneimittels bedeutet. Daher ist eine intensive Marketingtätigkeit der Hersteller von biologischen Originalpräparaten zu beobachten, deren Ziel es ist, Ärzte bezüglich des Einsatzes von Biosimilars zu verunsichern. Insbesondere Aspekte wie die Extrapolation der Indikation, die Sicherheit und Übertragbarkeit der Ergebnisse werden immer wieder thematisiert, sowohl Ärzten als auch Patienten gegenüber. Bemerkenswert ist auch, dass das Thema „ähnlich – aber nicht identisch“, das für jede Charge eines biologischen Originalarzneimittels gilt, nun als vermeintliches Manko der Biosimilars kommuniziert wird.

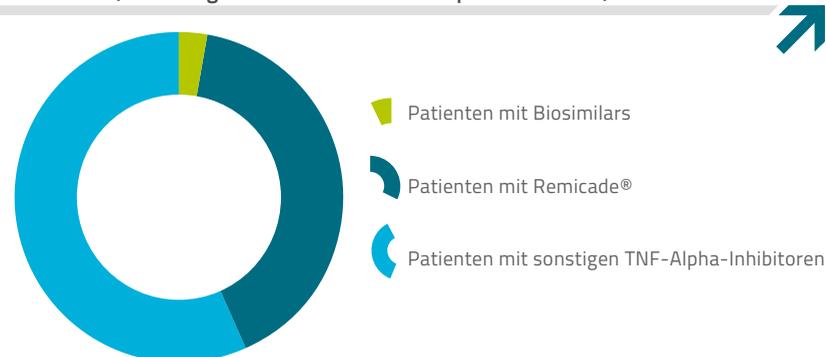
Ebenso sind in der Vergangenheit nach Kenntnisstand des Autors Informationen über Variationen durch Änderungen des Herstellungsprozesses beim Originalpräparat nicht flächendeckend an die Verordner kommuniziert worden.

Die KV Westfalen-Lippe hat die Markteinführung der Infliximab-Biosimilars sowohl kollektiv- als auch selektivvertraglich begleitet. Kollektivvertraglich gibt es eine grundsätzliche Empfehlung in der Arzneimittelvereinbarung, Biosimilars vorrangig einzusetzen. Dazu sind die Ärzte ausführlich informiert worden. Der Fokus lag nicht nur auf den vorhandenen Einsparpotenzialen, sondern auch auf der qualitativen Vergleichbarkeit von Biosimilar und Referenzarzneimitteln. Die Erfahrung hat gezeigt, dass nur in wenigen Fällen Ärzte sehr detaillierte Informationen zu Biosimilars benötigen. Im Regelfall vertrauen die Ärzte der Entscheidung und Prüfung durch die Zulassungsbehörden analog zu anderen patentgeschützten Arzneimitteln. Neben generellen Informationen zu Biosimilars wurden die Ärzte auch spezifisch über ihre persönliche Verordnungsstruktur und Einsparpotenziale informiert.

Ergänzend zu diesen kollektivvertraglichen Informationen existiert im Rahmen des Biolika-Konzeptes ein Vertrag zwischen BARMER GEK und KV Westfalen-Lippe zur besseren Versorgung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Hier wird für sämtliche CED-Patienten eine verbesserte Betreuung sichergestellt, unabhängig von der individuellen Arzneimitteltherapie. Im Rahmen des Gesamtsteuerungskonzeptes des Vertrages werden jedoch auch Optimierungsmöglichkeiten in wirtschaftlicher Sicht durch den Einsatz von Biosimilars genutzt. Vergleichbare Ansätze

werden aktuell auch mit den Rheumatologen in Westfalen-Lippe realisiert. Begleitet werden diese Aktivitäten durch ein intensives Reporting der KV Westfalen-Lippe, welches speziell die Verordnungsstruktur und die Verteilung bei Neueinstellungen für den Arzt transparent darstellt und ihm ein regelmäßiges Feedback gibt.

Abbildung 1: TNF-Alpha-Inhibitoren und Biosimilar-Verordnungen der Praxis im Überblick (Aufteilung der Patienten mit TNF-Alpha-Inhibitoren)



Quelle: eigene Darstellung, Auswertungszeitraum April bis Juni 2015

Tabelle 1: Überblick der TNF-Alpha-Neueinstellungen

Wirkstoff	Präparat	Anzahl Patienten gesamt	Anzahl neu eingestellter Patienten
Infliximab	Inflextra®	6	4
Infliximab	Remicade®	97	6
Infliximab	Remsima®	1	1
Adalimumab	Humira®	134	15
Certolizumab pegol	Cimzia®	1	–

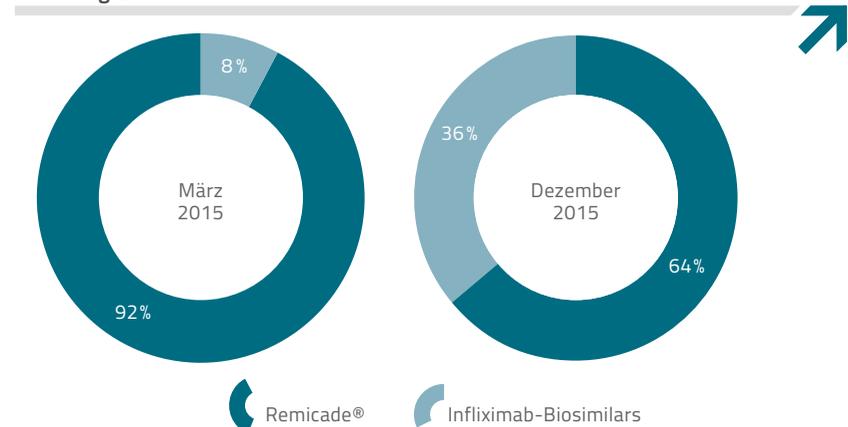
Die Tabelle zeigt die Gesamtanzahl der TNF-Alpha-Patienten und die Anzahl der Patienten, die im Auswertungszeitraum erstmals auf einen TNF-Alpha-Inhibitor eingestellt wurden.

## Ergebnisse

TNF-Alpha-Biosimilars wurden und werden sehr positiv aufgenommen. Die Ergebnisse in der Umsetzung dieser Konzepte in Westfalen-Lippe sind sehr erfreulich. Im vierten Quartal 2015 zeigte sich ein Infliximab-Biosimilar-Anteil von 34 Prozent.

Es zeigt sich, dass die Ärzte – insbesondere bei Neueinstellungen – schon konsequent auf die preisgünstigen Alternativen setzen. Auch konnte eine relevante Anzahl von Umstellungen beobachtet werden. Das Feedback der Ärzte ist bisher positiv. Es liegen der KV Westfalen-Lippe keine Rückmeldungen von Ärzten vor, die Probleme bei der Wirksamkeit oder Verträglichkeit auf die Umstellung auf das Biosimilar zurückführen.

