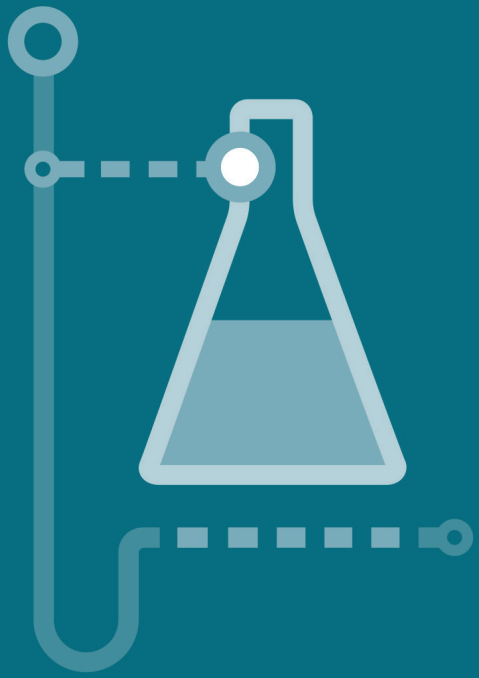
BARMER



Arzneimittelreport 2017

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse

herausgegeben von Daniel Grandt
und Ingrid Schubert

Band 3

Arzneimittelreport 2017

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse

herausgegeben von Daniel Grandt
und Ingrid Schubert

Band 3

Impressum

BARMER GEK
Postfach 110704
10837 Berlin

BARMER GEK Hauptverwaltung
Lichtscheider Straße 89
42285 Wuppertal

Daniel Grandt
Klinikum Saarbrücken gGmbH
Klinik für Innere Medizin I

Ingrid Schubert
PMV forschungsgruppe
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 (Print): 978-3-946199-10-6 ISBN (PDF): 978-3-946199-27-4

Die Datenanalysen bis einschließlich der Kalender-/Auswertungsjahre 2015/2016 beziehen sich auf den Datenbestand der vormaligen BARMER GEK.

Im Sinne der besseren Lesbarkeit wurde überwiegend die grammatikalisch männliche Sprachform gewählt. Wenn im Text die männliche Sprachform genannt ist, ist damit sowohl die männliche als auch die weibliche Sprachform gemeint. 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

Zusammenfassung der Ergebnisse 10

Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen 18

1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

1.1 Gesetzliche und übergeordnete Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 34

1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen 37

1.3 Ergebnisse der Analysen 38

2 Schwerpunktthema: Medikamentöse Tumortherapie

2.1 Medikamentöse Tumortherapie 118

2.2 Administrative Prävalenz onkologischer Erkrankungen 119

2.3 Prävalenz medikamentöser Tumortherapie 132

2.4 Kosten medikamentöser Tumortherapie 138

2.5 Ausgaben für Onkologika nach Tumorerkrankung 166

2.6 Verordnungshäufigkeit onkologischer Arzneimittel 186

2.7 Tumortherapie in den letzten Lebensmonaten 194

2.8 Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose 197

2.9 Verwurf bei onkologischen Rezeptur-Arzneimitteln 200

2.10 Versorgungsengpässe bei onkologischen Arzneimitteln 208

3 Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt Onkologika

Die Bedeutung der Behandlungserfahrungen für das Verständnis der Patientenperspektive bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen 224

Ethan Basch und Daniel Grandt

Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways
für Patient, Arzt und Hersteller ... 232
Wolf-Dieter Ludwig
Erfahrungen aus der frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel –
Blickwinkel des G-BA ... 248
Josef Hecken
Kostenintensive Krebsmedikamente – Preise im internationalen Vergleich ... 252
Sabine Vogler
Knappe Kassen und statistische Leben. Rationalität und Solidarität
in der Gesetzlichen Krankenversicherung ... 268
Weyma Lübbe
Verwurf und Haltbarkeitsangaben als Strategien zur Umsatzmaximierung ... 276
Irene Krämer und Daniel Grandt
Nicht lieferbar! Versorgungsabbruch unverzichtbarer Onkologika ... 288
Bernhard Wörmann

4 Anhang

4 .1 Abbildungsverzeichnis ... 298
4.2 Tabellenverzeichnis ... 300
4.3 Kartenverzeichnis ... 307
4.4 Abkürzungsverzeichnis ... 307
4.5 Publikationen zur BARMER-Schriftenreihe ... 308
4.6 Autorenverzeichnis ... 313
4.7 Deutschland nach KV-17-Regionen ... 314

Vorwort

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

in Deutschland leiden etwa vier Millionen Menschen an Krebs. Inzwischen stehen neue Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, sodass immer mehr Betroffene mit dieser schweren Erkrankung länger überleben können. Damit wird Krebs zunehmend zu einer chronischen Erkrankung. Männer leiden am häufigsten unter Prostatakrebs, gefolgt von Darmkrebs und Blasenkrebs. Die häufigsten prävalenten Krebserkrankungen bei Frauen sind Brustkrebs, Darm- und Hautkrebs. Jeder Betroffene erwartet zu Recht eine sehr gute und passgenaue Therapie. Der medizinische Fortschritt bietet hier für immer mehr Tumorentitäten neue individualisierte Behandlungsmöglichkeiten. Der Fortschritt vollzieht sich immer dynamischer, immer rascher ändern sich die Therapieoptionen, wenn neue Arzneimittel auf den Markt kommen. Allerdings ist jede neue Generation von Präparaten mit massiven Preisaufschlägen verbunden. Lagen die Arzneimittelkosten für eine typische Chemotherapie in der Primärtherapiephase in den 1990er Jahren umgerechnet noch bei wenigen tausend Euro, so waren es zehn Jahre später einige zehntausend Euro und heute erreichen die Kosten in vielen Fällen eine Größenordnung von hunderttausend Euro und mehr. Und dieser Trend setzt sich dynamisch fort.

Allein die Ausgaben für ambulante onkologische Arzneimittel sind seit dem Jahr 2011 um 41 Prozent angewachsen und damit deutlich höher als die Kostensteigerung für alle anderen Arzneimittel. Fünf der zehn Arzneimittel mit der aktuell größten Umsatzsteigerung sind solche zur Behandlung von Tumorerkrankungen. Die Therapiekosten zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit Hautkrebs haben sich beispielsweise in fünf Jahren fast verachtfacht.

Dabei spielt die steigende Zahl der Betroffenen hierbei nur eine geringe Rolle. Lediglich acht Prozent der Kostensteigerungen seit dem Jahr 2011 werden durch die höhere Anzahl an Patienten verursacht. Mehr als 90 Prozent der Ausgabensteigerungen für onkologische Arzneitherapien entstehen hingegen durch höhere Herstellerpreise.

Weitere Kostensteigerungen sind zu erwarten – nicht nur durch die Zulassung noch teurerer Präparate, sondern weil zunehmend Kombinationstherapien biotechnologisch hergestellter Präparate eingesetzt werden. Bei der gleichzeitigen Gabe von Vemurafenib plus Cobimetinib fallen auf das Jahr hochgerechnet Behandlungskosten von fast 200.000 Euro an. Damit kann eine Verlängerung des Überlebens ohne weiteres Tumorwachstum bei einem kleinen Teil der Patienten mit schwarzem Hautkrebs um im statistischen Mittel 3,7 Monate erreicht werden. Wird eine neue Klasse von Arzneimitteln gegen Krebs, die sogenannten Checkpointinhibitoren, in die Therapieregime integriert, kalkulieren die Onkologen mit Kosten von mehreren hunderttausend Euro pro Patient.

Die Teilhabe aller Versicherten am medizinischen Fortschritt ist eine der zentralen Stärken der GKV. Wir benötigen eine Diskussion darüber, wie der Einsatz dieser Innovationen gesteuert werden kann, aber auch darüber, welche Preise von den Beitragszahlern finanziert werden können und sollen. Viele pharmazeutische Unternehmen haben ihre Forschung auf den Sektor der Onkologika fokussiert, weil hier der Bedarf an wirksamen Therapeutika noch besonders dringend und die Chance, hohe Preise im Markt durchzusetzen, besonders groß ist. Es ist sehr schwierig, darüber zu diskutieren, ob mehrere hunderttausend Euro für eine neue Therapie, die statistisch nur wenige Wochen Lebenszeitverlängerung bewirkt, angemessen sein kann. Betrachten wir die Entwicklung insgesamt, so ist für eine Entscheidungsfindung zum Einsatz der Innovationen eine gute Evidenzlage unerlässlich sowie andererseits eine Verhandlung über angemessene Preise, die von der Solidargemeinschaft der Beitragszahler aufgebracht werden können.

Mein Dank gilt in besonderer Weise dem Autorenteam des Reports. Dieser ist ein Gemeinschaftswerk von Wissenschaftlern der Universität Saarbrücken um Professor Daniel Grandt und der PMV forschungsgruppe von Frau Dr. Ingrid Schubert aus Köln. Auch den Autoren der Gastbeiträge möchte ich herzlich danken. Den Leserinnen und Lesern unseres Arzneimittelreports 2017 wünsche ich eine anregende Lektüre.

Prof. Dr. Christoph Straub
Vorstandsvorsitzender
BARMER

Berlin, im Juni 2017

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die neue Struktur des Arzneimittelreports hat sich bewährt und wird beibehalten: Standardisierte Analysen zur Arzneimitteltherapie im Kapitel 1, detaillierte Analysen zu einem Schwerpunktthema im Kapitel 2 und Autorenbeiträge von Experten hierzu im Kapitel 3. Erstmals sind hierfür nicht nur führende nationale, sondern auch hochkarätige internationale Experten gewonnen worden. In Anbetracht des diesjährigen Themenschwerpunktes „medikamentöse Tumortherapie" stellt dies eine wichtige Weiterentwicklung des Konzeptes dar.

Es ist nicht überraschend, dass auch im Jahr 2016 die Ausgaben für Arzneimittel für BARMER-Versicherte gestiegen sind: Mit 5,3 Milliarden Euro wurden im letzten Jahr 182 Millionen Euro mehr für Arzneimittel inklusive Rezepturarzneimittel aufgewandt als im Jahr 2015. Dies entspricht einem Betrag von 595 Euro pro Versichertem und einer Steigerung von 4,9 Prozent im Jahresvergleich. 77 Prozent der BARMER-Versicherten wurden im Jahr 2016 mit Arzneimitteln behandelt, wobei der Einsatz extrem hochpreisiger Arzneimittel dazu geführt hat, dass 80 Prozent der Ausgaben auf nur 17 Prozent der Versicherten entfielen und 50 Prozent der Ausgaben auf 2,2 Prozent der Versicherten. Zum Vergleich: Im Jahr 2010 entfielen 50 Prozent der Ausgaben noch auf 4,6 Prozent der Versicherten.

Hochpreisige Arzneimittel sind die Kostentreiber: Nivolumab, das Arzneimittel mit der stärksten Ausgabensteigerung bei BARMER-Versicherten im Jahresvergleich, ist allein für mehr als 25 Millionen Euro Mehrausgaben im Jahr 2016 verantwortlich. Nivolumab (Opdivo®) ist ein Checkpoint-Inhibitor, der als monoklonaler Antikörper gegen den „Programmed-Death-1-Rezeptor" (PD1) die Immuntoleranz gegen bestimmte Tumorzellen aufheben kann. Zugelassen ist Nivolumab seit Juni 2015 beim metastasierten malignen Melanom mit BRAF-V600-Mutation, seit Juli 2015 beim metastasierten nichtkleinzelligen Plattenepithel-Lungenkrebs und seit Juni 2016 beim fortgeschrittenen Urothealkarzinom.

Fünf der zehn Arzneimittel mit der größten Umsatzsteigerung von 2015 zu 2016 sind Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen. Mit Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiterer PD1-Rezeptorantikörper, zugelassen zur Monotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms, für neun Millionen Euro Mehrausgaben verantwortlich. Die Behandlungskosten pro Patient liegen bei über 100.000 Euro pro Jahr. Die fünf Onkologika mit der stärksten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten von 2015 zu 2016 sind für 61 Millionen Euro Mehrausgaben verantwortlich. Allein die Kostensteigerung in der Tumortherapie von 2015 zu 2016 übersteigt die gesamten Ausgaben für die Behandlung der Hepatitis C im Jahr 2015. Dies zeigt die ökonomische Relevanz neuer onkologischer Arzneimittel für die Ausgabenentwicklung und die Bedeutung des Themenschwerpunktes dieses Arzneimittelreports.

Die Ausgaben für die ambulante onkologische Therapie BARMER-Versicherter haben im Verlauf von 2011 bis 2015 um 41 Prozent zugenommen. Rund 90 Prozent der Steigerung der Ausgaben für die onkologische Arzneitherapie BARMER-Versicherter von 2011 bis 2015 sind durch höhere Preise eingesetzter Arzneimittel begründet. Die Therapiekosten für ein neues Arzneimittel liegen nicht selten im Bereich von 100.000 Euro pro Patient und Jahr. Auch geht der Trend zur Kombination und zum konsekutiven Einsatz neuer Arzneimittel – wodurch Therapiekosten noch einmal erheblich erhöht werden – und entfernt sich von der zeitlich begrenzten Therapie hin zur Dauertherapie: Die Behandlung erfolgt häufig nicht mehr über eine definierte Anzahl von Zyklen, sondern bis zur Erkrankungsprogression (oder darüber hinaus).

Das, was nach erheblichem therapeutischen Fortschritt klingt, ist bei genauerer Betrachtung oft ernüchternd, wie Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), in seinem Beitrag im Kapitel 3 dieses Reports darstellt. Ganz überwiegend werden die neuen Onkologika in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eingesetzt und bewirken keine Heilung, sondern oftmals nur eine kurzfristige Verlangsamung der Erkrankung und nur zum Teil eine Lebensverlängerung, die dann nur wenige Wochen bis Monate beträgt.

Den Mangel an aussagekräftigen Daten zum patientenrelevanten Nutzen zum Zeitpunkt der Zulassung beklagen Prof. Josef Hecken und Prof. Wolf-Dieter Ludwig, Vorstandsvorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), in ihren Beiträgen.

Prof. Wolf-Dieter Ludwig erläutert die lukrative Strategie pharmazeutischer Unternehmer, Onkologika als Orphan Drugs auf den Markt zu bringen, und bemängelt, dass fehlende Evidenz nach der Zulassung nicht nachgeliefert wird. Er fordert, dass Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG einer regulären Nutzenbewertung unterworfen werden, anstatt dass ihr Nutzen ungeprüft vorausgesetzt wird.

Bei Versicherten der BARMER sind die Kosten pro behandeltem Versicherten bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs innerhalb von fünf Jahren um 53 Prozent angestiegen. Die Therapiekosten des malignen Melanoms pro behandeltem Patienten haben sich nach den vorliegenden Analysen in fünf Jahren fast verachtfacht. Maximal wurden pro Patient während des Beobachtungsjahres beim malignen Melanom 144.000 Euro, beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs 108.000 Euro, beim Darmkrebs 105.000 Euro, beim Magenkrebs 108.000 Euro und beim Brustkrebs 112.000 Euro erreicht.

Die Zahl der Empfänger neuer Onkologika hat sich zwischen den Jahren 2011 und 2015 mehr als verdoppelt. Im Jahr 2015 erhielten zwölf Prozent aller Patienten mit Onkologika eine Verordnung mit einem neuen Wirkstoff. Die Ausgaben für neue Onkologika haben sich zwischen 2011 und 2015 verdreifacht. 45 Prozent, also fast die Hälfte der Ausgaben für onkologische Arzneimittel, werden durch die Behandlung von zwölf Prozent der onkologischen Patienten mit neuen Onkologika verursacht.