Abbildung 2: Anteil von Remicade® an allen Infliximab-Wirkstoffen



Quelle: eigene Darstellung

## Perspektive 2016

Speziell im Bereich der TNF-Alpha-Blocker ist nach Markteintritt des ersten Biosimilars für Etanercept mit weiteren biosimilaren Produkten mit diesem Wirkstoff zu rechnen. In diesem Zusammenhang ist zu hoffen, dass auch ein deutlicherer Preisunterschied zu den Referenzprodukten hergestellt wird. Die europäische Perspektive zeigt, dass in anderen Ländern die Biosimilars, beispielsweise Etanercept, zu deutlich geringeren

Preisen als in Deutschland angeboten werden. Bei aller Unterschiedlichkeit der jeweiligen Gesundheitssysteme ist eine solche Preisgestaltung, insbesondere angesichts der Größe des deutschen Marktes, nicht nachzuvollziehen. Man könnte den Eindruck bekommen, dass der Preis neben Entwicklung und Herstellung wesentlich davon bestimmt wird, was nach Annahme des pharmazeutischen Unternehmers das Gesundheitssystem bereit ist zu bezahlen. Mit dem Eintritt von mehr Wettbewerb auch zwischen den Biosimilars ist aber mit einer größeren Preisaktivität, zumindest bei einzelnen Herstellern, zu rechnen.

Perspektivisch stellt sich angesichts der Neueinführungen von Biologika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus die Frage, wie das Gesundheitssystem hier steuert, um nicht für gleiche Qualität deutlich höhere Kosten als nötig zu akzeptieren. Es ist zu befürchten, dass ein zunehmender Marketingdruck der Anbieter von biologischen Originalarzneimitteln aufgebaut wird, um Ärzten zu suggerieren, keine biosimilarverfügbaren TNF-Alpha-Blocker als Standard in der fortgeschrittenen antientzündlichen Therapie, beispielsweise der rheumatoiden Arthritis oder im Bereich der CED, einzusetzen. Die Erfahrung zeigt, dass Marketingaussagen pharmazeutischer Hersteller nicht durch ausgewogene inhaltliche Darstellung gekennzeichnet sind, sondern – wen wundert es – einseitig für ihr Produkt werben. Eine differenzierte und unabhängige Information und Beratung der Ärzte sind daher zwingend notwendig.

## BIOSIMILARS: FRAGEN VON PATIENTEN – BEANTWORTET VON EXPERTEN

### Ergebnisse eines Workshops der BARMER GEK mit Patientenvertretern und Experten

Biologische Arzneimittel sind für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine wichtige therapeutische Option, wenn konventionelle Arzneimittel nicht ausreichend wirksam sind. Biologische Arzneimittel unterscheiden sich von konventionellen Arzneimitteln nicht nur durch den Herstellungs- und Zulassungsprozess, sondern auch durch eine eventuell erforderliche Komedikation (beispielsweise mit Methotrexat), mögliche Nebenwirkungen und empfohlene Maßnahmen zur Risikominimierung und Überwachung der Therapie. Diese Besonderheiten von Biologika führen immer wieder zu Rückfragen von Patienten und zum Teil auch zu Ängsten vor der Therapie. Nichtsdestoweniger wird das Nutzen-Risiko-Profil dieser Substanzen allgemein als sehr günstig eingeschätzt.

Seit gut einem Jahr sind nun sogenannte Biosimilars in Deutschland verfügbar. Biosimilars sind Arzneimittel, die eine fast gleiche Version des Wirkstoffs eines bereits im Markt befindlichen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittel) enthalten. Es ist vor allem der deutlich komplexere Herstellungsprozess, der die Biosimilars von den schon lange auf dem Markt befindlichen Generika unterscheidet. Dementsprechend unterscheidet sich der Zulassungsprozess durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) erheblich. Voraussetzung für die Vermarktung eines Biosimilars ist der Patentablauf des Referenzarzneimittels.

Die Zulassung des ersten Biosimilars für den TNF-Alpha-Blocker Infliximab im Februar 2015 hat die schon lange laufende Diskussion zu biologischen Arzneimitteln (erste Zulassung von Infliximab 1999) um den Aspekt der Gleichwertigkeit von Referenzarzneimitteln und Biosimilars erweitert. Vor diesem Hintergrund hat die BARMER GEK am

28. Januar 2016 in Wuppertal einen Workshop mit Patientenvertretern, ärztlichen und pharmazeutischen Experten und einer Vertreterin des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) als der in Deutschland für die Zulassung von biologischen Arzneimitteln zuständigen Bundesbehörde veranstaltet. Ziel des Workshops war es, Fragen von Patienten aufzugreifen und von Experten beantworten zu lassen. Unbeeinflusste fachkundige Informationen sind eine wichtige Voraussetzung dafür, dass Patienten zusammen mit ihrem Arzt auch schwierige therapeutische Entscheidungen bestmöglich treffen können.

Vertreter der Rheumaliga und der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) ergänzten die Fragen, die der BARMER GEK von ihren Versicherten gestellt worden waren. Als ärztlicher Experte für die Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nahm Professor Dr. Axel Dignaß an dem Workshop teil, als ärztlicher Experte für Fragen zur Rheumatologie Professor Dr. Jürgen Braun. Pharmazeutische Expertise steuerte Professor Theodor Dingermann bei. Das Paul-Ehrlich-Institut wurde durch Frau Dr. Elena Wolff-Holz vertreten.

Mit den nachfolgend wiedergegebenen redaktionell zusammengefassten Fragen von Patienten und Antworten von Experten zu biologischen Arzneimitteln möchte die BARMER GEK für betroffene Patienten dem Stand des medizinischen Wissens entsprechende Informationen verfügbar machen.

### „Was ist ein biologisches Arzneimittel und was ist ein Biosimilar?“

„Biologische Arzneimittel“ werden von lebenden Zellen hergestellt und aus diesen gewonnen. Diese Arzneimittel sind deutlich komplexer als die chemisch hergestellten konventionellen Arzneimittel. Nach Zulassung erhält ein biologisches Arzneimittel für eine begrenzte Zeit Patentschutz, das bedeutet, niemand außer dem Patentinhaber darf dieses Arzneimittel herstellen und vertreiben. Läuft der Patentschutz aus, dürfen auch andere Hersteller eine Version dieses biologischen Wirkstoffes herstellen und – nach Qualitätsbestätigung im Rahmen des Zulassungsprozesses – auf den Markt bringen. Biosimilars sind für ihre biologischen Referenzarzneimittel also so etwas wie Generika für das entsprechende Originalpräparat.

### „Unterscheidet sich die Qualität eines Biosimilars von der seines Referenzarzneimittels?“

Immer wieder hört man von Arzneimitteln – auch biologischen –, dass sie in anderen Ländern mit deutlich geringen Qualitätsstandards in der Arzneimittelproduktion hergestellt werden (sogenannte Biomimics). Diese Arzneimittel haben aber keine Chance, in Deutschland auf den Markt zu kommen, denn die Zulassungsvoraussetzungen für Biosimilars in Europa sind extrem streng: Die Qualität des Biosimilars und die seiner Herstellung muss grundsätzlich mindestens so hoch sein wie die des Referenzarzneimittels.

### „Was bedeutet es, dass Biosimilars dem Referenzarzneimittel ähnlich sind, aber nicht gleich?“

Der Begriff „ähnlich“ sorgt immer wieder für Verwirrung. Biosimilars und das Referenzarzneimittel sind grundsätzlich in allen wichtigen Eigenschaften identisch. Ähnlich bedeutet, dass sie sich in kleinen Details, die für die Funktion nicht kritisch sind, unterscheiden können. Das ist aber keine Besonderheit von Biosimilars, sondern eine Eigenschaft, die auch die Referenzarzneimittel haben: Im Laufe der Produktion ändern sich diese kleinen Details bei allen biologischen Arzneimitteln. Das bedeutet, dass ein biologisches Arzneimittel im Laufe der Zeit so etwas wie sein eigenes Biosimilar wird. Daher fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA für Biosimilars, aber auch für jede neue Charge des Referenzarzneimittels, dass in allen kritischen Eigenschaften Übereinstimmung belegt wird.

### „Sind Biosimilars weniger wirksam oder schlechter verträglich als die Referenzarzneimittel?“

Gerade wenn es um die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit geht, ist es wichtig, dass Patienten sich nicht allein auf Angaben der pharmazeutischen Hersteller verlassen müssen. Unabhängig und wissenschaftlich korrekt beurteilen die Zulassungsbehörden die Wirkung und Sicherheit jedes Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel auf der Basis aller zur Verfügung stehenden Daten. Nur wenn die Daten überzeugend und eindeutig darlegen, dass das Biosimilar genauso sicher und genauso wirksam ist wie das Referenzarzneimittel, kann es eine Zulassung in Europa erhalten. Bei uns

erhältliche Biosimilars haben diesen Beweis erbracht. Sie sind so wirksam und so gut verträglich wie die Referenzarzneimittel. Allenfalls sehr seltene unerwünschte Wirkungen würden erst bei jahrelangem Einsatz in der Praxis entdeckt werden können. Auch das unterscheidet sich aber nicht von allen anderen Medikamenten, die zugelassen werden. Deshalb gibt es sogenannte Pharmakovigilanzsysteme – die Hersteller sind verpflichtet, die erforderlichen Informationen regelmäßig zur Verfügung zu stellen.

### „Ist das Risiko der Antikörperbildung bei Biosimilars größer als beim Referenzarzneimittel?“

Das Immunsystem dient normalerweise der Abwehr von Infektionen wie etwa durch Bakterien oder Viren. Dabei spielt die Bildung von Antikörpern eine wichtige Rolle. Zum Teil erkennt das Immunsystem aber auch Medikamente als fremd und zeigt eine Abwehrreaktion gegen das Arzneimittel, das bedeutet: Es werden Antikörper dagegen gebildet. Dadurch kann es zu Infusionsreaktionen, einer Wirkabschwächung oder sogar einem Wirkverlust des Arzneimittels kommen. Antikörperbildung tritt bei verschiedenen Medikamenten und sowohl bei Referenzarzneimitteln als auch gleichermaßen bei Biosimilars auf. So hat eine große Studie (PLANETRA) gerade gezeigt, dass Antikörper gegen Remicade® genauso häufig entstehen wie gegen seine Biosimilars (Remsima® beziehungsweise Inflectra®). Auch die Umstellung vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar führte hierbei nicht zu einer vermehrten Antikörperbildung. Für die Zulassung eines Biosimilars muss die Herstellerfirma Daten zur Antikörperbildung vorlegen. Biosimilars, bei denen eine vermehrte Antikörperbildung im Vergleich zum Referenzarzneimittel vorliegt, erhalten in Europa keine Zulassung.

### „Wie können Biosimilars billiger sein als die Referenzarzneimittel, ohne dabei schlechter zu sein?“

Die Behauptung „billiger und gleich gut“ macht erst einmal skeptisch. Biosimilars wollen aber genau das erreichen. Bei gleicher Qualität des Produktes – geprüft durch die europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel – sind Biosimilars in der Regel preiswerter als das Referenzarzneimittel, weil die Kosten für Forschung und Entwicklung geringer sind als die Kosten der Entwicklung und Zulassung des Referenzarzneimittels. Das liegt daran, dass das Biosimilar sich auf die mit dem Referenzarzneimittel

durchgeführten Studien stützen kann. In jedem Fall führen sie dazu, dass auch die Hersteller des Referenzarzneimittels mit dem Preis heruntergehen – wie weit wird die Zukunft zeigen.

### „Ist es gefährlich, wenn der Arzt den Patienten auf ein Biosimilar umstellt?“

Dafür gibt es keinerlei Hinweise. Zur Erinnerung: Auch die Originalarzneimittel ändern sich von Produktionszyklus zu Produktionszyklus ein wenig. Für Remicade® beispielsweise sind seit Zulassung mehr als 30 Änderungen berichtet worden. Hierdurch wurden die klinische Wirksamkeit und Sicherheit nicht beeinflusst. Auch der „Switch“ vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar wurde in den Zulassungsstudien des Biosimilars geprüft. Alle mit dem Referenzarzneimittel behandelten Patienten wurden dabei auf das Biosimilar umgestellt. Wirkverlust, vermehrte Antikörperbildung oder schlechtere Verträglichkeit wurden dabei nicht beobachtet. Daher gibt es aus Expertensicht keinen Grund, vor der Weiterbehandlung mit einem Biosimilar Bedenken zu haben. Auch das PEI hat sich hierzu dezidiert positiv geäußert.

### „Wer entscheidet darüber, ob ein Referenzarzneimittel oder ein Biosimilar gegeben wird?“

Die therapeutische Entscheidung trifft der behandelnde Arzt gemeinsam mit dem Patienten. Dies ist maßgeblich für die Wahl der Therapie und des Therapeutikums. Wenn es mehrere gleichwertige therapeutische Alternativen gibt, ist der Arzt verpflichtet, in seiner Entscheidung auch wirtschaftliche Aspekte zu berücksichtigen. Damit wird sichergestellt, dass nicht unnötig Mittel aufgewendet werden müssen und somit alle Patienten die bestmögliche Therapie erhalten können.

### „Ergibt es einen Unterschied, wenn es für das Referenzarzneimittel mehr klinische Studien gibt?“

Klinische Studien sind entscheidend, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuen biologischen (Referenz-)Arzneimittels zu untersuchen. Bei einem Biosimilar handelt es sich aber nicht um einen neuen biologischen Wirkstoff, sondern „nur“ um eine andere Version eines bekannten biologischen (Referenz-)Arzneimittels. Deshalb legen

die Zulassungsbehörden bei Biosimilars viel mehr Wert auf die Ergebnisse moderner Analyse- und Testverfahren im Labor, um Übereinstimmung oder auch Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Arzneimitteln zu beurteilen, als auf klinische Studien. Folgerichtig fordert die EMA auch nur wenige klinische Studien für eine Zulassung. Hierfür wird nicht die häufigste Erkrankung für die Studie ausgesucht, sondern diejenige, bei der die größte Wahrscheinlichkeit besteht, Unterschiede zu erkennen, falls solche bestehen.