Sind die Preise der neuen onkologischen Arzneimittel gerechtfertigt? In ihrem Beitrag stellt Dr. Sabine Vogler einen Preisvergleich von 31 onkologischen Arzneimitteln in Europa, Australien und Neuseeland an: Die Preise in Deutschland lagen für 90 Prozent der onkologischen Arzneimittel (28 von 31) über dem Medianpreis im Ländervergleich. Deutschland weist für acht der 31 Krebsmedikamente die höchsten Preise innerhalb Europas (sowie Australien und Neuseeland) auf (Abirateron, Gefitinib, Interferon alfa-2b,

Ofatumumab, Panitumumab, Pazopanib, Pemetrexed und Vemurafenib). Und die Abweichungen sind nicht gering: Bei fünf der 38 untersuchten onkologischen Arzneimittel ist der Preis in Deutschland mehr als doppelt so hoch wie im preiswertesten Vergleichsland. Dies verstärkt den Eindruck, dass der Preis sich nicht am Nutzen, sondern an der Zahlungsfähigkeit (und Zahlungsbereitschaft) des jeweiligen Marktes orientiert.

Aber mit einem vom tatsächlichen Nutzen entkoppelten Preis allein geben sich die pharmazeutischen Hersteller nicht zufrieden: Eine weitere Strategie zur Gewinnmaximierung ist das Erzwingen von Verwurf durch praxisuntaugliche übergroße Einzeldosisstärken. Insgesamt sind im Jahr 2015 im Rahmen der onkologischen Behandlung von BARMER-Versicherten fast zehn Millionen Euro für Arzneimittelverwurf ausgegeben worden: Für Arzneimittelwirkstoff, den die Patienten weder brauchten noch erhalten haben! Dass ein Hersteller beispielsweise die 1-mg-Ampulle seines Arzneimittels vom Markt nehmen kann und bei durchschnittlich pro Patient benötigter Wirkstoffmenge von 2,2 mg dieses nur noch in 3,5-mg-Ampullen anbietet (wodurch sich der Verwurf um 50 Prozent erhöht), ist inakzeptabel. Dies ist Thema des Expertenbeitrags von Prof. Irene Krämer, die auch beschreibt, wie diese Strategie durch das Verschweigen der tatsächlichen Haltbarkeit angebrochener onkologischer Arzneimittelstammlösungen durch den pharmazeutischen Hersteller noch unterstützt wird. Die Verfügbarkeit praxistauglicher Einzeldosisstärken – so die Autoren des Beitrags – sollte bei der Zulassung vorgeschrieben und bei der Preisfestsetzung berücksichtigt werden. Auch ist die Durchführung von Untersuchungen zu physiko-chemischer Stabilität als Voraussetzung für die Zulassung von onkologischen Rezepturarzneimitteln vorzuschreiben. Dass aktuell die Kosten dieser Untersuchungen aus öffentlichen oder Krankenkassengeldern bezahlt werden und bei Beachtung ihrer Ergebnisse durch Apotheker die Haftung vom Hersteller auf den Apotheker verlagert wird, ist inakzeptabel.

Die Ausgabensteigerung hat aber nicht nur eine ökonomische Dimension. Das ethische Dilemma, dass die Solidarität mit dem Bürger als Patienten zu gebieten scheint, Hilfe im Bedarfsfall bedingungslos zu bezahlen, während die Rücksicht auf den Bürger als Beitragszahler gebietet, im Auge zu behalten, dass er sein gesundes Leben nicht komplett in den Dienst der Absicherung hochprofessioneller Versorgung im Krankheitsfall stellen möchte, behandelt Prof. Weyma Lübbe in ihrem Beitrag.

Das Dilemma von Versorgungsengpässen bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln ist Thema des Beitrags von Dr. Bernhard Wörmann, Geschäftsführer der Deutschen Krebsgesellschaft. Für BARMER-Versicherte durchgeführte Analysen zeigen, dass im Jahr 2015 insgesamt fast 20.000 Versicherte mit rund drei Millionen Tagesdosen onkologischer Arzneimittel behandelt wurden, für die bereits einmal ein dokumentierter Versorgungsengpass bestand. In Anbetracht der potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen für betroffene Patienten besteht hier dringender Handlungsbedarf, den Dr. Bernhard Wörmann in seinem Beitrag konkretisiert.

Neben diesen hoch relevanten Befunden im Schwerpunktteil des Reports und den Expertenbeiträgen dazu im Kapitel 3 sind aber auch die Entwicklungen bei den übrigen Arzneimitteln beachtenswert: Die drittgrößte Umsatzsteigerung im Jahr 2016 mit fast 20 Millionen Euro wurde für Apixaban gefunden. Insgesamt sind die neuen Antikoagulantien für 36 Millionen Euro Mehrausgaben verantwortlich. Im Jahr 2016 wurde bei 42.000 BARMER-Versicherten die Behandlung mit einem der neuen Antikoagulantien begonnen, gleichzeitig wurden 15.000 Patienten weniger mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Eine Zunahme der Anzahl behandelter Patienten findet sich auch bei den Protonenpumpeninhibitoren: 11.305 zusätzliche BARMER-Versicherte erhielten Verordnungen eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) im Jahr 2016. Damit wurde fast jeder fünfte Versicherte (18 Prozent) mit im Durchschnitt 285 Tagesdosen eines PPI behandelt. 1,1 Millionen Versicherte – jeder neunte Versicherte – erhielten Pantoprazol als PPI. Diese Daten zeigen, dass Protonenpumpeninhibitoren auch weiterhin unkritisch und ohne adäquate Prüfung der (fortbestehenden) Behandlungsnotwendigkeit eingesetzt werden.

Leider wurden Einsparpotenziale, die ohne Abstriche bei Behandlungsqualität und Behandlungssicherheit möglich gewesen wären, auch im Jahr 2016 nicht vollumfänglich genutzt: Insgesamt hätten im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten 34 Millionen Euro durch konsequente Therapie mit biosimilaren Arzneimitteln zusätzlich eingespart werden können. Hierbei wurden allein für Infliximab 9,5 Millionen und für Etanercept fast 14 Millionen Euro ohne therapeutischen Mehrwert durch Bevorzugung der Originatoren anstatt der Verordnung eines Biosimilars ausgegeben. Bei einem Einsparpotenzial von

20 bis 25 Prozent bei Verwendung wirkungsgleicher und gleich sicherer Biosimilars ist gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot im § 12 SGB V deren Verordnung statt die des Originalproduktes als die Therapie der Wahl als belegt anzusehen.

Arzneimittelreport 2017

Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen

Ingrid Schubert, Veronika Lappe

Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen

Der Arzneimittelreport nutzt für die Analysen die bei der BARMER vorliegenden Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Daten wurden ursprünglich zu anderen Zwecken – vor allem Abrechnungszwecken – erhoben und werden in sekundärer Nutzung für wissenschaftliche Analysen herangezogen. 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). Hinweise zum Umgang mit Routinedaten gibt die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse" (AGENS 2012).

Im vorliegenden Report werden die bei der BARMER vorhandenen Abrechnungsdaten zu Diagnosen und verordneten Arzneimitteln der Versicherten herangezogen, um Erkrankungshäufigkeiten sowie Umfang und Art des Arzneimittelverbrauchs bei BARMER-Versicherten zu beschreiben. Diese Abrechnungsdaten der zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen aller Leistungserbringer sind geeignet, die Versorgung der Versicherten zu beschreiben. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass nicht alle ärztlichen Verordnungen von Arzneimitteln, sondern nur Verordnungen auf Krankenkassenrezept mit nachfolgender Einlösung der Verordnung in der Apotheke erfasst werden.

Hierzu werden gemäß Datenschutzrecht und der Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse" pseudonymisierte Daten genutzt, das bedeutet Daten, bei denen der einzelne Versicherte nicht identifizierbar ist, aber verschiedene Informationen zum Versicherten wie etwa die ambulant oder stationär gestellten Diagnosen und die Verordnungen mittels einer Pseudo-Versichertennummer zusammengeführt werden können. Somit

können über alle Versicherten betrachtet nicht nur Aussagen zur Häufigkeit von Erkrankungen getroffen werden, sondern auch zum Umfang des Arzneimittelverbrauchs und zur Häufigkeit und Art der medikamentösen Therapie von Erkrankungen. Die Versorgung der Versicherten wird damit im Spiegel der Krankenkassendaten nachgezeichnet.

Nachstehend werden einige allgemeine Informationen zu den Daten und ihrer Nutzung gegeben. Wichtige Details, die nur auf spezielle Analysen zutreffen, sind in den Fußzeilen der jeweiligen Abbildungen und Tabellen vermerkt.

Grundgesamtheit

Grundgesamtheit sind die Versicherten der BARMER, das bedeutet die Mitglieder (pflicht- und freiwillig versichert), die mitversicherten Familienangehörigen sowie Rentner. Da sich im Laufe eines Jahres die Zahl der Versicherten durch Ein- und Austritte (etwa Krankenkassenwechsel oder Versterben) ändert, muss, wenn die Zahl der Gesamtversicherten angegeben wird, immer definiert werden, zu welchem Stichtag oder nach welcher Festlegung die Zahl der Versicherten berechnet wurde. So erfasst die Statistik zu den gesetzlich Krankenversicherten des Bundesministeriums für Gesundheit (KM 6-Statistik; www.gbe-bund.de) seit 1998 den Versichertenbestand zum 1. Juli eines Jahres; andere Statistiken für die Gesundheitsberichterstattung wählen die durchschnittliche Anzahl der Versicherten im Laufe eines Jahres.

In der Versorgungsforschung wird vielfach die Grundgesamtheit durch diejenigen gebildet, die mindestens einen Tag versichert waren. Diese Zahl ist höher als ein Versichertenbestand zu einem bestimmten Stichtag. Dies bedeutet, dass prozentuale Häufigkeitsangaben etwas niedriger ausfallen, da der Nenner größer ist als bei einer Stichtagsbetrachtung. Analog zu den bisherigen Arzneimittelreporten erfolgt die Operationalisierung des Gesamtversichertenbestandes nach dem Abgrenzungskriterium „mindestens einen Tag versichert". Diese Population wird unter den Tabellen und Abbildungen mit GG1Tag_Jahr angegeben. Für bestimmte Auswertungen zur onkologischen Therapie wurde eine Population aus den im Beobachtungsjahr durchgängig Versicherten sowie den ein Jahr vor ihrem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen gewählt. Diese Population wird durch das Kürzel GGD_Jahr gekennzeichnet.

Datengrundlage

Ausgewertet wurden Abrechnungsdaten der BARMER zu verordneten Arzneimitteln der Jahre 2010 bis 2016, um die Analyse des Arzneimittelverbrauchs in Menge und Kosten über die Zeit zu ermöglichen. Prüfungen der Datenqualität und Plausibilität wurden durchgeführt (Horenkamp-Sonntag et al. 2014). Im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2016 werden bei der jahresweisen Betrachtung die im jeweiligen Jahr abgerechneten Verordnungen herangezogen. Das Ausstellungsdatum der Verordnung kann in einzelnen Fällen im Vorjahr liegen. Weiterhin wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, Versichertenzeiten und KV-Regionen des Wohnortes der Versicherten (Stammdaten) genutzt sowie Informationen zu ambulanter und stationärer ärztlicher Behandlung.

Diagnosen aus dem ambulanten und stationären Sektor

Im vorliegenden Report werden Krebserkrankungen – bösartige Neubildungen – betrachtet und analog zum Krebsregister über die ICD-10-Kodes C00 - C97 (ohne C44: bösartige Neubildungen der Haut) definiert (eine Auflistung zeigt die Tabelle am Ende der Methodenbeschreibung).

Im ambulanten Sektor sind ICD-10-Diagnosen mit einem Modifikator zur Diagnosesicherheit zu versehen. Für die Analysen im Arzneimittelreport werden nur ambulante Diagnosen herangezogen, die mit einem Modifikator G (für gesicherte Diagnose) versehen sind. Aus dem stationären Sektor werden die an die Krankenkasse übermittelten kodierten Aufnahme- und Entlassungs- sowie Nebendiagnosen zur Definition herangezogen.

Arzneimittelverordnungen

Die in diesem Report ausgewiesenen Arzneimittelverordnungen umfassen nur die Arzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden, das bedeutet verschreibungspflichtige Arzneimittel, die einem Versicherten verordnet und an ihn oder an den Arzt zur Applikation abgegeben worden sind. Apothekenpflichtige, freiverkäufliche Arzneimittel, sogenannte Selbstmedikation (OTC – Over-the-counter-Präparate), bleiben unberücksichtigt. Sprechstundenbedarf und Impfstoffe wurden bei Gesamtmarktanalysen nur dann einbezogen, wenn sie versichertenbezogen abgerechnet wurden.

Jedes Fertigarzneimittel ist anhand einer bundeseinheitlichen Nummer, der sogenannten Pharmazentralnummer (PZN), erkennbar, die für die Analyse mit einem aus Zahlen und Buchstaben bestehendem Kode, der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Kode), verknüpft wird. Hieraus ist der Wirkstoff erkennbar. Die Verordnungsmenge in definierten Tagesdosen (DDD) wird über die Stammdatei des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) zugespielt.

Verordnungen, die für diesen Report insbesondere für die Übersichten zum Gesamtmarkt nicht von Interesse sind, wurden ausgeschlossen. Das betrifft folgende Gruppen: Diagnostika (V04), allgemeine Diätetika (V06), alle übrigen nicht therapeutischen Mittel (V07), Radiodiagnostika (V09), Wundverbände (V20), Homöopathika und Anthroposophika (V60), Rezepturen (V70) und Sondergruppen (V90). Bei der speziellen Auswertung zu den Onkologika werden Rezepturen, die in einer gesondert von der BARMER aufbereiteten Datei vorliegen, in die Auswertung einbezogen.

Stationär angewandte Arzneimittel werden überwiegend nicht in den Daten abgebildet und damit nicht analysiert. Im stationären Sektor sind nur ausgewählte Arzneimittel, die eigens vergütet und durch einen eigenen OPS-Kode[1] verkodet werden, analysierbar. Allerdings stehen keine Angaben zur definierten Tagesdosis (DDD, defined daily dose) zur Verfügung, sondern – und das auch nicht immer – Dosierungsbereiche. Deshalb erfolgt für den stationären Sektor keine Auswertung zu den applizierten Mengen.

Charakterisierung der Arzneimittel

Im Report werden als Kennzahlen für den Arzneimittelverbrauch die Anzahl an verordneten Tagesdosen ausgewiesen. Bei der Berechnung der in einer Packung enthaltenen Tagesdosen wird die international für jeden Arzneimittelwirkstoff definierte Tagesdosis DDD herangezogen. Aus der in der Packung enthaltenen Wirkstoffmenge kann damit die enthaltene Anzahl an Tagesdosen errechnet werden. Die DDD bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation. Methodische Grenzen findet dieses Verfahren dort, wo die Dosierung des Arzneimittelwirkstoffes erhebliche Unterschiede

1 Operationen- und Prozedurenschlüssel: Kapitel 6: Medikamente sowie Kapitel 8-54: Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie; zu den einbezogenen Kodes siehe Tabelle am Ende der Methodenbeschreibung.

bei der Behandlung von unterschiedlichen Indikationen aufweist (beispielsweise wie bei Spironolacton), oder wenn sich die Dosierung mit dem Vorliegen einer Organfunktionseinschränkung, zum Beispiel der Nieren, relevant ändert (zum ATC-Kode ausführlich www.wido.de/amtl_atc-code.html). Beim Vergleich mehrerer Jahre wird die aktuellste (02/2017) WIdO-Stammdatei für alle Auswertungsjahre verwendet.