Schließlich dient die „Übertragbarkeit“ der vom Biosimilar-Hersteller vorgelegten Daten von der Behandlung einer Erkrankung auf die Behandlung anderer Erkrankungen nicht der Erleichterung der Arbeit der Zulassungsbehörde, sondern ist folgerichtige Konsequenz der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Biosimilars. Diese auch Extrapolation genannte Übertragbarkeit von wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht auf der gesamten vorliegenden Evidenz – wenn alle Ergebnisse die weitgehende Ähnlichkeit der Arzneimittel belegen, gibt es keine Grundlage anzunehmen, dass das Biosimilar sich bei anderen Erkrankungen anders verhält. Die gleiche Logik wird seit Jahren bei den Referenzarzneimitteln, beispielsweise nach Änderungen in deren Herstellungsprozess, angewendet.

In Zukunft wird es sehr viele neue Zulassungen für Biosimilars geben, denn auch viele Hersteller von Referenzarzneimitteln streben eine Zulassung von Biosimilars an. Daher werden sich Ärzte und Patienten daran gewöhnen müssen, dass es Alternativen gibt, die sich im Preis, aber nicht in der Qualität unterscheiden.

# ANHANG

Ingrid Schubert

## METHODISCHE HINWEISE ZU DEN ARZNEIMITTELANALYSEN

### Einleitung

Um den Umfang und die Art des Arzneimittelverbrauchs der Bevölkerung zu beschreiben, wird vielfach auf Verordnungsdaten der Krankenkassen zurückgegriffen. So nutzt auch der vorliegende Report die bei der BARMER GEK vorhandenen Abrechnungsdaten zu verordneten Arzneimitteln der Versicherten. Da alle Krankenhäuser, niedergelassenen Ärzte und Heilberufe sowie Apotheken die zulasten einer gesetzlichen Krankenkasse erbrachten Leistungen mit dieser versichertenbezogen abrechnen, kann mittels dieser Abrechnungsdaten der Status quo der Versorgung der Versicherten beschrieben werden.

Hierzu werden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisierte Daten genutzt. Das bedeutet, dass die individuelle versicherte Person nicht erkennbar ist, verschiedene Informationen, wie beispielsweise die ambulant oder stationär gestellten Diagnosen und Verordnungen, jedoch mittels einer Pseudo-Versichertennummer zusammengeführt werden können. Somit können über alle Versicherten betrachtet nicht nur Aussagen zur Häufigkeit von Erkrankungen, sondern auch zum Umfang des Arzneimittelverbrauchs und zur Häufigkeit und Art der medikamentösen Therapie von Erkrankungen getroffen werden. Mit anderen Worten: Die Versorgung der Versicherten wird im Spiegel der Krankenkassendaten nachgezeichnet. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass nicht alle ärztlichen Verordnungen von Arzneimitteln, sondern nur Verordnungen mit nachfolgender Einlösung der Verordnung in der Apotheke erfasst werden.

Die Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) werden, wenn sie für Analysen in der Versorgungsforschung herangezogen werden, auch als Routinedaten oder Sekundärdaten bezeichnet. Letzteres verweist darauf, dass die Daten ursprünglich zu anderen Zwecken erhoben wurden und in „sekundärer“ Nutzung für wissenschaftliche Analysen herangezogen werden. Wie auch bei Studien mit Primärdaten (Befragungen oder

Patientenuntersuchungen) gelten besondere Regeln und Empfehlungen, die bei der Datennutzung und Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und auch bei den hier durchgeführten Analysen zur Anwendung gekommen sind. Eine ausführliche Beschreibung der vorhandenen Datenquellen und Anwendungsmöglichkeiten findet sich im Handbuch Routinedaten im Gesundheitswesen (Swart et al. 2014: 201). Hinweise zum Umgang mit Routinedaten gibt die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (AGENS 2012)“ in der 3. Fassung des Jahres 2012.

Für die Interpretation der im Report dargestellten und auf diesen Daten beruhenden Aussagen sind Informationen darüber, wie die Daten und Ergebnisse gewonnen wurden, notwendig. Wichtige Details, die nur auf spezielle Analysen zutreffen, sind in den Fußzeilen der jeweiligen Abbildungen und Tabellen vermerkt.

### Datengrundlage

Datengrundlage sind die Abrechnungsdaten der BARMER GEK der Jahre 2010 bis 2015. Vor einer Datennutzung sind Aufbereitungsschritte wie Prüfung der Datenqualität und Plausibilität notwendig (Horenkamp-Sonntag et al. 2014). Die Einbeziehung früherer Jahre erlaubt die Analyse des Arzneimittelverbrauchs in Menge und Kosten über die Zeit.

Für die vorliegenden Analysen wurden neben den Abrechnungsdaten der zu verordneten Arzneimittel Informationen zu Alter, Geschlecht, Versichertenzeiten und Bundesland beziehungsweise KV-Regionen des Wohnortes der Versicherten (Stammdaten) genutzt sowie Informationen zu ambulanter und stationärer ärztlicher Behandlung.

Die Diagnosen sind nach der ICD-10 – der Internationalen Klassifikation für Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – kodiert und im ambulanten Sektor zusätzlich mit einem Modifikator zur Diagnosesicherheit versehen. Für die Analysen in diesem Report werden nur Diagnosen herangezogen, die mit einem Modifikator G (gesicherte Diagnose) oder Z (Zustand nach) versehen sind. Welche Diagnosen für die in diesem Report betrachteten rheumatischen Erkrankungen jeweils herangezogen wurden, ist im Anhang dieses Kapitels „ICD-Diagnosen“ ausgeführt. Im stationären Sektor werden kodierte Aufnahme- und Entlassungs- sowie Nebendiagnosen an die Krankenkassen

übermittelt. Im vorliegenden Report werden zur Definition von Erkrankten nur die Entlassungsdiagnosen aus der stationären Behandlung herangezogen.

Die im Report ausgewiesenen Arzneimittelverordnungen umfassen nur die Arzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden, das bedeutet, apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel – OTC-Präparate (over the counter) – bleiben unberücksichtigt. Bei einigen Wirkstoffen gibt es in Abhängigkeit von der Wirkstärke und Packungsgröße sowohl rezeptpflichtige (erstattungsfähige) als auch rezeptfreie Fertigarzneimittel. Dies trifft beispielsweise auf Diclofenac zu, ein Schmerz- und entzündungshemmendes Mittel, das in höherer Dosierung als rezeptpflichtige Substanz unter anderem bei rheumatoiden Arthritiden oder Morbus Bechterew zur Anwendung kommt. Jedes Fertigarzneimittel besitzt eine eigene bundeseinheitliche Nummer, die sogenannte Pharmazentralnummer (PZN), welche der Krankenkasse für verordnete und eingelöste Arzneimittel zu Abrechnungszwecken übermittelt wird. Mithilfe einer Datenbank können anhand der PZN unter anderem Wirkstoff(e), Hilfsstoff(e), die Darreichungsform und Einzeldosisstärke, Packungsgröße, Preis und Hersteller identifiziert werden. Für die Auswertungen ist der Wirkstoff von besonderem Interesse.

Anhand der sogenannten Stammdatei des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO), die hier genutzt wurde, wird jedem Fertigarzneimittel ein aus Zahlen und Buchstaben bestehender Code, die Anatomisch-Therapeutische-Chemische Klassifikation (ATC-Kode), zugewiesen. Aus diesem Code ist der Wirkstoff ableitbar, zusätzlich wird durch diese Stammdatei für jede Verordnung eines bestimmten Wirkstoffes die Wirkstoffmenge (in definierten Tagesdosen – DDD) ausgewiesen. Aus der Analyse für die Auswertungen im Kapitel 1 wurden jedoch die folgenden ATC-Kodes ausgeschlossen: V04 (Diagnostika), V06 (allgemeine Diätetika), V07 (alle übrigen nicht therapeutischen Mittel), V20 (Wundverbände), V60 (Homöopathika und Anthroposophika), V70 (Rezepturen) und V90 (Sondergruppen).

Im vorliegenden Report werden nur Arzneimittel mit eindeutigem ATC-Kode ausgewertet. Zusätzlich werden einige sogenannte Sonder-Pharmazentralnummern berücksichtigt. Damit werden beispielsweise Rezepturen gekennzeichnet. Für jede

Arzneimittelverordnung liegen die Apothekenabgabepreise vor, die bei der Berechnung der Arzneimittelkosten herangezogen werden. Zuzahlungen der Versicherten und Kosteneinsparungen durch Rabattverträge werden hierbei nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung der in einer Packung enthaltenen Tagesdosen wird das international anerkannte Konzept der definierten Tagesdosis (DDD) herangezogen, bei dem die in einer Packung enthaltene Anzahl an Tagesdosen anhand der im ATC-Kode hinterlegten täglichen Wirkstoffmenge berechnet wird, die sich – verkürzt dargestellt – ihrerseits aus der Erhaltungsdosis in der Hauptindikation ableitet.

Methodische Grenzen findet dieses Verfahren dort, wo die Dosierung des Arzneimittelwirkstoffes erhebliche Unterschiede bei der Behandlung von unterschiedlichen Indikationen aufweist (etwa wie bei Spironolacton) oder wenn sich die Dosierung mit dem Vorliegen einer Organfunktionseinschränkung, beispielsweise der Nieren, relevant ändert (zum ATC-Kode ausführlich unter [www.wido.de/amtI\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtI_atc-code.html)). Für die hier durchgeführten Analysen wurden die für jedes Jahr gültigen WIdO-Stammdateien mit Stand von Februar des darauffolgenden Jahres (zuletzt 02/2016) genutzt.

Neben Fertigarzneimitteln werden auch Rezepturen, eigens für den Patienten individuell angefertigte Arzneimittel, berücksichtigt. Rezepturen sind in dem Datensatz durch eine Sonder-PZN-Nummer gekennzeichnet, und diese ist wiederum mit der PZN des Fertigarzneimittels verbunden, das zur Herstellung der Rezeptur verwendet wurde. Gerade im Bereich der Biologika (insbesondere bei den Onkologika) werden häufig Rezepturen eingesetzt, die eine individuelle Dosierung erlauben.

Im stationären Sektor werden nur ausgewählte Arzneimittel, die eigens vergütet werden, durch einen eigenen Code (Kapitel 6 des Operationen- und Prozedurenschlüssels) erfasst. Hierzu zählen auch einige der Biologika. Im Report wird in der Übersicht zur Verordnung der Biologika der Anteil der Versicherten ausgewiesen, die diese Medikamente im stationären Sektor erhalten haben. Angaben zu den Tagesdosen und Kosten lagen hierzu jedoch nicht oder nur teilweise vor und werden deshalb in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Im Report werden als Kennzahlen für den Arzneimittelverbrauch die Anzahl an Verordnungen, verordneten Tagesdosen und die Arzneimittelausgaben (Apothekenabgabepreis, Kosten in Euro) gesamt und pro Kopf (beziehungsweise pro 100 Versicherte) ausgewiesen.

Der Schwerpunkt des Reports liegt auf der Analyse der Verordnungen von Biologika und Biosimilars. Als Biologika wurden im Rahmen dieser Analyse Wirkstoffe berücksichtigt, die gemäß des ABDA-Artikelstamms eindeutig den biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zugeordnet werden konnten. Eine Übersicht mit zugehöriger ATC-Klassifikation zeigt die Tabelle 1 im Anhang dieses Kapitels. Uneindeutig klassifizierte Wirkstoffe (beispielsweise Moroctocog alfa, Octocog alfa, Turoctocog alfa, Hyaluronsäure), die gemäß des Artikelstamms sowohl den konventionell als auch den biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zuzuordnen sind, werden in den hier durchgeführten Analysen nicht berücksichtigt. Ausgehend von der Liste der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel werden Filgrastim, Somatropin, Infliximab und Epoetin als biosimilar verfügbare Wirkstoffe untersucht. Angaben zu Änderungen im Herstellungsprozess konnten bei Infliximab (Remicade), Adalimumab (Humira) und Etanercept (Enbrel) dem European Public Assessment Report (EPAR-Berichte) der European Medicine Agency (EMA) entnommen werden.<sup>1</sup>

## Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit, über die in diesem Report Aussagen getroffen werden, sind die Versicherten der BARMER GEK, das heißt die beitragszahlenden Mitglieder, die mitversicherten Familienangehörigen und Rentner. Im Laufe eines Jahres ändert sich die Zahl der Versicherten durch Ein- und Austritte (beispielsweise Wechsel in eine andere Krankenkasse oder Versterben). Für die Analysen in Kapitel 1 und in Kapitel 2 wird, so-

<sup>1</sup> Remicade: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000240/WC500050890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000240/WC500050890.pdf)

Humira: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000481/WC500050869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000481/WC500050869.pdf)

Enbrel: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf)

fern nicht anderes angegeben, diese Grundgesamtheit durch alle Versicherten gebildet, die im jeweiligen Beobachtungsjahr mindestens einen Tag bei der BARMER GEK versichert waren.

## Prävalenz und Inzidenz von Erkrankungen und Therapien

Prävalenz und Inzidenz von Erkrankungen und Therapien sind wichtige Kennzahlen, die die Morbidität der Versicherten beschreiben. Im ersten Schritt sind hierzu die Erkrankungsfälle zu definieren, das heißt, es ist festzulegen, wann ein Versicherter als Patient mit einer bestimmten Erkrankung gewertet wird. Da Fehlkodierungen oder auch ein Fehlen des Modifikators „Verdacht auf“ nicht ausgeschlossen werden können, werden für die Falldefinition entweder eine Krankenhausentlassungsdiagnose oder die ambulante Diagnosenennung in mindestens zwei Quartalen gefordert (Schubert und Köster 2014). Dieses Vorgehen wird auch bei den in diesem Report in Kapitel 2 ausgewiesenen Analysen zu Häufigkeiten rheumatischer Erkrankungen angewandt. Eine Übersicht der eingezogenen ICD-Kodes findet sich in der Tabelle 3 dieses Kapitels.