Arzneimittelausgaben

Arzneimittelausgaben werden auf Basis des Apothekenabgabepreises in Euro und pro Kopf (beziehungsweise pro 100 Versicherte) ausgewiesen. Für jede Arzneimittelverordnung liegen die Apothekenabgabepreise vor, die bei der Berechnung der Arzneimittelkosten herangezogen werden. Zur Ermittlung der Kosten einer Rezeptur wurden die Summe der Apothekenabgabepreise des verarbeiteten onkologischen Fertigarzneimittels einschließlich der Kosten für weitere Rezepturbestandteile, beispielsweise Trägerlösungen und die Kosten für die Anfertigung der Rezeptur, herangezogen. Zuzahlungen der Versicherten und Kosteneinsparungen durch Rabattverträge werden hierbei nicht berücksichtigt.

Biosimilars

Die Liste der zum Januar 2017 in Deutschland im Verkehr befindlichen Biosimilars zu Filgrastim, Somatropin und Somatropin-Agonisten, Infliximab, Epoetin, Etanercept und Insulin glargin beruht auf Angaben der AG pro biosimilars (Anhang Tabelle A.1).

Onkologika

Schwerpunkt des diesjährigen Reports sind Onkologika. Hierzu werden Wirkstoffe, die antineoplastisch wirken, und endokrine (antihormonelle) Therapien betrachtet (ATC L01 und L02, siehe Anhang Tabelle A.2). Weitere in der Krebsbehandlung relevante Wirkstoffe wie Kortison und Supportivtherapeutika (beispielsweise Mittel gegen Erbrechen) sind nicht Gegenstand dieses Reports. Neben Fertigarzneimitteln kommen in der onkologischen Behandlung in großem Umfang individuell hergestellte Spezialrezepturen zum Einsatz. Diese im ambulanten Sektor eingesetzten Rezepturen werden seit einigen Jahren durch Sonder-Pharmazentralnummern gekennzeichnet, sodass die zur Rezeptur verwendeten Wirkstoffe erkennbar sind. Vor einer

Auswertung dieser Daten sind noch umfangreiche Aufbereitungsschritte erforderlich. Die Rezepturdaten enthalten Angaben zu der für die Rezeptur verwendeten Wirkstoffmenge und Angaben zum Verwurf – das bedeutet zur Menge, die aus der zur Herstellung der Rezeptur angebrochenen Packung mit dem onkologischen Wirkstoff übrigbleibt und „verworfen" werden muss. Dieser Anteil, der nicht zur Anwendung kommt, muss ebenfalls erstattet werden (zu dieser Problematik siehe ati 2016). Der Verwurf wird bei den Angaben zur Verordnungsmenge und Kosten eines Onkologikums einbezogen.

Prävalenzschätzungen zu Krebserkrankungen

Im Arzneimittelreport wird die prävalente Häufigkeit von Krebserkrankungen BARMER-Versicherter auf Basis der BARMER-Routinedaten ermittelt. Erkrankungsfälle werden entweder über eine Krankenhausdiagnose (Aufnahme-, Neben- oder Entlassungsdiagnose) oder die ambulante Diagnosenennung mit dem Modifikator „gesichert" in mindestens zwei Quartalen definiert. Fehlkodierungen durch ein Fehlen des Modifikators „Verdacht auf" im ambulanten Bereich werden damit ausgeschlossen (Schubert und Köster 2014).

- Die Prävalenz (ein Maß für die Erkrankungshäufigkeit) wird ermittelt als Quotient aus den Erkrankungsfällen (beispielsweise Anzahl der Versicherten mit der Zieldiagnose) und der Grundgesamtheit (beziehungsweise den Versicherten in den verschiedenen Altersgruppen oder nach Geschlecht) im jeweiligen Beobachtungsjahr.
- Die onkologische Behandlungsprävalenz, das bedeutet der Anteil der Versicherten mit einer bestimmten Medikation, wird ermittelt aus dem Quotienten der Anzahl der Tumorpatienten mit mindestens einer Verordnung eines bestimmten onkologischen Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe und der untersuchten Population (beispielsweise Grundgesamtheit beziehungsweise den Versicherten mit der jeweils untersuchten Erkrankung) in den verschiedenen Altersgruppen/nach Geschlecht im jeweiligen Beobachtungsjahr.
- Die onkologische Behandlungsinzidenz, das bedeutet der Anteil der Versicherten mit erstmaliger onkologischer Medikation, wird ermittelt aus dem Quotienten der Anzahl der Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines onkologischen Arzneimittels ohne derartige Medikation im Zeitraum (beispielsweise 365 Tage) vor der ersten

beobachtbaren Verordnung im Indexjahr und der untersuchten Population (beispielsweise Grundgesamtheit der mindestens einen Tag Versicherten) im jeweiligen Beobachtungsjahr.

Regionale Varianz zeigt sich in vielen Analysen zur Morbidität oder zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen wie beispielsweise für Arzneimittelverordnungen im BARMER GEK-Arzneimittelreport 2016 dargestellt oder wie für operative Eingriffe im Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung (www.versorgungsatlas.de). Im vorliegenden Report wird das Verordnungsverhalten in Bezug auf verordnete Arzneimittel nach den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen 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 BARMER-Versicherten ausgewiesen, sondern die Ergebnisse auf die bundesdeutsche Bevölkerung 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. Bei dem als direkte Standardisierung (RKI GBE-Glossar) bezeichneten Verfahren erfolgt die Standardisierung auf Zehnjahres-Altersgruppen und Geschlecht. Bei den Analyseergebnissen handelt es sich somit um die Werte, die sich ergeben würden, wenn die BARMER-Versicherten in diesen Regionen die Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (gesamt, nicht nur der gesetzlich Krankenversicherten) aufweisen würden.

Lieferengpässe

Unter Lieferengpässen versteht man eine „über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann."[2] Der Arzneimittelreport untersucht Lieferengpässe bei Onkologika. Informationen über die von einem Lieferengpass betroffenen Präparate werden vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlicht. Allerdings nur für Arzneimittel, bei denen von einem besonderen Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit ausgegangen wird. Dies sind vor allem verschreibungspflichtige Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen bestimmt sind und für die keine Alternativpräparate verfügbar sind. Auch muss einschränkend bemerkt werden, dass pharmazeutische Unternehmen im untersuchten Zeitraum nicht verpflichtet waren, Lieferengpässe zu melden, sodass die Informationen auf freiwilligen Meldungen der Unternehmen an das BfArM beruhen.

Um die Bedeutung der von einem Lieferengpass betroffenen Arzneimittel für die Versorgung onkologischer Patienten abzuschätzen, wird die Anzahl der im untersuchten Zeitraum mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten analysiert (Behandlungsprävalenz).

2 www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html

Literatur

Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) (2012): Leitlinien und Empfehlungen (3. Fassung).

Arznei-telegramm e-3/2016a (2016): Onkologika in übergroßen Injektionsfläschchen verursachen Abfall für Millionen Euro. 18. März 2016. a-t 2016 47. S. 25–26.

Horenkamp-Sonntag, D., Linder, R., Wenzel, F. , Gerste, B., Ihle, P. (2014): Prüfung der Datenqualität und Validität von GKV-Routinedaten. Swart et al. (Hrsg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern. S. 314–330.

RKI: GBE-Glossar-Standardisierung: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_cataloghtml;jsessionid=63839F7D509977F45FC96C2CB8EDC3BB.2_cid390?nn=2370676&cms_lv2=3686306

Schubert, I., Köster, I. (2014): Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart et al. (Hrsg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern. S. 358–368.

Statistisches 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.

Anhang

Tabelle A.1: In Deutschland im Verkehr befindliche Biosimilars

Handelsname/Hersteller	INN	Referenzprodukt	Datum der Zulassung
Omnitrope®/Sandoz	Somatropin	Genotropin®	12.04.2006
Binocrit®/Sandoz Epoetin alfa Hexal®/Hexal Abseamed®/Medice	Epoetin alfa	Eprex®	28.08.2007
Retacrit®/Hospira Silapo®/ STADA	Epoetin zeta	Eprex®	18.12.2007
Biograstim®/AbZ	Filgrastim	Neupogen®	15.09.2008
Filgrastim Hexal®/Hexal	Filgrastim	Neupogen®	06.02.2009
Nivestim®/Hospira	Filgrastim	Neupogen®	08.06.2010
Grastofil®/STADA/ cell pharm	Filgrastim	Neupogen®	18.10.2013
Accofil®/Accord Healthcare	Filgrastim	Neupogen®	18.09.2014
Inflectra®/Hospira Remsima®/Mundipharma	Infliximab	Remicade®	10.09.2013
Flixiabi®/Biogen	Infliximab	Remicade®	30.05.2016
Ovaleap®/Teva	Follitropin alfa	GONAL-f®	27.09.2013
Bemfola®/Finox	Follitropin alfa	GONAL-f®	27.03.2014
Abasaglar®/Lilly/ Boehringer Ingelheim	Insulin Glargin	Lantus®	09.09.2014
Benepali®/Biogen	Etanercept	Enbrel®	14.01.2016

Anmerkung: Stand Januar 2017; INN = International Nonproprietary Name, Wirkstoffname

Tabelle A.2: ATC im Report betrachteter Onkologika

ATC	Bezeichnung
L01	Antineoplastische Mittel
L01A	Alkylantien
L01B	Antimetabolite
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel
L01CA	Vinka Alkoloide
L01CD	Taxane
L01CH01	Mistelkraut
L01CP01	Mistelkraut
L01D	Zyotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen
L01DB	Anthrazykline
L01DC	andere zytotox. Antibiotika
L01X	Andere neoplastische Mittel
L01XA	Platinverbindungen
L01XC	Monoklonale Antikörper
L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren
L01XX	Andere neoplastische Mittel
L02	Endokrine Therapie
L02AB	Gestagen (Megestrol, Medroxyprogesteron, Gestonoron)
L02AE	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Histrelin)
L02BA	Antiöstrogene
L02BA01	Tamoxifen
L02BB	Antiandrogene (z. B. Flutamid, Bicalutamid)
L02BG	Aromataseinhibitoren (z. B. Anastrozol, Letrozol, Exemestan)
L02BX	Andere Hormonantagonisten (Abarelix, Degarelix, Abirateron)

Anmerkung: Onkologika sind in diesem Report Wirkstoffe der therapeutischen Gruppen ATC L01: Antineoplastische Mittel und L02: Endokrine Therapie.

Tabelle A.3: Einbezogene ICD-Kodes (nach ICD 10-GM)

ATC	Bezeichnung
C00-C14	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane
C30-C39	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe
C40-C41	Bösartige Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels
C43-	Melanom
C45-C49	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes
C50-C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]
C51-C58	Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane
C60-C63	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane
C64-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane
C69-C72	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems
C73-C75	Bösartige Neubildungen der Schilddrüse und sonstiger endokriner Drüsen
C76.-	Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen
C77.-	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
C78.-	Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
C79.-	Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen
C80.-	Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation
C81.-	Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
C82.-	Follikuläres Lymphom
C83.-	Nicht follikuläres Lymphom
C84.-	Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
C85.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C86.-	Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
C88.-	Bösartige immunproliferative Krankheiten
C90.-	Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen
C91.-	Lymphatische Leukämie
C92.-	Myeloische Leukämie
C93.-	Monozytenleukämie
C94.-	Sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps

ATC	Bezeichnung
C95.-	Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps
C96.-	Sonstige und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes

Tabelle A.4: OPS-Kodes der medikamentösen onkologischen Therapie

ATC-Kode	Wirkstoff/Therapie	OPS-Kode
	nicht komplexe Chemotherapie	8-542
	mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	8-543
	hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	8-544
	andere Immuntherapie	8-547
L01AB01	Busulfan	6-002.d
L01AD01	Carmustin	6-003.3
L01AX03	Temozolomid	6-002.e, 6-005.c
L01BA04	Pemetrexed	6-001.c
L01BB06	Clofarabin	6-003.j
L01BB07	Nelarabin	6-003.e
L01BC01	Cytarabin	6-002.a
L01BC05	Gemcitabin	6-001.1
L01BC07	Azacitidin	6-005.0
L01BC08	Decitabin	6-004.4
L01CA05	Vinflunin	6-005.b
L01CD01	Paclitaxel	6-001.f, 6-005.d
L01CD02	Docetaxel	6-002.h
L01CD04	Cabazitaxel	6-006.1
L01CX01	Trabectedin	6-004.a
L01BD01	Doxorubicin	6-001.b, 6-002.8
L01DB11	Pixantron	6-006.e
L01DC04	Ixabepilon	6-005.f
L01XC02	Rituximab	6-001.h, 6-001.j
L01XC03	Trastuzumab	6-001.k, 6-001.m
L01XC04	Alemtuzumab	6-001.0
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

ATC-Kode	Wirkstoff/Therapie	OPS-Kode
L01XC11	Ipilimumab	6-006.3
L01XC12	Brentuximab vedotin	6-006.b
L01XC13	Pertuzumab	6-007.9
L01XC14	Trastuzumab emtansin	6-007.d
L01XC17	Nivolumab	6-008.m
L01XC18	Pembrolizumab	6-009.3
L01XC19	Blinatumomab	6-008.7
L01XC21	Ramucirumab	6-007.m
L01XE01	Imatinib	6-001.g
L01XE04	Sunitinib	6-003.a
L01XE05	Sorafenib	6-003.b
L01XE06	Dasatinib	6-004.3
L01XE08	Nilotinib	6-004.6
L01XE09	Temsirolimus	6-004.e
L01XE10	Everolimus	6-005.8
L01XE11	Pazopanib	6-005.a
L01XE14	Bosutinib	6-007.4
L01XE15	Vemurafenib	6-006.f
L01XE16	Crizotinib	6-006.c
L01XE17	Axitinib	6-006.g
L01XE21	Regorafenib	6-007.c
L01XE23	Dabrafenib	6-007.5
L01XE24	Ponatinib	6-007.b
L01XE27	Ibrutinib	6-007.e
L01XE28	Ceritinib	6-008.a
L01XE29	Lenvatinib	6-008.j
L01XE38	Cobimetinib	6-008.c
L01XX02	Asparaginase	6-003.n, 6-003.p, 6-003.r
L01XX17	Topotecan	6-002.4
L01XX19	Irinotecan	6-001.2
L01XX27	Arsentrioxid	6-005.5
L01XX29	Denileukin diftitox	6-005.6
L01XX32	Bortezomib	6-001.9
L01XX38	Vorinostat	6-005.h
L01XX41	Eribulin	6-006.5
L01XX44	Aflibercept	6-007.2, 6-007.3
L01XX46	Olaparib	6-009.0
L02BB04	Enzalutamid	6-007.6
L02BX03	Abirateron	6-006.2

Kapitel 1

Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

1.1 Gesetzliche und übergeordnete Entwicklungen des Arzneimittelmarktes

Die Diskussion zu gesetzlichen Eingriffen in den Arzneimittelmarkt wurde im Jahr 2016 geprägt durch die im April seitens der Bundesregierung vorgelegten Ergebnisse des sogenannten Pharmadialoges (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog_Abschlussbericht.pdf). Das Gesundheits-, Wirtschafts- und das Forschungsministerium veröffentlichten die Feststellungen und Maßnahmen, die in diesem Dialog verabredet wurden. Die Beteiligten des Pharmadialoges waren die pharmazeutische Industrie, vertreten durch ihre Verbände, die Industriegewerkschaft Bergbau, Chemie und Energie sowie ausgewählte wissenschaftliche Institutionen. Die gesetzlichen Krankenversicherungen, Apotheker und Ärzte waren nicht am Pharmadialog beteiligt. Die Ergebnisse sollten sich in gesetzlichen Maßnahmen niederschlagen. Das Gesetzgebungsverfahren zum „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV" (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) fand schlussendlich im Mai 2017 mit Inkrafttreten des Gesetzes seinen Abschluss.