- Die Prävalenz – ein Maß für die Erkrankungshäufigkeit – wird ermittelt als Quotient aus den Erkrankungsfällen (beispielsweise der Anzahl der Versicherten mit der Diagnose rheumatoide Arthritis) und der Grundgesamtheit (beziehungsweise den Versicherten in den verschiedenen Altersgruppen oder nach dem Geschlecht) im jeweiligen Beobachtungsjahr.
- Die Behandlungsprävalenz, das heißt der Anteil der Versicherten mit einer bestimmten Medikation, wird ermittelt aus dem Quotienten der Anzahl der Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines bestimmten Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe und der untersuchten Population (etwa der Grundgesamtheit beziehungsweise den Versicherten mit der jeweils untersuchten Erkrankung) in den verschiedenen Altersgruppen/nach Geschlecht im jeweiligen Beobachtungsjahr.
- Die Inzidenz ist eine Maßzahl für die Häufigkeit der Neuerkrankungen. Hier kommt es bei der Nutzung von Routinedaten zu Grenzen der Aussagefähigkeit, da die Informationen nur für einen bestimmten Zeitraum zur Verfügung stehen und nicht ausgeschlossen werden kann, dass die betrachtete Erkrankung schon früher einmal aufgetreten ist oder neu aufgetretene Erkrankungen nicht als Diagnose kodiert werden. Die ICD-10-Kodierung

erlaubt hier keine Differenzierung zwischen bestehender und neu aufgetretener Erkrankung. Aus diesem Grund ist es notwendig, bei der Nutzung von Krankenkassendaten immer anzugeben, welcher Zeitraum vor dem Inzidenzeitpunkt als erkrankungsfreie Zeit festgelegt wurde. Dies gilt auch für die Beschreibung einer erstmaligen Therapie. Auch hier ist die Schätzung der Zahl derer, die erstmals eine Verordnung eines bestimmten Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe erhalten, davon abhängig, wie groß der behandlungsfreie Zeitraum gewählt wird (Abbas et al. 2012). Im Kontext des vorliegenden Reports wurde für die Berechnung der Anzahl der Therapiebeginner (= Versicherte mit erstmaliger Verordnung) ein therapiefreier Zeitraum von 730 Tagen vor der ersten beobachtbaren Verordnung (hier eines Biologikums) im Jahr 2013 festgelegt.

### Therapiedauer, kontinuierliche Therapie und Therapieabbruch

Therapiedauer, kontinuierliche Therapie und Therapieabbruch sind relevante Kennziffern zur Beschreibung einer Therapie. In den Routinedaten sind keine Informationen darüber verfügbar, mit welcher Dosierung der Patient die Therapie durchführen soll. Aus dieser Angabe – der ärztlich verordneten täglichen Dosis – könnte die Reichweite einer Packung abgeschätzt werden. Ganz generell gilt für die arzneimittelbezogenen Auswertungen, dass keine Informationen darüber vorliegen, ob der Patient das Arzneimittel überhaupt eingenommen hat. Erkennbar ist jedoch, ob und in welchen Abständen ein Medikament verordnet und das Rezept in der Apotheke eingelöst wurde.

Um auf der Basis von Krankenkassendaten einen Eindruck von der Kontinuität der Therapie zu erhalten, müssen Annahmen zur täglich eingenommenen Dosis getroffen werden. Zum einen kann ermittelt werden, welche durchschnittlich errechnete Tagesdosis sich ergibt, wenn man die Anzahl aller verordneten Tagesdosen aufsummiert und durch die Anzahl der Tage zwischen der ersten und letzten Verordnung teilt (hierzu können verschiedene Lageparameter wie Mittelwert, Median, Perzentile angegeben werden). Dieses Vorgehen einer errechneten, verordneten täglichen Dosierung (prescribed daily dose – PDD) ist jedoch nur sinnvoll bei Arzneimitteln, bei denen eine kontinuierliche Einnahme zu erwarten ist und mehrere Verordnungen vorliegen. Diese mittlere errechnete Dosierung oder ein vorab aus klinischer Perspektive

festgelegter Wert für die Tagesdosis können dann im nächsten Schritt herangezogen werden, um die theoretische Therapiedauer zu bestimmen.

Für jede Verordnung wird dabei unter Annahme dieser gewählten täglichen Dosis die Reichweite bestimmt. Dabei muss noch festgelegt werden, wann „Lücken“ zwischen zwei Verordnungen noch als Behandlungszeit gerechnet werden (etwa bei der Annahme einer geringeren täglichen Dosis) und ab wann von einem Therapieabbruch beziehungsweise einer Therapieunterbrechung gesprochen werden soll. Hierzu gibt es keinen einheitlich definierten Standard, deshalb werden die der Auswertung zugrunde liegenden Annahmen bei der Berechnung jeweils angegeben. Festzulegen ist auch, ob die Tage mit Krankenhausaufenthalt bei der Berechnung berücksichtigt, das bedeutet aus der Beobachtungszeit ausgeschlossen werden sollen, da die Therapie in dieser Zeit mit vom Krankenhaus zur Verfügung gestellten Arzneimitteln erfolgt. Dies ist dann besonders wichtig, wenn Therapien von Erkrankungen betrachtet werden, bei denen eine hohe Hospitalisierungsrate besteht und keine OPS-Angaben zur Arzneimitteltherapie zur Verfügung stehen. Als Hinweis auf gute Adhärenz wird gewertet, wenn zumindest für 80 Prozent des Beobachtungszeitraums ausreichend verordnete und eingelöste Arzneimittel gefunden werden, wobei unterschiedliche Verfahren zur Berechnung zur Anwendung kommen (Andrade et al. 2006; Nau 2012).

Für die Analyse dieses Reports zur Therapiedauer der Biologika bei antirheumatischer Therapie wurde eine tägliche Dosierung von zumindest 0,5 DDD für die Reichweitenberechnung zugrunde gelegt. Von einem Therapieabbruch wurde erst ausgegangen, wenn nach einem auf diese Weise ermittelten Therapieende innerhalb von 91 Tagen keine weitere Verordnung erfolgte. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass die international festgelegten definierten Tagesdosen sich zwar an den Dosierungen in den Zulassungsstudien orientieren, doch nicht das gesamte Spektrum der in der Routineversorgung eingesetzten Dosierungen abbilden und auch keine Dosierungsempfehlung darstellen. Die DDD sind eine rechnerische Größe, um den Arzneiverbrauch über die Zeit und zwischen verschiedenen Ländern vergleichen zu können. Auch im hier vorliegenden Report geben die Angaben zu den Tagesdosen über die Zeit eine Vorstellung, wie sich der Verbrauch entwickelt hat und sich zur Zahl der behandelten Personen und Kosten verhält.

## Regionale Varianz

Regionale Varianz zeigt sich in vielen Analysen zur Morbidität wie auch zur Inanspruchnahme von Leistungen wie beispielsweise bei Arzneimittelverordnungen oder auch bei operativen Eingriffen wie unter anderem im Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung dargestellt ([www.versorgungsatlas.de/](http://www.versorgungsatlas.de/)). Die Gründe für diese Varianz sind vielfältig und nicht immer vollumfänglich geklärt – hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Wichtige Einflussfaktoren sind Alter und Geschlecht, aber auch der sozioökonomische Status. Diese Faktoren allein reichen jedoch zur Erklärung von Unterschieden nicht aus, denn die Varianz bleibt auch vielfach nach Kontrolle für diese Faktoren bestehen. Einflüsse zu kontrollieren bedeutet, dass man durch statistische Verfahren die vorhandenen Unterschiede zwischen Regionen etwa bezüglich der Merkmale Alter, Geschlecht oder auch noch weiterer Faktoren nivelliert, das bedeutet die Regionen sich diesbezüglich nicht unterscheiden. Als weitere Faktoren sind Unterschiede in den Angebotsstrukturen, „medizinische Schulen und Lehrmeinungen“, fehlende Standards und Patientenpräferenzen zu nennen. Im vorliegenden Report wird das Verordnungsverhalten in Bezug auf Biologika nach den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigung untersucht.

Um einen direkten Vergleich der Regionen zu ermöglichen, der nicht von einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Population beeinflusst wird, werden bei diesen Analysen nicht die ermittelten Behandlungshäufigkeiten bei der BARMER GEK-Bevölkerung ausgewiesen, sondern die Werte, die sich ergeben würden, wenn die BARMER GEK-Versicherten in diesen Regionen die Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (gesamt, nicht nur der gesetzlich Krankenversicherten) aufweisen würden. Mit anderen Worten: Die Ergebnisse für die BARMER GEK-Versicherten in den einzelnen Regionen werden auf eine gemeinsame Population standardisiert, sodass die Unterschiede zwischen den Regionen nicht mit einer unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsverteilung erklärt werden können. Dieses Verfahren wird als direkte Standardisierung (RKI GBE-Glossar) bezeichnet. Es wird hierbei auf Zehn-Jahres-Altersgruppen standardisiert. Die Angaben zur Struktur der Bevölkerung sind dem Bericht „Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011“ (Statistisches Bundesamt 2015) entnommen.

## Literatur

- Abbas, S., Ihle, P., Köster, I., Schubert, I. (2012): Estimation of disease incidence in claims data dependent on the length of follow-up: a methodological approach. *Health Services Research* 47. S. 746–755.
- Andrade, S. E., Kahler, K. H., Frech, F., Chan, K. A. (2006): Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 15. S. 565–574.
- Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (2012): Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen (3. Fassung).
- Horenkamp-Sonntag, D., Linder, R., Wenzel, F., Gerste, B., Ihle, P. (2014): Prüfung der Datenqualität und Validität von GKV-Routinedaten. In: Swart, E. et al. (Hrsg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern. S. 314–330.
- Nau, D. P. (2012): Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence; Pharmacy Quality Alliance: Research & Performance Measurement. [www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20MPR.pdf](http://www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20MPR.pdf) (Download 12.04.2016).
- RKI: GBE-Glossar-Standardisierung: [www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/-Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe\\_glossar\\_catalog.html;jsessionid=63839F7D509977F45FC96C2CB8EDC3BB.2\\_cid390?nn=2370676&cms\\_lv2=3686306](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/-Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html;jsessionid=63839F7D509977F45FC96C2CB8EDC3BB.2_cid390?nn=2370676&cms_lv2=3686306) (Download 12.04.2016).
- Schubert, I., Köster, I. (2014): Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart, E. et al. (Hrsg.) Routinedaten im Gesundheitswesen. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern. S. 358–368.
- Statisches Bundesamt (2015): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. April 2015. Wiesbaden.
- Swart, E., Ihle, P., Gothe, H., Matusiewicz, D. (Hrsg.) (2014): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern.

**Tabelle 1: Biologika (Klassifikation als biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe gemäß ABDA-Artikelstamm)**

ATC (amtlich)	ATC (amtlich – Name)
A10AB01	Insulin (human)
A10AB04	Insulin lispro
A10AB05	Insulin aspart
A10AB06	Insulin glulisin
A10AC01	Insulin (human)
A10AD01	Insulin (human)
A10AD04	Insulin lispro
A10AD05	Insulin aspart
A10AE	Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend
A10AE04	Insulin glargin
A10AE05	Insulin detemir
A10AE06	Insulin degludec
A10BX07	Liraglutid
A16AB02	Imiglucerase
A16AB03	Agalsidase alfa
A16AB04	Agalsidase beta
A16AB05	Laronidase
A16AB07	Alglucosidase alfa
A16AB08	Galsulfase
A16AB09	Idursulfase
A16AB10	Velaglucerase alfa
A16AB12	Elosulfase alfa
A16AX08	Teduglutid
B01AC13	Abciximab
B01AD02	Alteplase
B01AD07	Reteplase
B01AD11	Tenecteplase
B02BD08	Eptacog alfa (aktiviert)
B02BD09	Nonacog alfa
B02BX04	Romiplostim
B03XA01	Erythropoietin
B03XA02	Darbepoetin alfa
B03XA03	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
B06AC04	Conestat alfa
C10AX10	Alipogen tiparvec
C10AX	andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
G03GA05	Follitropin alfa
G03GA06	Follitropin beta
G03GA07	Lutropin alfa
G03GA08	Choriongonadotropin alfa
G03GA09	Corifollitropin alfa
G03GA21	Lutropin alfa und Follitropin alfa

ATC (amtlich)	ATC (amtlich – Name)
H01AC01	Somatropin
H01AC03	Mecasermin
H01AX01	Pegvisomant
H04AA01	Glucagon
H05AA02	Teriparatid
J06BB16	Palivizumab
J07AE01	Cholera, inaktiviert, ganze Zelle
J07AH09	Meningokokken B, Multikomponenten-Impfstoff
J07BA01	FSME, inaktiviert, ganzes Virus
J07BA02	Encephalitis, japanische, inaktiviert, ganzes Virus
J07BB03	Influenza, lebend abgeschwächt
J07BC01	Hepatitis B, gereinigtes Antigen
J07BC02	Hepatitis A, inaktiviert, ganzes Virus
J07BC03	Hepatitis A, gereinigtes Antigen
J07BC20	Kombinationen
J07BD01	Masern, lebend abgeschwächt
J07BD52	Masern, Kombinationen mit Mumps und Röteln, lebend abgeschwächt
J07BD54	Masern, Kombinationen mit Mumps, Röteln und Varicella, lebend abgeschwächt
J07BF03	Poliomyelitis, trivalent, inaktiviert, ganzes Virus
J07BG01	Tollwut, inaktiviert, ganzes Virus
J07BH01	Rotavirus, lebend abgeschwächt
J07BH02	Rotavirus, pentavalent, lebend, Reassortanten
J07BK01	Varicella, lebend abgeschwächt
J07BK02	Zoster Virus, lebend abgeschwächt
J07BL01	Gelbfieber, lebend abgeschwächt
J07BM01	Humaner Papillomvirus-Impfstoff (Typen 6,11,16,18)
J07BM02	Humaner Papillomvirus-Impfstoff (Typen 16,18)
J07CA01	Diphtherie-Poliomyelitis-Tetanus
J07CA02	Diphtherie-Pertussis-Poliomyelitis-Tetanus
J07CA06	Diphtherie-Haemophilus influenzae B-Pertussis-Poliomyelitis-Tetanus
J07CA09	Diphtherie-Haemophilus influenzae B-Pertussis-Poliomyelitis-Tetanus-Hepatitis B
J07CA10	Typhus-Hepatitis A
L01XC02	Rituximab
L01XC03	Trastuzumab
L01XC06	Cetuximab
L01XC07	Bevacizumab
L01XC08	Panitumumab
L01XC09	Catumaxomab
L01XC10	Ofatumumab
L01XC11	Ipilimumab
L01XC12	Brentuximab vedotin
L01XC13	Pertuzumab
L01XC14	Trastuzumab emtansin
L01XC15	Obinutuzumab
L01XX44	Aflibercept