Auch wenn die gesetzlich umgesetzten Ergebnisse des Pharmadialoges erst im Jahr 2017 in Kraft treten, lohnt sich ein Blick auf die die Arzneimittelversorgung betreffenden zentralen Punkte aus dem Pharmadialog:

- Beibehaltung der freien Preisbildung im ersten Jahr der Markteinführung, allerdings nur bis zum Erreichen einer Umsatzschwelle
- Resistenzbildungen bei Antibiotika verzögern und Entwicklung neuer Antibiotika stärken
- Lieferengpässe von Arzneimitteln vermeiden, beispielsweise durch Einsatz von Mehrpartnermodellen in Rabattverträgen und eine frühzeitige Information der

Zulassungsbehörden und Kliniken über drohende Lieferengpässe durch die Industrie bei für die Versorgung wichtigen Wirkstoffen; eine Liste versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Arzneimittel soll dabei helfen, gezielt die Versorgung mit diesen Arzneimitteln sicherzustellen.

- Verzicht auf die öffentliche Auflistung des Erstattungsbetrages von Arzneimitteln: „Weil der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmen verhandelte Erstattungsbetrag in vielen anderen Ländern als Referenz gilt, besteht die Gefahr, dass sich das Preisabschlagspotenzial für die deutschen Krankenkassen verringert".
- Bewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt: „Die Regelung soll so ausgestaltet sein, dass eine Nutzenbewertung nur in wenigen eng begrenzten Ausnahmefällen ermöglicht wird, in denen ein bekannter Wirkstoff mit einer neuen Zulassung und neuem Unterlagenschutz zum Einsatz kommt."
- Information der Ärzteschaft über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung durch ein Arztinformationssystem

Nicht alle diese Ergebnisse des Pharmadialoges fanden im Folgenden die erforderliche parlamentarische Mehrheit, um Gesetzkraft zu erlangen. So blieb es bei der uneingeschränkten freien Preisbildung im ersten Jahr der Markteinführung ohne Umsatzschwelle, und die öffentliche Auflistung der verhandelten Arzneimittelpreise findet weiterhin statt. Für das Arztinformationssystem erlässt das BMG zukünftig noch eine Rechtsverordnung mit den Bestimmungen zur näheren Ausgestaltung.

Festbetragsanpassung (Juli 2016)

Seit dem Jahr 1989 gibt es mit der Einführung des Gesundheitsreformgesetzes Festbeträge für Arzneimittel in Deutschland. Festbeträge sind der Höchstbetrag, den die gesetzliche Krankenkasse bezahlt. Sie stellen ein Preisregulierungsmittel dar, mit dem jährlich bis zu sieben Milliarden Euro (https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/festbetrag/) eingespart werden. Im § 35 des SGB V sind die Festbeträge gesetzlich verankert. Nach Absatz 1 werden die Festbeträge in drei Stufen gegliedert:

- Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen
- Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen
- Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

Das Prozedere der Festlegung der Festbeträge verläuft stets nach folgendem Schema: Der G-BA bestimmt Wirkstoffgruppen, für die Festbeträge festgelegt werden können (Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie). Im Anschluss ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Vergleichsgrößen, beispielsweise mittlere Tagesdosen, die für die Errechnung der Festbeträge notwendig sind. Anhand der Vergleichsgrößen setzt der GKV-SV die Festbeträge fest. Es kommt danach fortlaufend zu Festbetragsanpassungen. Die Veröffentlichung und 14-tägige Aktualisierung kann man auf der Internetseite des DIMDI unter http://www.dimdi.de/static/de/amg/festbetraege-zuzahlung/festbetraege/index.htm nachlesen.

Zum 1. Juli 2016 gab es eine große Festbetragsänderung: eine Anpassung für zwölf und eine Neueinführung für zwei Arzneimittelgruppen. Werden nun die Festbeträge abgesenkt, kann sich die Zuzahlung für Versicherte ändern. Sofern der Preis des Arzneimittels 30 Prozent unter der Festbetragsgrenze liegt, ist es nach Festlegung des GKV-Spitzenverbandes zuzahlungsfrei erhältlich. Passt der Hersteller den Preis nicht an die jeweilige Festbetragsgrenze an, entfällt die Zuzahlungsbefreiung des Medikamentes für den Versicherten. Ebenso kann ein Arzneimittel zuzahlungspflichtig werden, wenn der Hersteller den Preis anhebt und dieser den Schwellenwert der jeweiligen Festbetragsgruppe übersteigt. Grundsätzlich liegt die gesetzliche Zuzahlung bei fünf bis zehn Euro.

Mit der Festbetragsänderung zum 1. Juli 2016 waren etwa 230 Präparate nicht mehr zuzahlungsbefreit (www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=64158). Waren im Dezember 2011 noch 7.252 rezeptpflichtige Medikamente von der gesetzlichen Zuzahlung befreit, so waren es laut GKV-SV im Januar 2017 nur noch 3.706 (www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=68583).

1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich auf BARMER-Versicherte. Als Versicherter wurde gewertet, wer während des analysierten Zeitraumes vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2016 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER als beitragszahlendes Mitglied, mitversicherter Familienangehöriger oder Rentner versichert war. Die so ermittelte Versichertenzahl liegt methodenbedingt höher als die an einem beliebigen Stichtag ermittelte oder die durchschnittliche Versichertenzahl. Während die Anzahl aller im Jahr 2016 bei der BARMER Versicherten 8.933.087 betrug, lag die durchschnittliche Zahl von Versicherten bei 8.405.699 (KM6-Statistik), davon haben 4.856.141 (58 Prozent) Frauen und 3.549.588 (42 Prozent) Männer.

Die Arzneimitteltherapie wird anhand von Art und Umfang des Arzneimittelverbrauchs versichertenbasiert beurteilt. Hierzu werden pseudonymisierte Abrechnungsdaten zu verordneten Arzneimitteln der Versicherten analysiert. Der Arzneimittelverbrauch im Untersuchungszeitraum wird mit dem der davorliegenden Jahre verglichen. Hierbei werden die Bruttokosten betrachtet, das bedeutet, es handelt sich um die Apothekenabgabepreise. Rabatte sind dabei 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 im Jahr 2016 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 2016 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 abgegebene Arzneimittel, die sich von den durch den Arzt verordneten unterscheiden können.

Die Unterscheidung betrifft allerdings nicht den Wirkstoff, die Wirkstärke, die Darreichungsform oder Ähnliches und hat insofern auf 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 im Anhang.

1.3 Ergebnisse der Analysen

1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter

Arzneimittelausgaben (inkl. Rezepturen) pro Versichertem mit Arzneimitteltherapie 2016 um 4,9 % im Vergleich zu 2015 gestiegen

Die aus Routinedaten der BARMER berechneten Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie ihrer Mitglieder geben den Summeneffekt mehrerer Einflussfaktoren wider: 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 und 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 Analysen der Daten aus dem Jahr 2016 zeigen drei Dinge sehr deutlich:

- Die Arzneimittelausgaben (ohne Rezepturen) sind im Jahr 2016 um 3,5 Prozent pro Versichertem mit Arzneimitteltherapie im Vergleich zum Jahr 2015 gestiegen. Der Ausgabenanstieg für Arzneimittel fällt aufgrund der im Jahr 2016 im Vergleich zum Jahr 2015 etwas niedrigeren Versichertenzahl der BARMER mit 2,2 Prozent geringer aus.
- Der Anstieg der Arzneimittelausgaben ist vor allem auf Mehrverordnung (+ 2,7 Prozent) und weniger auf Steigerung der Durchschnittskosten der Arzneimittel (+ 0,5 Prozent) zurückzuführen.

- Das Durchschnittsalter der Versicherten steigt kontinuierlich, aktuell um 0,3 Jahre im Vergleich von 2016 zu 2015, liefert aber keine ausreichende Erklärung des Kostenanstiegs.

Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2016

Kennzahlen	2016	Veränderung zu 2015	
Versicherte*	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	5.112.022	- 81.370	- 1,57
Männer	3.821.065	- 31.262	- 0,81
insgesamt	8.933.087	- 113.172	- 1,25
Durchschnittsalter	Jahre	Jahre/Tage	Prozent
Frauen	48,8	0,4/146	0,4
Männer	43,0	0,3/110	0,3
insgesamt	46,3	0,3/110	0,3
Alter (Median)	Jahre	Jahre	
Frauen	51	0	
Männer	44	0	
insgesamt	49	1	
Arzneimittelausgaben (ohne Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	2.752.103.633	50.388.618	1,87
Männer	1.970.893.360	53.450.034	2,79
insgesamt	4.722.996.993	103.838.652	2,25
Arzneimittelausgaben pro Versichertem (ohne Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	538,36	18,19	3,50
Männer	515,80	18,06	3,63
insgesamt	528,71	18,09	3,54

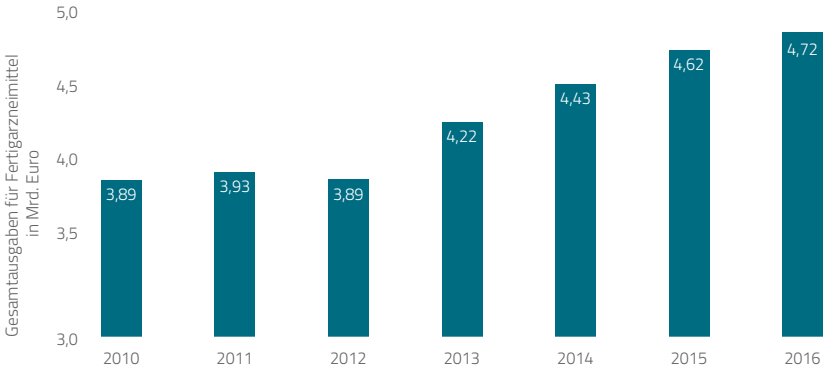
Kennzahlen	2016	Veränderung zu 2015	
verordnete Tagesdosen pro Versichertem	Euro	Euro	Prozent
Frauen	601,41	16,16	2,76
Männer	532,61	13,52	2,60
insgesamt	571,98	14,90	2,67
durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis (Euro)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	0,90	0,01	0,58
Männer	0,97	0,01	0,88
insgesamt	0,92	0,00	0,47
Arzneimittelausgaben (mit Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
insgesamt	5.312.704.367	181.942.894	3,55
Arzneimittelausgaben pro Versicherter (mit Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
insgesamt	594,72	27,55	4,86

Anmerkung: * vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2016 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER versichert

1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf

Abbildung 1.1 zeigt die Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Zeitverlauf. Seit dem Jahr 2012 ist ein kontinuierlicher und nahezu linearer Anstieg der Arzneimittelkosten zu beobachten.

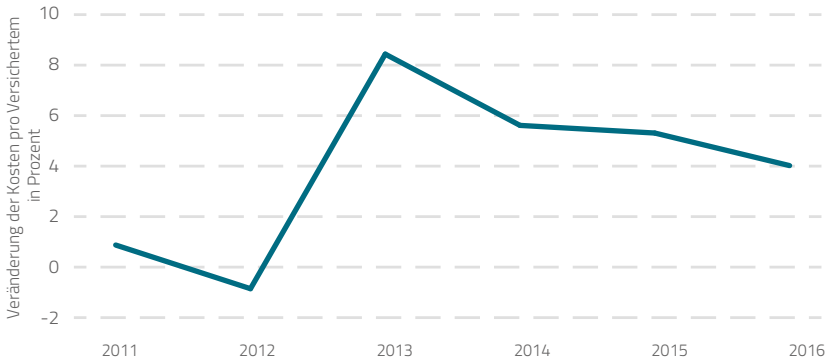
Abbildung 1.1: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel BARMER-Versicherter 2010 bis 2016 (ohne Rezepturen)



Wie auch dem Arzneimittelreport des Jahres 2013 zu entnehmen ist, sind die Kosten je Versichertem im Jahr 2012 im Vergleich zum Jahr 2011 entgegen dem Trend aller anderen Jahre leicht gesunken. Der leichte Rückgang der Kosten je Versichertem 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 2013 um acht Prozent und in den Jahren 2014 und 2015 um jeweils mehr als fünf Prozent deutlich angestiegen.

Betrachtet man die Arzneitherapiekosten pro Versichertem im Jahr 2016, so ist ein Anstieg von 3,5 Prozent festzustellen. Die Ausgabensteigerung der Gesamtausgaben ohne Rezepturen liegt mit 2,25 Prozent auch wegen einer gering niedrigeren Anzahl von Versicherten im Jahr 2016 (-1,3 Prozent) darunter. Unter Berücksichtigung der Rezepturarzneimittel beträgt der Anstieg der Gesamtausgaben für Arzneimittel von 2015 auf 2016 jedoch 4,86 Prozent. Der folgenden Darstellung sind die relativen Veränderungen der Arzneimittelkosten je Versichertem im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr zu entnehmen. Pro Versichertem sind die Ausgaben für Arzneimittel bei Berücksichtigung der Rezepturarzneimittel von 2015 auf 2016 um 4,9 Prozent gestiegen.

Abbildung 1.2: Relative Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel (ohne Rezepturen) pro BARMER-Versichertem 2010 bis 2016 in Prozent



1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen

Der vollständig humane TNF-Alpha-Antikörper Adalilumab (Humira®) ist auch 2016 das umsatzstärkste patentgeschützte Arzneimittel bei BARMER-Versicherten, und mit 134 Millionen Euro liegen die Kosten sechs Millionen über denen von 2015 (+ 4,6 Prozent). Eingesetzt bei Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Standardtherapeutika ist Adalimumab seit dem Jahr 2003 auf dem Markt (Chen et al. 2016; Navarro-Sarabia et al. 2005; McLeod et al. 2007).

Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®), im Dezember 2014 zur Behandlung der Hepatitis C eingeführt, lag im Jahr 2015 mit 95 Millionen Euro auf Rang 2, im Jahr 2016 mit 41 Millionen (- 57 Prozent) nach Umsatz nur noch auf Rang 18 (Kowdley et al. 2014; Afdhal et al. 2014a; Afdhal et al. 2014b).

Von Rang 4 im Jahr 2015 auf die Position des zweitumsatzstärksten Arzneimittels aufgerückt ist Rivaroxaban (mit Kosten für BARMER-Versicherte von 90 Millionen Euro im Jahr 2016); das entspricht einer Steigerung um neun Millionen Euro im Vergleich zu 2015. Rivaroxaban (Xarelto®) gehört zu den Antikoagulantien und 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 (Investigators et al. 2012; Weitz et al. 2017; Patel et al. 2011). Die Anzahl der mit Rivaroxaban behandelten Versicherten nahm von 2015 auf 2016 erneut um 5,6 Prozent zu.