ATC (amtlich)	ATC (amtlich – Name)
L03AA02	Filgrastim
L03AA10	Lenograstim
L03AA13	Pegfilgrastim
L03AA14	Lipefilgrastim
L03AB18	Interferon gamma 1b
L03AB04	Interferon alfa-2a
L03AB05	Interferon alfa-2b
L03AB07	Interferon beta-1a
L03AB08	Interferon beta-1b
L03AB10	Peginterferon alfa-2b
L03AB11	Peginterferon alfa-2a
L03AB13	Peginterferon beta-1a
L03AC01	Aldesleukin
L03AX11	Tasonermin
L04AA23	Natalizumab
L04AA24	Abatacept
L04AA25	Eculizumab
L04AA26	Belimumab
L04AA28	Belatacept
L04AA33	Vedolizumab
L04AA34	Alemtuzumab
L04AB01	Etanercept
L04AB02	Infliximab
L04AB04	Adalimumab
L04AB05	Certolizumab pegol
L04AB06	Golimumab
L04AC02	Basiliximab
L04AC03	Anakinra
L04AC05	Ustekinumab
L04AC06	Mepolizumab
L04AC07	Tocilizumab
L04AC08	Canakinumab
L04AC10	Secukinumab
L04AC11	Siltuximab
M05BC01	Diboterminalfa
M05BX04	Denosumab
R03DX05	Omalizumab
R05CB13	Dornase alfa (Desoxyribonuclease)
S01LA04	Ranibizumab
S01LA05	Aflibercept
S01XA22	Ocriplasmin
V03AF07	Rasburicase
V03AF08	Palifermin
V04CJ01	Thyrotropin
V10XX02	(90Y)Ibritumomab tiuxetan

Tabelle 2: OPS-kodierte Biologika

ATC (amtlich)	ATC (amtlich – Name)	OPS
L01XC02	Rituximab, intravenös	6-001.h
L01XC02	Rituximab, subkuta	6-001.j
L01XC03	Trastuzumab, intravenös	6-001.k
L01XC03	Trastuzumab, subkutan	6-001.m
L01XC06	Cetuximab	6-001.a
L01XC07	Bevacizumab	6-002.9
L01XC08	Panitumumab	6-004.7
L01XC09	Catumaxomab	6-005.1
L01XC10	Ofatumumab	6-006.4
L01XC11	Ipilimumab	6-006.3
L01XC12	Brentuximab vedotin	6-006.b
L03AA02	Filgrastim	6-002.1
L03AA10	Lenograstim	6-002.2
L03AA13	Pegfilgrastim	6-002.7
L04AA23	Natalizumab	6-003.f
L04AA24	Abatacept	6-003.m
L04AA25	Eculizumab	6-003.h
L04AA26	Belimumab	6-006.6
L04AA34	Alemtuzumab	6-001.0
L04AB01	Etanercept	6-002.b
L04AB02	Infliximab	6-001.e
L04AB04	Adalimumab	6-001.d
L04AB05	Certolizumab pegol	6-005.7
L04AB06	Golimumab	6-005.2
L04AC05	Ustekinumab	6-005.j
L04AC07	Tocilizumab	6-005.3
L04AC08	Canakinumab	6-006.7

Tabelle 3: ICD-Diagnosen

ICD 10	Text
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	
M05.0-	Felty-Syndrom
M05.1-	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis
M05.2	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis
M05.3-	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonst. Organe und Organsysteme
M05.8-	sonstige seropositive chronische Polyarthritis
M05.9-	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M06.0-	Seronegative chronische Polyarthritis
M06.1.-	Adulte Form der Stillkrankheit
M06.2-	Bursitis bei chronischer Polyarthritis
M06.3-	Rheumaknoten

ICD 10	Text
M06.4-	Entzündliche Polyarthropathie
M06.8-	sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritiden
M06.9-	Chronische Polyarthritiden, nicht näher bezeichnet
M08.0-	Juvenile chronische Polyarthritiden, adulter Typ
M08.2.	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form
M08.3-	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form
M08.4-	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form
M08.8-	sonstige juvenile Arthritis
M08.9-	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet
M09.8-	Juvenile Arthritis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
<b>Morbus Crohn</b>	
K50.-	Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
M07.4-	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]
M09.1	Juvenile Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]
<b>Colitis ulcerosa</b>	
K51.-	Colitis ulcerosa
M07.5-	Arthritis bei Colitis ulcerosa
M09.2.-	Juvenile Arthritis bei Colitis ulcerosa
<b>Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)</b>	
M45.-	Spondylitis ankylosans Icd Spondylitis ankylosans
<b>Spondylopathien (ohne Morbus Bechterew)</b>	
M46.-	sonstige entzündliche Spondylopathien
M47.-	Spondylose
M48.-	sonstige Spondylopathien
M49.-	Spondylopathien bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
<b>Psoriasisarthritis</b>	
L40.5	Psoriasis-Arthropathie
M07.0	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica
M07.1	Arthritis mutilans
M07.2	Spondylitis psoriatica
M07.3	sonstige psoriatische Arthritiden
M09.0	Juvenile Arthritis bei Psoriasis
<b>Plaquesoriasis</b>	
L40 ohne	Psoriasis
L40.5	

## AUTORENVERZEICHNIS

Theo Dinger mann, Prof. Dr., Seniorprofessor, Institut für Pharmazeutische Biologie der Goethe Universität Frankfurt am Main.

Johann Fischaleck, Fachapotheker für klinische Pharmazie, Teamleiter Arzneimittel, Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, München.

Mathias Flume, Dr. rer. nat., Geschäftsbereichsleiter Verordnungsmanagement, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Dortmund.

Daniel Grandt, Prof. Dr. med., Chefarzt Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH.

Peter Ihle, Leitung IT und Datenmanagement, PMV forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Jutta Küpper-Nybelen, Dr. sc. hum. MPH, wissenschaftliche Mitarbeiterin, PMV Forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Veronika Lappe, Dr. rer. hum. biol., MPH, wissenschaftliche Mitarbeiterin, PMV Forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Ingrid Schubert, Dr. rer. soc., Leiterin der PMV Forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Anja Strangfeld, Dr. med., Leiterin Gruppe Pharmakoepidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Berlin.

Martina Weise, Dr. med., Leiterin des Fachgebietes Diabetes/Kardiovaskuläres System, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM, Bonn.

Angela Zink, Prof. Dr., Leiterin Programmbereich Epidemiologie und Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin.

## DEUTSCHLAND NACH KV-17-REGIONEN



- Baden-Württemberg – KV 52
- Bayern – KV 71
- Berlin – KV 72
- Bremen – KV 3
- Brandenburg – KV 83
- Hamburg – KV 2
- Hessen – KV 46
- Schleswig-Holstein – KV 1
- Mecklenburg-Vorpommern – KV 78
- Niedersachsen – KV 17
- Nordrhein – KV 38
- Rheinland-Pfalz – KV 51
- Saarland – KV 73
- Sachsen – KV 98
- Sachsen-Anhalt – KV 88
- Thüringen – KV 93
- Westfalen-Lippe – KV 20