Den dritten Platz nimmt auch im Jahr 2016 Bevacizumab (Avastin®) mit einem Umsatz von fast 87 Millionen Euro (entsprechend einem Zuwachs von zwei Millionen Euro) ein. Es handelt sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt wird (Roviello et al. 2017). Die Anzahl behandelter Patienten hat sich im Vergleich zum Vorjahr um 3,2 Prozent erhöht. Vom Umsatzrang 5 auf 4 aufgestiegen findet sich mit einem Kostenanstieg um zwei Millionen Etanercept (Enbrel®). Etanercept ist ein weiteres Biologikum, ein Fusionsprotein, das TNF-Alpha bindet und inaktiviert (McLeod et al. 2007). Es ist bemerkenswert, dass die umsatzstärksten vier Arzneimittel jeweils für Kosten von mehr als 80 Millionen Euro bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 verantwortlich waren.

30 umsatzstärkste Arzneimittel für 1/3 der Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2016 verantwortlich

Insgesamt sind die umsatzstärksten 30 Arzneimittel für 1,5 Milliarden Euro Kosten im Jahr 2016 verantwortlich gewesen. Das sind rund 33 Prozent der Gesamtausgaben ohne und rund 29 Prozent der Ausgaben mit Berücksichtigung der Rezepturarzneimittel.

Tabelle 1.2 A: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 nach Umsatz

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Kosten pro Patient	Veränderung Pat.-Zahl zu 2015
1	L04AB04	Adalimumab	133.881.528	16.574	3,47
2	B01AF01	Rivaroxaban	90.013.059	863	5,64
3	L01XC07	Bevacizumab	86.528.241	22.741	3,23
4	L04AB01	Etanercept	80.114.629	14.021	5,68
5	L01XC03	Trastuzumab	75.597.730	22.446	- 2,32
6	L03AB07	Interferon beta-1a	68.488.599	18.940	- 11,37
7	A02BC02	Pantoprazol	61.339.179	54	3,51

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Kosten pro Patient	Veränderung Pat.-Zahl zu 2015
8	L04AB02	Infliximab	57.728.512	17.862	10,87
9	L01XC02	Rituximab	49.079.567	11.293	0,67
10	L04AX04	Lenalidomid	48.258.756	42.973	23,68
11	N03AX16	Pregabalin	47.968.837	436	7,82
12	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	47.871.075	17.307	6,02
13	S01LA04	Ranibizumab	45.861.499	4.859	0,69
14	B01AF02	Apixaban	45.620.844	675	63,57
15	S01LA05	Aflibercept	45.335.210	4.500	15,97
16	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	44.939.906	48	1,89
17	L03AX13	Glatirameracetat	42.274.367	13.056	9,43
18	J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	41.235.810	48.570	- 46,74
19	A10AE04	Insulin glargin	40.821.856	404	14,79
20	L04AA25	Eculizumab	39.774.987	348.903	12,87
21	N02BB02	Metamizol-Natrium	39.256.689	38	3,60
22	L01XE01	Imatinib	36.595.168	32.242	1,16
23	M01AE01	Ibuprofen	35.254.407	20	0,42
24	L04AA27	Fingolimod	34.880.443	18.703	10,62
25	C07AB02	Metoprolol	34.851.812	59	- 1,65
26	B01AB05	Enoxaparin	32.972.048	199	- 4,06
27	C10AA01	Simvastatin	32.726.306	52	- 3,35
28	N02AB03	Fentanyl	32.066.792	718	0,07
29	R03AK07	Formoterol und Budesonid	31.918.397	314	- 2,50
30	A10BD07	Metformin und Sitagliptin	31.812.727	450	2,00

Therapiekosten des pro Patienten teuersten Arzneimittels der umsatzstärksten TOP 30, Eculizumab:
1.150 €/Tag
350.000 €/Jahr

Aufschlussreich ist auch die Betrachtung der durchschnittlichen Ausgaben pro Patient bei diesen TOP 30-Arzneimitteln. Die Tabelle 1.2 B zeigt, dass 14 dieser Arzneimittel zu Kosten von mehr als 10.000 Euro pro behandeltem Patienten im Jahr 2016 geführt haben. Besonders heraus sticht Eculizumab (Soliris®): Als humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Komplementprotein C5 ist es zur Behandlung von Patienten mit

paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und hämolytisch-urämischem Syndrom zugelassen (Marti-Carvajal et al. 2014).

Tabelle 1.2 B: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 nach Kosten pro Patient

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Patient (Euro)
1	L04AA25	Eculizumab	348.903
2	J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	48.570
3	L04AX04	Lenalidomid	42.973
4	L01XE01	Imatinib	32.242
5	L01XC07	Bevacizumab	22.741
6	L01XC03	Trastuzumab	22.446
7	L03AB07	Interferon beta-1a	18.940
8	L04AA27	Fingolimod	18.703
9	L04AB02	Infliximab	17.862
10	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	17.307
11	L04AB04	Adalimumab	16.574
12	L04AB01	Etanercept	14.021
13	L03AX13	Glatirameracetat	13.056
14	L01XC02	Rituximab	11.293
15	S01LA04	Ranibizumab	4.859
16	S01LA05	Aflibercept	4.500
17	B01AF01	Rivaroxaban	863
18	N02AB03	Fentanyl	718
19	B01AF02	Apixaban	675
20	A10BD07	Metformin und Sitagliptin	450
21	N03AX16	Pregabalin	436
22	A10AE04	Insulin glargin	404
23	R03AK07	Formoterol und Budesonid	314
24	B01AB05	Enoxaparin	199
25	C07AB02	Metoprolol	59

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Patient (Euro)
26	A02BC02	Pantoprazol	54
27	C10AA01	Simvastatin	52
28	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	48
29	N02BB02	Metamizol-Natrium	38
30	M01AE01	Ibuprofen	20

1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen

Die Tabelle 1.3 stellt die Arzneimittel geordnet nach dem absoluten Umsatzwachstum von 2015 auf 2016 in der Behandlung BARMER-Versicherter dar. Dargestellt werden die 30 Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten absoluten Ausgabensteigerungen von 2015 auf 2016 in der Behandlung BARMER-Versicherter. Zur besseren Einordnung werden die absoluten Umsätze, die Anzahl der behandelten Patienten und die Kosten pro Patient angegeben.

Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut (Euro)	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl behandelter Patienten 2016	Kosten pro Patient 2016 (Euro)
1	L01XC17	Nivolumab	25.712.839	30.166.577	1.181	25.543
2	L04AC10	Secukinumab	19.708.354	22.880.561	1.400	16.343
3	B01AF02	Apixaban	19.610.655	45.620.844	67.571	675
4	S01LA05	Aflibercept	12.120.038	45.335.210	10.074	4.500
5	L04AX04	Lenalidomid	11.662.113	48.258.756	1.123	42.973
6	L01XC13	Pertuzumab	11.658.979	25.684.157	1.162	22.103
7	J05AX69	Sofosbuvir und Velpatasvir	10.039.657	10.039.657	172	58.370
8	L01XC18	Pembrolizumab	9.223.867	10.813.129	258	41.911

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz-steigerung absolut (Euro)	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl behandel-ter Patienten 2016	Kosten pro Patient 2016 (Euro)
9	B01AF01	Rivaroxaban	8.954.217	90.013.059	104.351	863
10	J05AR18	Emtricitabin, Tenofoviralafenamid, Elvitegravir und Cobicistat	8.775.592	8.775.592	940	9.336
11	L02BB04	Enzalutamid	7.808.985	29.029.909	1.327	21.876
12	R07AX30	Ivacaftor und Lumacaftor	7.627.065	7.906.160	84	94.121
13	L01XX45	Carfilzomib	7.481.904	7.500.544	252	29.764
14	B01AF03	Edoxaban	7.456.961	8.167.916	14.741	554
15	S01LA04	Ranibizumab	7.276.840	45.861.499	9.439	4.859
16	A10AE04	Insulin glargin	7.246.352	40.821.856	101.082	404
17	L01XE18	Ruxolitinib	7.148.468	22.156.197	740	29.941
18	L04AA25	Eculizumab	6.679.372	39.774.987	114	348.903
19	L01XE27	Ibrutinib	6.521.438	20.920.705	448	46.698
20	L04AB04	Adalimumab	6.210.227	133.881.528	8.078	16.574
21	J05AR17	Emtricitabin und Tenofoviralafenamid	6.143.204	6.143.204	1.338	4.591
22	L01XC24	Daratumumab	5.803.212	5.803.212	101	57.458
23	L01XE25	Trametinib	5.576.051	6.911.447	170	40.656
24	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	5.046.134	47.871.075	2.766	17.307
25	L04AA33	Vedolizumab	4.557.080	14.929.469	964	15.487
26	C10BA05	Atorvastatin und Ezetimib	4.246.147	5.692.724	11.198	508
27	L04AB02	Infliximab	4.073.962	57.728.512	3.232	17.862
28	A10BJ05	Dulaglutid	4.023.968	7.896.192	8.543	924
29	L04AC05	Ustekinumab	3.965.752	21.128.385	1.209	17.476
30	R03AL06	Olodaterol und Tiotropiumbromid	3.847.539	4.350.056	9.968	436

5 der 10 Arzneimittel mit der größten Umsatzsteigerung von 2015–2016 sind Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Wenn man die Gruppe der zehn Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen betrachtet, fällt auf, dass onkologische Arzneimittel überproportional vertreten sind.

Position 1

Nivolumab + 26 Millionen Euro: Nivolumab (Opdivo®) ist ein Checkpoint-Inhibitor, der als monoklonaler Antikörper gegen den „Programmed-Death-1-Rezeptor" (PD1) die Immuntoleranz gegen bestimmte Tumorzellen aufheben kann. Zugelassen ist Nivolumab seit Juni 2015 bei metastasiertem Malignen Melanom mit BRAF-V600-Mutation und seit Juli 2015 beim metastasierten nicht-kleinzelligen Plattenepithel-Lungenkrebs (Brahmer et al. 2015) sowie seit Juni 2017 als Monotheraphie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Position 4

Aflibercept + 12 Millionen Euro: Zaltrap® ist ein im Jahr 2013 in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms nach Progression unter einer Erstlinientherapie zugelassener VEGF-Antikörper, der die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor hemmt. Das Gesamtüberleben wird im Durchschnitt um 1,4 Monate verlängert, dem steht eine erhebliche Toxizität gegenüber (Ricci et al. 2015; Macarulla et al. 2014).

Position 5

Lenalidomid + 12 Millionen Euro: Revlimid® ist ähnlich wie Thalidomid ein immunmodulatorisches Arzneimittel zur Behandlung von Multiplem Myelom (seit 2013) und rezidivierendem Mantelzell-Lymphom (seit Juli des Jahres 2016) (Bertolini 2012).

Position 6

Pertuzumab + 12 Millionen Euro: Perjeta® ist ein monoklonaler Antikörper gegen HER2 und seit dem Jahr 2013 zugelassen zur Behandlung von HER2-positivem fortgeschrittenen Brustkrebs (inoperabel, rezidiviert, metastasiert) in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (Gerratana et al. 2017; Perez et al. 2017).

Kombinationstherapie Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel bei fortgeschrittenem Brustkrebs: > 110.000 € pro Jahr und Patientin

Position 8

Pembrolizumab + 9 Millionen Euro: Keytruda® ist ein weiterer PD1-Rezeptorantikörper, zugelassen zur Monotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms. Die Behandlungskosten pro Patient liegen über 100.000 Euro pro Jahr (Garon et al. 2015; Herbst et al. 2016).

Position 2

Secukinumab mit + 20 Millionen Euro ist der erste zugelassene Interleukin 17A-Antikörper. Cosentyx® wird zur Behandlung der (mittel-)schweren Plaque-Psoriasis eingesetzt (Baeten et al. 2013; Langley et al. 2014; Mease et al. 2015; Baeten et al. 2015).

50 % Kostensteigerung durch 10 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten 2015–2016 auf onkologische Arzneimittel zurückzuführen

Auf den Positionen 3 mit Apixaban und 9 mit Rivaroxaban finden sich zwei Antikoagulantien, deren Umsatzsteigerung auf den vermehrten Einsatz bei Vorhofflimmern zurückzuführen ist.

Das erste gelistete Präparat zur Behandlung der Hepatitis C findet sich mit Sofosbuvir/Velpatasvir auf Rang 7 mit einer Umsatzsteigerung von zehn Millionen Euro im Jahresvergleich.

ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Betrachtet man die Umsatzveränderungen der Arzneimittel nach ATC-Gruppen, zeigt sich, dass wenige ATC-Gruppen ganz entscheidend für die Steigerung der Ausgaben gegenüber 2015 verantwortlich sind. Die nachfolgende Tabelle zeigt die fünf ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich, die alle einen mehr als zehnprozentigen Anstieg der Ausgaben aufweisen.

Tabelle 1.4: ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 im Vergleich zu 2015

ATC-Gruppe	Bezeichnung	Ausgaben im Jahr 2016 (Millionen Euro)	Änderung im Vergleich zum Jahr 2015 (Millionen Euro)	Veränderung (Prozent)
L01	antineoplastische Mittel	726,08	94,80	15,02
L04	Immunsuppressiva	669,20	80,96	13,76
B01	antithrombotische Mittel	250,97	33,34	15,32
S01	Ophthalmika	171,98	23,30	15,67
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	87,12	8,85	11,31

Allein die Kostensteigerung Tumortherapie 2015–2016 übersteigt Ausgaben für Hepatitis-C-Behandlung 2015.

Zusammen sind diese fünf ATC-Gruppen für eine Ausgabensteigerung um 241 Millionen Euro verantwortlich. Dies ist mehr als der absolute Anstieg der Ausgaben von 2015 auf 2016 in Höhe von 181 Millionen Euro, da den Ausgabensteigerungen auch Ausgabensenkungen in anderen ATC-Gruppen gegenüberstehen.

Antineoplastische Mittel mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Die Tabelle 1.5 zeigt die antineoplastischen Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2015 auf 2016.

Tabelle 1.5: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe L01 – antineoplastische Mittel

Rang	ATC-Gruppe	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2015 (Euro)
1	L01XC17	Nivolumab	25.712.839
2	L01XC13	Pertuzumab	11.658.979
3	L01XC18	Pembrolizumab	9.223.867
4	L01XX45	Carfilzomib	7.481.904
5	L01XE18	Ruxolitinib	7.148.467

Nivolumab (Opdivo®), Pertuzumab (Perjeta®) und Pembrolizumab (Keytruda®) wurden weiter oben schon beschrieben. Carfilzomib (Kyprolis®) ist ein Proteasominhibitor, der seit November 2015 als Orphan Drug zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen ist (Dimopoulos et al. 2016; Stewart et al. 2015). Ruxolitinib (Jakavi®) ist der erste Januskinase-Inhibitor, der im Jahr 2012 als Orphan Drug zur Behandlung der Myelofibrose mit Splenomegalie zugelassen wurde (Verstovsek et al. 2012).

5 Onkologika mit der stärksten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten 2015–2016 für 61 Mio. € Mehrausgaben verantwortlich

Immunsuppressiva mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Die Tabelle 1.6 zeigt die Immunsuppressiva mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2015 auf 2016.

Tabelle 1.6: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe L04 – Immunsuppressiva

Rang	ATC-Gruppe	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2015 (Euro)
1	L04AC10	Secukinumab	19.708.354
2	L04AX04	Lenalidomid	11.662.113
3	L04AA25	Eculizumab	6.679.372
4	L04AB04	Adalimumab	6.210.227
5	L04AA33	Vedolizumab	4.557.080

Secukinumab (Cosnetyx®) ist der erste zugelassene Interleukin 17A-Antikörper. Cosentyx® wird zur Behandlung der (mittel-)schweren Plaque-Psoriasis und ankylosierender Spondylitis mit Zusatznutzen für Patienten, die auf andere Arzneimittel nicht oder unzureichend angesprochen haben, verwendet. Die jährlichen Behandlungskosten liegen bei etwa 25.000 Euro pro Patient. Lenalidomid (Revlimid®) ist ein immunmodulatorisches Arzneimittel zur Behandlung von Multiplem Myelom und rezidivierendem Mantelzell-Lymphom. Beide Arzneimittel sind zusammen für zwei Drittel der Kostensteigerungen in der Gruppe der Immunsuppressiva verantwortlich.

Antikoagulantien mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Die folgende Tabelle zeigt die Antikoagulantien mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2015 auf 2016.

Tabelle 1.7: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe B01 – Antikoagulantien

Rang	ATC-Gruppe	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2015 (Euro)
1	B01AF02	Apixaban	19.610.655
2	B01AF01	Rivaroxaban	8.954.217
3	B01AF03	Edoxaban	7.456.961
4	B01AE07	Dabigatranetexilat	835.469
5	B01AC24	Ticagrelor	681.898

Die Zunahme der Antikoagulation bei Vorhofflimmern durch Absenkung der Indikationsschwelle vor einigen Jahren und die Bevorzugung der neuen Antikoagulantien gegenüber Vitamin-K-Antagonisten ist entscheidend für die Zunahme der Kosten in dieser Indikationsgruppe.

Ophthalmika mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Die folgende Tabelle zeigt die Ophthalmika mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2015 auf 2016.

Tabelle 1.8: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe S01 – Ophthalmika

Rang	ATC-Gruppe	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2015 (Euro)
1	S01LA05	Aflibercept	12.120.038
2	S01LA04	Ranibizumab	7.276.840
3	S01BA01	Dexamethason	1.689.573
4	S01XA43	Idebenon	1.010.555
5	S01EC24	Brinzolamid und Brimonidin	573.470

Die Ausgabensteigerung für Opthalmika (ATC-Gruppe S01) ist fast vollständig auf zwei Arzneimittel zur Behandlung der feuchten, altersbedingten Makuladegeneration zurückzuführen, Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®) (Diabetic Retinopathy Clinical Research et al. 2015). Hier wurde eine Versorgungslücke durch die Einführung neuer EBM-Ziffern zur intravitealen Medikamenteneingabe zum 1. Oktober 2014 geschlossen. Nachdem die Ausgaben für die Behandlung der feuchten, altersbedingten Makuladegeneration von 2014 auf 2015 um 46 Millionen gestiegen sind, erfolgte von 2015 auf 2016 ein erneuter Anstieg um zusammen 19 Millionen für Aflibercept (Eylea®) und Ranibizumab (Lucentis®).

Lipidsenker mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Die Tabelle 1.9 zeigt die Lipidsenker mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2015 auf 2016.

Tabelle 1.9: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe C10 – Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen

Rang	ATC-Gruppe	Wirkstoff	Veränderung des Umsatzes im Vergleich zum Jahr 2015 (Euro)
1	C10BA05	Atorvastatin und Ezetimib	4.246.147
2	C10AA05	Atorvastatin	2.592.650
3	C10AX14	Alirocumab	1.890.662
4	C10AX09	Ezetimib	1.303.809
5	C10AX13	Evolocumab	1.258.714

Fixkombination von Atorvastatin + Ezetimib verdeutlicht, wie wichtig Nutzenbewertung auch länger verfügbarer Arzneimittel des Bestandsmarktes ist.

Die Steigerung der Ausgaben betrug für die aufgeführten TOP 5 in der Gruppe der Lipidsenker einschließlich der Wirkstoffkombinationen elf Millionen Euro von 2015 auf 2016. Auffällig ist, dass die Fixkombination aus Atorvastatin mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib mit der größten Zunahme des Umsatzes um mehr als vier Millionen Euro auf Position 1 steht, obwohl es doch keinen Beleg für einen Zusatznutzen wie Senkung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität für Ezetimib als Zusatz zu einem Lipidsenker gibt. Der frühen Nutzenbewertung wurde diese Kombination nicht unterworfen, obwohl sie erst seit März 2015 auf dem Markt ist, da es beide Kombinationspartner bereits vor Januar 2011 als Monotherapeutika gab. Das Kombinationspräparat ist elf Prozent teurer als beide Substanzen als Monopräparate zusammen.

1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versichertem

Einem Anteil von 23 Prozent der 8,9 Millionen Versicherten der BARMER wurden im Jahr 2016 keine Arzneimittel verordnet. 77 Prozent der Versicherten erhielten Verordnungen von Fertigarzneimitteln im Wert von 4,7 Milliarden Euro. Berücksichtigt man auch die Rezepturarzneimittel, ergeben sich Kosten in Höhe von 5,3 Milliarden Euro im Jahr 2016 für die Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter.

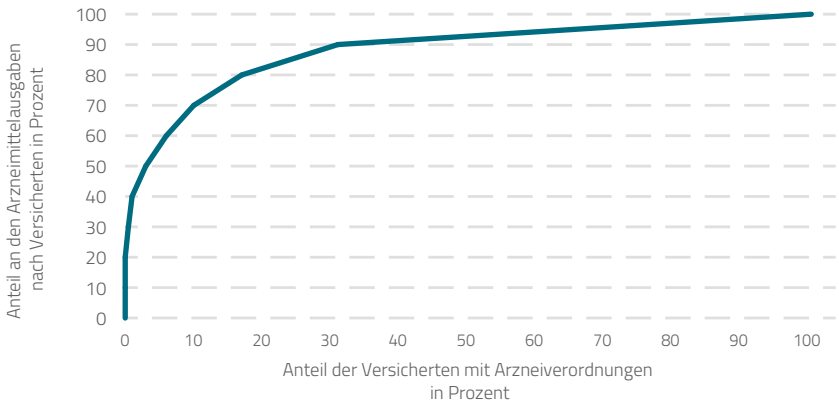
Tabelle 1.10: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2016

Versicherte	
Anzahl der Versicherten 2016 (mindestens einen Tag im Jahr 2016 versichert)	8.933.087
Anzahl der Versicherten mit Arzneimitteltherapie	6.905.296
Anteil von Versicherten mit Verordnung von Arzneimitteln (Prozent)	77
Ausgaben für Arzneimittel	
ohne Rezepturen (Euro)	4.722.996.993
inklusive Rezepturen (Euro)	5.312.704.367
Ausgaben für Arzneimittel OHNE Rezepturen (Euro)/Versicherter	
bezogen auf alle Versicherten	529
bezogen auf alle Versicherten mit Arzneimitteltherapie	684
Ausgaben für Arzneimittel MIT Rezepturen (Euro)/Versicherter	
bezogen auf alle Versicherten	595
bezogen auf alle Versicherten mit Arzneimitteltherapie	769

Bei der Analyse der Ausgaben für Arzneimittel dieser 6,9 Millionen Versicherten der BARMER mit von der Krankenkasse erstatteten Arzneimitteltherapie zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den Kosten pro Versichertem: Für einen sehr kleinen Teil der Versicherten wird ein großer Teil der Arzneimittelkosten aufgewendet.

80 % der Ausgaben entfallen auf 17 % der Versicherten. 40 % der Ausgaben entfallen auf 1,3 % der Versicherten.

Abbildung 1.3: Anteil an den Arzneimittelausgaben nach Versicherten (Prozent)



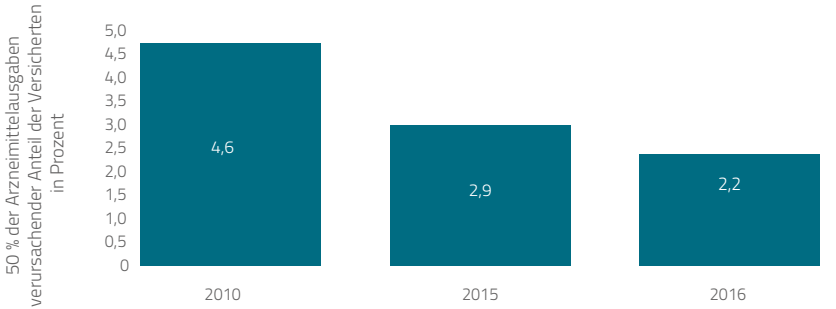
2010:
30 % der Arzneimittelkosten entfallen auf ~ 1,1 % der Versicherten mit Arzneimitteltherapie.

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.

2016:
30 % der Arzneimittelkosten entfallen auf ~ 0,67 % der Versicherten mit Arzneimitteltherapie.

50 Prozent der Arzneimittelausgaben der BARMER entfielen im Jahr 2016 auf 2,9 Prozent der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen. Zum Vergleich: Im Jahr 2010 entfielen 50 Prozent der Arzneimittelausgaben auf 4,6 Prozent der Versicherten.

Abbildung 1.4: Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2010 bis 2016



Wesentliche Ursachen dieser Konzentration der Ausgaben für Arzneimittel auf immer weniger Versicherte ist nicht die Zunahme der Morbidität, sondern die Verfügbarkeit und die Kosten neuer Arzneimittel, deren Preis pro Patient und Jahr häufig bei 100.000 Euro liegt.

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 den Zusatznutzen neuer Arzneimittel und den Nutzen von Arzneimitteln des Bestandsmarktes sowie über die Preisbildung neuer Arzneimittel erforderlich, vor allem, wenn Neueinführungen zu einer Quasimonopolstellung eines pharmazeutischen Unternehmers führen (hierzu auch der Beitrag von Lübbe in diesem Report).

Tabelle 1.11: Ungleichverteilung der Ausgaben für Arzneimittel ohne Rezepturen BARMER-Versicherter im Jahr 2016 im Vergleich zu 2015 und 2010

betrachteter Anteil der Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2016	auf den betrachteten Anteil entfallende Ausgaben für Arzneimittel 2016 (Euro)	Versichertenanteil, der mit dem betrachteten Ausgabenanteil behandelt werden kann, bei Berücksichtigung der Versicherten nach absteigenden Arzneimittelkosten (Prozent)		
		2016	2015	2010
10 %-Anteil	472.299.699	0,08	0,08	0,15
20 %-Anteil	944.599.399	0,31	0,30	0,45
30 %-Anteil	1.416.899.098	0,67	0,63	1,10
40 %-Anteil	1.889.198.797	1,30	1,29	2,46
50 %-Anteil	2.361.498.497	2,86	2,88	4,63
60 %-Anteil	2.833.798.196	5,71	5,75	7,80
70 %-Anteil	3.306.097.895	10,15	10,21	12,53
80 %-Anteil	3.778.397.594	17,27	17,42	19,98
90 %-Anteil	4.250.697.294	31,09	31,40	33,53
100 %-Anteil	4.722.996.993	100,00	100,00	100,00

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 werden mit Ibuprofen behandelt, einem NSAR, das auch als apothekenpflichtiges Arzneimittel in der hier nicht erfassten Selbstmedikation eingesetzt wird. Auch der am zweithäufigsten verordnete Wirkstoff, Pantoprazol, gehört zu einer Wirkstoffgruppe, den Protonenpumpeninhibitoren, die auch als apothekenpflichtiges Arzneimittel zur Verfügung stehen.

Im Jahr 2016 ist ein weiter zunehmender Einsatz von Metamizol festzustellen. Metamizol wurde aufgrund der seltenen, aber häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung einer Agranulozytose in vielen Ländern vom Markt genommen oder erst gar nicht eingeführt (beispielsweise in den 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 aufmerksam gemacht. 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 Metamizol bei leichten oder mittelstarken Schmerzen nicht angewendet werden darf. Fieber ist nur dann eine Indikation für Metamizol, wenn andere Antipyretika nicht ausreichend wirksam waren (Neumann 2009; Stammschulte et al. 2015; Huber et al. 2015; Andrade et al. 2016). Der weiter zunehmende Einsatz stärkt die Vermutung, dass die Einschränkungen der Indikation von Metamizol nicht ausreichend beachtet werden (Hoffmann et al. 2015).

Tabelle 1.12: TOP 30 der am meisten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl behandelter Versicherter der BARMER im Jahr 2016

	Wirkstoff	Anzahl behandelter Versicherter	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
1	Ibuprofen	1.788.967	0,42
2	Pantoprazol	1.137.792	3,51
3	Metamizol-Natrium	1.038.911	3,60
4	Levothyroxin-Natrium	929.949	1,89
5	Ramipril	704.170	1,85
6	Bisoprolol	651.229	1,69
7	Simvastatin	625.517	- 3,35
8	Metoprolol	590.812	- 1,65
9	Diclofenac	560.072	- 8,49
10	Amoxicillin	517.334	- 0,19
11	Cefuroxim	477.396	- 3,11
12	Amlodipin	475.279	2,40
13	Salbutamol	419.302	2,56
14	Omeprazol	385.994	- 8,09
15	Torasemid	383.457	4,15
16	Prednisolon	367.451	1,54
17	Ciprofloxacin	356.371	- 6,09
18	Xylometazolin	311.747	- 2,56
19	Metformin	299.514	0,06
20	Acetylsalicylsäure	298.421	0,86
21	Azithromycin	284.195	- 3,02
22	Allopurinol	281.888	- 0,87
23	Candesartan	264.991	11,59
24	Atorvastatin	239.422	29,27
25	Colecalciferol	234.791	7,51
26	Clindamycin	225.444	- 6,14
27	Mometason	223.536	7,48
28	Doxycyclin	223.497	- 6,10
29	Metoclopramid	216.382	2,73
30	Hydrochlorothiazid	200.842	- 0,35

Die Rangfolge der am häufigsten verordneten fünf Arzneimittelwirkstoffe ist im Vergleich zum letzten Jahr identisch geblieben, bei geringer Zunahme behandelter Patienten für alle TOP 5-Arzneimittel. Mit Simvastatin werden drei Prozent weniger Patienten behandelt, was einen Rangplatz kostet (Rang 7 statt 6 im Jahr 2015), dafür wird Atorvastatin vermehrt verordnet.

Zahl der mit Atorvastatin behandelten Patienten 2015–2016 um ~ 30 % gestiegen

Die Verordnung von Lipidsenkern nimmt zu, wobei besonders für Atorvastatin eine Zunahme der Anzahl behandelter Patienten zu verzeichnen ist. Bei den Protonenpumpeninhibitoren nimmt die Verordnung von Omeprazol ab, in vergleichbarem Umfang aber die Verordnung von Pantoprazol zu. Mit einem Minus von acht Prozent behandelter Patienten für Diclofenac und mit einem Minus von sechs Prozent für Ciprofloxazin verlieren zwei Arzneimittelwirkstoffe Patienten, für die es in jüngster Vergangenheit Hinweise auf neue oder neu bewertete Risiken gegeben hat (Gan et al. 2016; Odom et al. 2014). Ob hier ein Zusammenhang besteht, ist allerdings durch die Analyse nicht zu klären.

1.3.6.2 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Die Tabelle 1.13 listet die Arzneimittel auf, welche die größte Zunahme der Anzahl behandelter Versicherter vom Jahr 2015 auf das Jahr 2016 aufwiesen. Es zeigt sich, dass zwei Arzneimittel die Anzahl behandelter Patienten mehr als verdoppeln konnten: Edoxaban mit 5,7-mal und Empagliflozin mit 2,3-mal so vielen im Jahr 2016 behandelten Patienten wie im Jahr 2015.

Edoxaban (Lixiana®) ist im Jahr 2015 als direkt wirkendendes orales Antikoagulans eingeführt worden (Bounameaux und Camm 2014). Edoxaban hemmt Faktor Xa und damit die Thrombinaktivierung. Zugelassen ist es zur Prophylaxe von Thrombembolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und zur Sekundärprophylaxe und Therapie von tiefen Venenthrombosen, nicht aber zur Prophylaxe nach Hüft-/Kniegelenksersatz (Hokusai et al. 2013; Giugliano et al. 2013).

Empagliflozin (Jardiance®) ist als weiterer SGLT-Inhibitor seit August des Jahres 2014 zur Behandlung des Diabetes mellitus verfügbar. Empagliflozin hemmt die tubuläre Glukoserückresorption und steigert die renale Glukoseausscheidung (Kim und Deeks 2015). Obwohl die Kosten deutlich höher sind als für Dapagliflozin, den ersten SGLT-Inhibitor, nehmen die Verordnungen von Empagliflozin stark zu. Ursächlich ist wahrscheinlich die für die Substanz gezeigte Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, auch wenn die diesbezügliche Studie methodische Defizite aufweist (Zinman et al. 2015; Kaul 2016).

Tabelle 1.13: Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Wirkstoff	Zunahme der Anzahl behandelter Versicherter	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
Atorvastatin	54.215	29,27
Pantoprazol	38.606	3,51
Metamizol-Natrium	36.099	3,60
Candesartan	27.522	11,59
Apixaban	26.261	63,57
Levothyroxin-Natrium	17.231	1,89
Methocarbamol	16.868	16,77
Colecalciferol	16.407	7,51
Mometason	15.552	7,48
Torasemid	15.263	4,15
Valsartan	15.044	8,74
Insulin glargin	13.023	14,79
Ramipril	12.800	1,85
Edoxaban	12.539	569,44
Fosfomycin	11.815	7,52
Amlodipin	11.145	2,40
Ivermectin	11.121	162,92
Lercanidipin	11.076	10,61
Bisoprolol	10.812	1,69
Salbutamol	10.486	2,56

Wirkstoff	Zunahme der Anzahl behandelter Versicherter	Veränderung zum Vorjahr (Prozent)
Empagliflozin	9.889	230,19
Tilidin und Naloxon	9.281	5,32
Humaner Papillomvirus-Impfstoff (Typen 6,11,16,18,31,33,45,52,58)	9.211	
Amoxicillin und Clavulansäure	9.007	6,46
Spironolacton	8.473	9,34
Sitagliptin	8.449	12,99
Pregabalin	7.981	7,82
Ibuprofen	7.416	0,42
Olodaterol und Tiotropiumbromid	7.374	284,27
Formoterol und Beclometason	7.226	6,35

1.3.6.3 Verordnungshäufigkeit und Kosten nach ausgewählten ATC-Gruppen

Im Folgenden wird die Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen einiger klinisch besonders relevanter ATC-Gruppen analysiert. Die Analyse von mit Arzneimitteln behandelten Patienten nach ATC-Gruppen zeigt Verordnungstrends auf. In der folgenden Tabelle werden die Veränderungen von Verordnungshäufigkeit, Umsatz und patientenbezogenen Kosten dargestellt.

Tabelle 1.14: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen ohne Rezepturen im Jahr 2016

ausgewählte ATC-Gruppen	Kosten (Euro)	Anzahl Verordnungen	Kosten pro DDD (Euro)	Anzahl Patienten
Kardiovaskuläre Arzneimittel	564.337.878	22.087.483	0,25	2.867.967
Antivirale Arzneimittel (ohne Interferone)	219.215.191	212.821	38,12	107.493
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	221.245.310	3.079.676	1,35	902.615
Impfstoffe	247.623.819	109.237	76,84	23.847
Opioide	170.572.658	2.035.137	3,37	465.139
Insuline und Analoga	161.009.441	1.312.118	1,63	215.759

ausgewählte ATC-Gruppen	Kosten (Euro)	Anzahl Verordnungen	Kosten pro DDD (Euro)	Anzahl Patienten
Ophthalmika	161.599.864	2.340.776	1,49	923.820
Neue Antikoagulantien	160.994.293	684.248	3,61	196.225
Antineoplastische Mittel	108.536.942	30.988	61,98	6.549
Antidiabetika ohne Insuline	119.089.584	1.891.302	0,81	430.155
Antidepressiva	103.320.873	2.714.182	0,53	769.470
Antiepileptika	103.028.108	1.311.367	2,03	279.990
Antibiotika (systemisch)	92.228.139	4.409.408	2,13	2.613.504
Protonenpumpen-Inhibitoren	87.806.520	3.817.349	0,19	1.532.874
Antipsychotika	79.698.140	1.344.042	2,04	239.748
Dermatika	81.621.196	2.739.046	1,02	1.492.953
Antiparkinsonmittel	70.295.445	715.332	3,29	108.278
Heparine	53.175.858	480.168	3,01	259.016
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	53.137.093	403.076	1,58	135.292
Urologika	44.833.775	952.437	0,55	295.972
Erythropoetine	33.065.807	102.562	8,52	15.739
Thrombozyten-aggregationshemmer	24.612.781	1.084.272	0,24	367.140
Antidementiva	18.087.952	189.817	1,30	51.522
Psychostimulantien	15.812.952	237.011	1,81	41.488
Hypnotika und Sedativa	12.144.930	716.428	0,73	183.661
Kontrazeptiva	11.165.952	429.105	0,30	138.559
Anxiolytika	8.987.410	588.655	0,73	199.335
Interferone	8.824.628	81.304	101,54	60.096
Vitamin-K-Antagonisten	7.390.907	412.621	0,18	186.107
Otologika	2.594.469	141.081	1,50	117.753

Mit einem Zuwachs von 27 Prozent (im Jahr zuvor 32 Prozent) hat die Anzahl mit neuen Antikoagulantien behandelter Patienten am deutlichsten und erneut zugenommen.

2016 bei 42.000 BARMER-Versicherten Behandlung mit einem der neuen Antikoagulantien begonnen worden; gleichzeitig 15.000 Patienten weniger mit Vitamin K-Antagonisten behandelt

Die Zahl medikamentös behandelter Patienten mit Hepatitis C ist nicht weiter gestiegen, sondern leicht gesunken (- 944 Patienten) ,und die Kosten pro behandeltem Patient mit Hepatitis C sind um etwa 20 Prozent niedriger – bei im letzten Jahr ausgiebig diskutiertem astronomischen Ausgangs-Preisniveau.

Der bei Beachtung der Indikation von Protonenpumpeninhibitoren zu erwartende Rückgang der Verordnung dieser Substanzklasse ist auch im Jahr 2016 ausgeblieben (Heidelbaugh et al. 2010; Ramirez et al. 2010; Eid et al. 2010). Im Gegenteil, 11.305 zusätzliche BARMER-Versicherte erhielten Verordnungen eines Protonenpumpeninhibitors im Jahr 2016.

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Resistenz-Entwicklung ist es erfreulich, dass bei Antibiotika ein Verordnungsrückgang beobachtet werden konnte. Diese werden nicht indikationsgerecht vielfach auch bei Virusinfektionen eingesetzt – ohne hier Nutzen zu stiften (Nitsch-Osuch et al. 2016; Llor and Bjerrum 2014). Die Problematik hat in letzter Zeit mehr Aufmerksamkeit erhalten. Neben einer kontinuierlichen Fortbildung der Ärzteschaft sind auch Patienten aufzuklären, die ab einer gewissen Schwere der Erkrankung ein Antibiotikum einfordern, auch wenn eine Virusinfektion als Ursache der Erkrankung anzunehmen ist (Nitsch-Osuch et al. 2016). Der prozentuale Rückgang von 3,7 Prozent klingt unspektakulär, bedeutet aber, dass 100.000 BARMER-Versicherte weniger als im Jahr 2015 im Jahr 2016 mit Antibiotika behandelt wurden.

Tabelle 1.15: Veränderung von Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen

ausgewählte ATC-Gruppen	Veränderung im Vergleich von 2016 zu 2015 (Prozent)			
	Anzahl behandelter Patienten	Kosten pro Patient	Kosten pro Verordnung	Veränderung der Anzahl behandelter Patienten
Kardiovaskuläre Arzneimittel	0,11	2,82	1,44	3.012
Antivirale Arzneimittel (ohne Interferone)	- 0,87	- 23,07	- 21,22	- 944
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	0,38	1,76	2,40	3.431
Impfstoffe	1,69	13,25	11,91	397
Opioide	0,42	1,85	0,79	1.966
Insuline und Analoga	1,11	- 0,58	1,97	2.374
Ophthalmika	- 1,21	14,45	12,89	- 11.329
Neue Antikoagulantien	27,21	1,99	1,83	41.970
Antineoplastische Mittel	- 8,61	0,75	3,13	- 617
Antidiabetika ohne Insuline	0,92	5,53	5,91	3.925
Antidepressiva	- 1,05	- 4,40	- 4,90	- 8.141
Antiepileptika	2,48	- 1,44	- 1,73	6.778
Antibiotika (systemisch)	- 3,65	0,73	1,24	- 98.868
Protonenpumpen-Inhibitoren	0,74	- 4,69	- 4,48	11.305
Antipsychotika	0,85	- 9,21	- 9,81	2.028
Dermatika	- 0,40	1,45	1,27	- 5.998
Antiparkinsonmittel	0,25	0,19	0,20	273
Heparine	- 3,50	- 1,19	- 0,16	- 9.393
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	- 0,80	- 1,41	- 0,13	- 1.095
Urologika	0,13	- 14,76	- 15,57	378
Erythropoetine	1,36	0,25	3,90	211
Thrombozyten-aggregationshemmer	0,66	1,58	0,98	2.408
Antidementiva	1,72	- 12,13	- 12,46	869

ausgewählte ATC-Gruppen	Veränderung im Vergleich von 2016 zu 2015 (Prozent)			
	Anzahl behandelter Patienten	Kosten pro Patient	Kosten pro Verordnung	Veränderung der Anzahl behandelter Patienten
Psychostimulantien	- 3,49	5,11	3,52	- 1.499
Hypnotika und Sedativa	- 2,96	- 0,26	0,86	- 5.596
Kontrazeptiva	- 8,19	- 2,55	- 2,17	- 12.368
Anxiolytika	- 6,27	0,85	0,11	- 13.331
Interferone	- 1,39	- 1,87	2,22	- 845
Vitamin-K-Antagonisten	- 7,68	0,38	0,07	- 15.487
Otologika	- 1,92	1,56	1,12	- 2.301

1.3.6.4 Verordnungshäufigkeit und Kosten biosimilarer Arzneimittel

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Alternativ-Version des Wirkstoffs eines im Europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittels) enthält. Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit ist basierend auf einem umfangreichen direkten Vergleich etabliert. Ein Biosimilar ist dem Referenzarzneimittel strukturell und funktionell so ähnlich, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit gibt. Bei einem Einsparpotenzial von 20 bis 25 Prozent durch die Verwendung wirkungsgleicher und gleich gut verträglicher Biosimilars ist gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot in § 12 SGB V deren Verordnung statt des Originalproduktes als die Therapie der Wahl anzusehen, sofern dem nicht im Einzelfall patientenspezifische und hinreichende Gründe entgegenstehen. Zahlreiche Studien belegen, dass nicht nur die Neueinstellung, sondern auch die Umstellung von mit dem originären Biologikum behandelten Patienten auf das Biosimilar unkritisch ist (Razanskaite et al. 2017; Smits et al. 2016; Glintborg et al. 2017; Jorgensen et al. 2017).

In der folgenden Analyse werden die Biosimilars zu Erythropoetin, Filgrastim, Somatropin, Infliximab, Insulin und Etanercept betrachtet.

Entwicklung der Biosimilar-Quoten nach KV-Regionen

Trotz gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie relevanter Kostenvorteile ist die Akzeptanz der Biosimilars bei verordnenden Ärzten weiterhin schleppend (Beck et al. 2016). Die nachfolgende Tabelle zeigt die Biosimilarquoten über alle biosimilaren Wirkstoffe nach KV-Regionen 2016 im Vergleich zu 2015.

Tabelle 1.16: Vergleich der relativen Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel im Jahr 2016 mit 2015 nach KV-Regionen

KV-Region	Biosimilar-quote 2016 (Prozent)	Biosimilar-quote 2015 (Prozent)	Verände-rung (Prozent)	Rang Biosimilar-quote	Rang Verände-rung
Westfalen-Lippe	18,3	10,8	7,5	1	1
Nordrhein	16,5	13,7	2,9	2	9
Hamburg	16,4	14,4	1,9	3	14
Bremen	15,8	12,7	3,1	4	7
Hessen	13,6	8,6	5,0	5	2
Niedersachsen	12,9	9,1	3,8	6	3
Bayern	12,3	9,3	3,0	7	8
Thüringen	11,7	9,2	2,5	8	10
Schleswig-Holstein	11,7	9,4	2,3	9	11
Rheinland-Pfalz	11,4	8,1	3,3	10	6
Berlin	11,2	9,1	2,1	11	13
Sachsen-Anhalt	10,1	9,4	0,7	12	17
Brandenburg	9,5	5,9	3,6	13	4
Baden-Württemberg	8,5	6,4	2,2	14	12
Saarland	8,4	5,1	3,3	15	5
Sachsen	6,9	6,2	0,7	16	16
Mecklenburg-Vorpommern	5,8	4,6	1,3	17	15
alle KV-Regionen	12,1	8,8	3,3		

Die durchschnittliche Biosimilar-Quote hat sich von 8,8 Prozent im Jahr 2015 auf 12,1 Prozent im Jahr 2016 nur minimal um 3,3 Prozent erhöht.

In fünf KV-Bereichen liegt die Biosimilar-Quote unter zehn Prozent: Brandenburg, Baden-Württemberg, Saarland und Mecklenburg-Vorpommern. Sachsen und Mecklenburg-Vorpommern sind mit 6,9 Prozent und 5,8 Prozent nicht nur die Kassenärztlichen Vereinigungen mit den schlechtesten Biosimilar-Quoten, sondern weisen mit + 0,7 Prozent und + 1,3 Prozent auch deutlich unterdurchschnittliche Verbesserungen vom Jahr 2015 zum Jahr 2016 auf.

deutlichste Verbesserung beim Biosimilar-Einsatz bei KV Westfalen-Lippe (+ 7,5 %), Spitzenposition mit einer Quote von 18,3 %

Nachstehend werden die zusätzlichen potenziellen Einsparmöglichkeiten aufgezeigt unter der Annahme, dass das Referenzprodukt vollständig durch das Biosimilar ersetzt würde.

KV Westfalen-Lippe: Biosimilar-Einsatz Thema von Fortbildungen und strukturierten Maßnahmen

Die Substanzen unterscheiden sich im Einsparpotenzial erheblich, zum einen aufgrund der Unterschiede im Preis je DDD zwischen dem Referenzprodukt und Biosimilar, zum anderen jedoch auch durch die Anzahl an verordneten Tagesdosen insgesamt.

Tabelle 1.17 A: Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenzarzneimittel statt Biosimilar im Jahr 2016 nach Wirkstoff und KV-Region

KV-Region	Erythro-poetin	Filgra-stim	Somatro-pin	Infliximab	Insulin	Eta-nercept	Einspar-potenzial insge-samt
Baden-Württemberg	74.347	94.343	564.960	629.593	360.302	974.357	2.697.902
Bayern	20.025	99.565	718.886	1.579.422	492.691	1.155.155	4.065.744
Berlin	11.751	12.538	96.031	481.630	227.204	665.671	1.494.826
Brandenburg	25.943	35.800	172.237	531.794	338.088	1.182.213	2.286.075
Bremen	956	0	58.589	12.514	12.867	48.471	133.397
Hamburg	8.896	17.966	77.539	244.923	69.398	340.656	759.377
Hessen	39.121	106.870	680.733	959.799	360.959	1.155.188	3.302.670
Mecklenburg-Vorp.	12.655	25.422	0	223.266	275.122	796.856	1.333.321
Niedersachsen	26.631	59.758	479.298	718.965	414.254	1.161.705	2.860.611
Nordrhein	56.533	123.716	572.091	999.172	473.469	1.324.854	3.549.836
Rheinland-Pfalz	26.303	38.004	210.721	474.465	267.848	545.872	1.563.213
Saarland	7.206	2.725	146.569	189.141	91.679	182.575	619.895
Sachsen	32.342	27.354	240.462	315.898	340.249	1.133.941	2.090.246
Sachsen-Anhalt	10.767	27.821	185.361	234.046	257.448	725.938	1.441.381

KV-Region	Erythro-poetin	Filgra-stim	Somatro-pin	Infliximab	Insulin	Eta-nercept	Einspar-potenzial insge-samt
Schleswig-Holstein	15.265	35.758	167.315	906.249	192.307	833.946	2.150.839
Thüringen	22.594	28.494	110.644	233.577	175.328	481.158	1.051.795
Westfalen-Lippe	39.274	64.535	578.949	774.866	419.723	1.110.797	2.988.145
Einsparung insgesamt	430.608	800.670	5.060.388	9.509.320	4.768.936	13.819.351	34.389.274

34 Mio. € wären bei konsequentem Einsatz von Biosimilars bei BARMER-Versicherten 2016 ohne Nachteil für Versicherte eingespart worden

Insgesamt hätten im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten 34 Millionen Euro durch konsequente Therapie mit biosimilaren Arzneimitteln eingespart werden können. Hierbei wurden allein für Infliximab 9,5 Millionen und für Etanercept fast 14 Millionen Euro ohne therapeutischen Mehrwert durch Bevorzugung der Originatoren statt Verordnung der Biosimilars ausgegeben.

Nachfolgend werden zwei biosimilare Wirkstoffe detaillierter betrachtet, Infliximab und Etanercept.

Entwicklung der Biosimilar-Quote von Infliximab und ungenutztes Einsparpotenzial nach KV-Regionen

Akzeptanz von Biosimilars zögerlich: Infliximab-Biosimilar-Quote 2015 ø bei 10,8 %; 2016 nur geringfügig höher (16,6 %)

Mit Infliximab steht seit Juni 2015 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 den zwei verschiedenen Markennamen Inflectra® (Fa. Hospira) und Remsima® (Fa. Mundipharma) vertrieben (McKeage 2014).

Bedenken gegen einen Switch von mit dem Originator vorbehandelter Patienten auf das Biosimilar konnten durch mehrere Studien entkräftet werden. So wurde in Norwegen eine randomisierte doppelblinde Studie mit Paralleldesign (NOR-SWITCH) durch die norwegische Regierung initiiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung mindestens sechs Monate mit Remicade® behandelter Patienten (155 mit Morbus Crohn, 93 mit Colitis ulcerosa, 77 mit rheumatoider Arthritis, 91 mit ankylosierender

Spondylitis, 30 mit Psoriasis-Arthritis und 35 mit Psoriasis) auf das Infliximab-Biosimilar zu evaluieren. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Umstellung weder Wirksamkeit noch Verträglichkeit verändert (Jorgensen et al. 2017). Zahlreiche Daten belegen, dass der Switch mit dem Originator vorbehandelter Patienten auf das Infliximab-Biosimilar gefahrlos und mit gleicher Wirksamkeit möglich ist (Razanskaite et al. 2017; Smits et al. 2016; Glintborg et al. 2017; Jorgensen et al. 2017).

Tabelle 1.17 B: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Infliximabs im Jahr 2016 mit dem Jahr 2015 nach KV-Regionen

KV-Region	Infliximab Biosimilarquote 2016 (Prozent)	Infliximab Biosimilarquote 2015 (Prozent)	Veränderung (Prozent)	Rang Biosimilarquote	Rang Veränderung
Westfalen-Lippe	46,7	17,7	28,9	1	1
Niedersachsen	33,3	13,2	20,1	2	2
Sachsen-Anhalt	32,2	24,3	7,9	3	16
Hessen	29,6	14,7	14,9	4	9
Nordrhein	29,3	9,9	19,4	5	3
Rheinland-Pfalz	27,1	8,3	18,8	6	4
Hamburg	26,8	10,6	16,2	7	6
Bayern	26,2	9,9	16,4	8	5
Brandenburg	24,3	10,2	14,1	9	11
Thüringen	23,9	8,2	15,7	10	8
Saarland	23,0	7,3	15,7	11	7
Bremen	22,8	38,1	- 15,3	12	17
Baden-Württemberg	21,5	8,4	13,1	13	12
Mecklenburg-Vorp.	16,2	1,4	14,8	14	10
Sachsen	15,1	5,2	9,9	15	13
Schleswig-Holstein	14,3	6,0	8,3	16	15
Berlin	12,2	2,6	9,6	17	14
alle KV-Regionen	27,4	10,8	16,6		

Für den biosimilaren Wirkstoff Infliximab werden die verordneten Tagesdosen, das prozentuale Potenzial für einen Wechsel auf den biosimilaren Wirkstoff und das damit verbundene Einsparpotenzial nach KV-Region und gesamt angegeben.

Tabelle 1.18: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Infliximabs und des ungenutzten Einsparpotenzials im Jahr 2016 nach KV-Regionen

KV-Region	DDD Infliximab	Switch Potenzial (Prozent)	ungenutztes Einspar-potenzial (Euro)
Baden-Württemberg	109.207	78,5	656.139
Bayern	290.076	73,8	1.609.887
Berlin	74.448	87,8	499.942
Brandenburg	95.588	75,7	533.879
Bremen	2.173	77,2	13.165
Hamburg	45.834	73,2	246.337
Hessen	183.856	70,4	973.172
Mecklenburg-Vorp.	36.079	83,8	223.754
Niedersachsen	147.190	66,7	716.027
Nordrhein	193.928	70,7	1.018.448
Rheinland-Pfalz	85.768	72,9	489.689
Saarland	33.246	77,0	187.176
Sachsen	50.315	84,9	306.829
Sachsen-Anhalt	49.116	67,8	246.722
Schleswig-Holstein	143.194	85,7	737.733
Thüringen	41.893	76,1	246.955
Westfalen-Lippe	194.285	53,3	802.627
Durchschnitt KV-Regionen	104.482	75	559.322

Biosimilar-Quote und ungenutztes Einsparpotenzial von Etanercept nach KV-Regionen

Biosimilar-Quoten für Etanercept unterscheiden sich zwischen der besten KV, Westfalen-Lippe, und den beiden schlechtesten KVen um den Faktor 15.

Seit dem Jahr 2000 wird Etanercept (Enbrel®) als Fusionsprotein aus dem Fc-Anteil des Ig1 und zwei rekombinanten TNF-Alpha-Rezeptoren als weiteres „Biologikum" zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt (Miranda-Hernandez et al. 2016). Durch Bindung von Etanercept an TNF-Alpha wird der Entzündungsprozess unterbrochen. Nach Patentablauf wurde im Januar 2016 das erste Etanercept Biosimilar (Benepali®, Samsung Bioepis) zugelassen. Im ersten Jahr wurde eine durchschnittliche Biosimilar-Quote von acht Prozent erreicht.

Tabelle 1.19: Verordnungshäufigkeit biosimilaren Etanercepts im Jahr 2016 nach KV-Regionen

KV-Region	Etanercept Biosimilarquote 2016 (Prozent)	Rang Biosimilarquote
Westfalen-Lippe	23,8	1
Bremen	10,8	2
Nordrhein	9,6	3
Niedersachsen	9,4	4
Hessen	7,8	5
Baden-Württemberg	7,7	6
Bayern	7,5	7
Saarland	6,8	8
Rheinland-Pfalz	6,2	9
Schleswig-Holstein	6,1	10
Berlin	5,5	11
Sachsen-Anhalt	4,8	12
Hamburg	4,4	13
Brandenburg	4,0	14
Mecklenburg-Vorpommern	3,5	15
Thüringen	1,8	16
Sachsen	1,6	17
alle KV-Regionen	8,0	

Die Ergebnisse zeigen noch deutliches Einsparpotenzial mit großen Unterschieden zwischen KVen auf:

Die Tabelle 1.20 A zeigt, welche zusätzliche, das bedeutet über die mit der bisherigen Biosimilarquote bereits realisierten Einsparungen hinausgehende Kostenreduktion besteht, wenn das Referenzprodukt vollständig durch das Etanercept-Biosimilar ersetzt wird.

Insgesamt können pro Jahr für BARMER-Versicherte ~ 14 Mio. € eingespart werden, wenn konsequent gleichwertiges Etanercept Biosimilar verordnet wird.

Tabelle 1.20 A: Nicht genutztes Einsparpotenzial durch Verordnung von Referenzarzneimitteln statt biosimilar verfügbaren Etanercepts im Jahr 2016

KV-Region	DDD Etanercept	Switch-Potenzial (Prozent)	ungenutztes Einsparpotenzial (Euro)
Baden-Württemberg	93.321	92,3	962.023
Bayern	110.793	92,5	1.165.662
Berlin	62.371	94,5	674.558
Brandenburg	108.842	96,0	1.185.824
Bremen	4.771	89,2	44.480
Hamburg	31.720	95,6	342.565
Hessen	111.367	92,2	1.164.821
Mecklenburg-Vorp.	72.913	96,5	793.404
Niedersachsen	113.543	90,6	1.166.476
Nordrhein	129.568	90,4	1.272.327
Rheinland-Pfalz	51.807	93,8	549.286
Saarland	17.371	93,2	185.576
Sachsen	101.631	98,4	1.139.851
Sachsen-Anhalt	67.414	95,2	733.248
Schleswig-Holstein	78.307	93,9	844.842
Thüringen	43.400	98,2	485.718
Westfalen-Lippe	128.728	76,2	1.110.456
Durchschnitt KV-Regionen	78.110	92,9	813.007
alle KV-Regionen	1.327.869	92,0	13.821.116

1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe

Im Jahr 2016 wurden 6,9 Millionen BARMER-Versicherten Arzneimittel verordnet, das sind rund 77 Prozent aller Versicherten der BARMER. Die Kosten für diese verordneten Arzneimittel betrugen insgesamt 4,7 Milliarden ohne und 5,3 Milliarden Euro mit Berücksichtigung der Rezepturarzneimittel. Im Folgenden wird dargestellt, welchen Anteil ausgesuchte Fachgruppen der Ärzte an Verordnungen und Ausgaben hatten. 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 separat dargestellt. Die Einteilung der Facharztgruppen kann dem Anhang entnommen werden.

44 Prozent der zugeordneten Arzneimittelausgaben gehen im Jahr 2016 auf Verordnungen durch hausärztlich tätige Mediziner zurück. Neun Prozent der Ausgaben für Arzneimittel entstehen durch Verordnungen von Neurologen, sechs Prozent durch Hämatologen/Onkologen und vier Prozent durch Rheumatologen.

Tabelle 1.20 B: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel für BARMER-Versicherte nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes (ohne Rezepturen)

Rang	Facharztgruppe	Arzneimittel-ausgaben der Fachgruppe (Euro)	Anteil an Arzneimittel Gesamtausgaben	Arzneimittel-ausgaben pro Patient (Euro)
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	2.058.332.567	43,6	376
2	Neurologie	400.691.667	8,5	980
3	Hämatologie und Onkologie	284.316.827	6,0	5.126
4	Rheumatologie	191.666.290	4,1	2.774
5	Augenheilkunde	142.842.112	3,0	232
6	Urologie	128.809.523	2,7	379
7	Gastroenterologie	107.300.519	2,3	1.438
8	Dermatologie	107.204.924	2,3	151
9	Pneumologie	103.086.817	2,2	449
10	Pädiatrie	95.356.869	2,0	143
11	Nephrologie	91.269.703	1,9	1.519
12	Gynäkologie	85.874.171	1,8	112
13	Psychiatrie und Psychotherapie	54.138.359	1,1	347
14	Orthopädie	46.107.006	1,0	81
15	HNO-Heilkunde	33.983.140	0,7	62
16	Kardiologie	29.993.178	0,6	214
17	Endokrinologie und Diabetologie	15.767.117	0,3	693

Betrachtet man nun nicht die Ausgaben, sondern die von den Facharztgruppen behandelten Patienten, stellt man fest, dass 61 Prozent der Versicherten im Jahr 2016 von (mindestens) einem Hausarzt behandelt worden sind. Die Analyse erlaubt nicht zu beurteilen, welcher Anteil der Versicherten von keinem Hausarzt, aber von Fachärzten behandelt wurde, beziehungsweise wie viele Versicherte keinen Arztkontakt im Jahr 2016 hatten. Auf den Rängen 2 bis 5 folgen Facharztgruppen, die jährlich zwischen sieben und neun Prozent der Versicherten betreuen, von denen sich aber keiner unter der TOP 5 der Arztgruppen mit den höchsten Ausgaben für Arzneimittel findet.

Tabelle 1.20 C: Anzahl und Anteil der behandelten BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes

Rang	Facharztgruppe	Anzahl Patienten mit Verordnung	Prozent Patienten an Gesamtvers.	Anzahl verordnender Ärzte	BARMER versicherte Patienten pro Arzt
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	5.468.793	61,2	62.985	87
2	Gynäkologie	766.606	8,6	12.192	63
3	Dermatologie	709.691	7,9	4.815	147
4	Pädiatrie	665.156	7,4	9.011	74
5	Augenheilkunde	615.086	6,9	7.045	87
6	Orthopädie	566.803	6,3	7.718	73
7	HNO-Heilkunde	498.349	5,6	5.329	94
8	Neurologie	408.807	4,6	5.056	81
9	Urologie	339.631	3,8	3.531	96
10	Pneumologie	229.707	2,6	1.877	122
11	Psychiatrie und Psychotherapie	156.043	1,7	3.766	41
12	Kardiologie	139.961	1,6	2.898	48
13	Gastroenterologie	74.600	0,8	1.692	44
14	Rheumatologie	69.097	0,8	1.213	57
15	Nephrologie	60.079	0,7	2.137	28
16	Hämatologie und Onkologie	55.466	0,6	2.030	27
17	Endokrinologie und Diabetologie	22.737	0,3	519	44

Betrachtet man die Ausgaben für Arzneimittel im Verhältnis zu der Anzahl der von der Arztgruppe behandelten Versicherten, so zeigt sich, dass die Behandlung eines Patienten in der Hämatologie/Onkologie neunmal teuer als der Durchschnitt der Arzneimitteltherapie über alle Arztgruppen ist. Pro Patient wurden im Jahr 2016 von Hämatologen/Onkologen durchschnittlich für 5.126 Euro Arzneimittel verordnet. Die zweithöchsten Ausgaben für Arzneimittel – fünfmal höher als der Durchschnitt – haben die Rheumatologen mit 2.774 Euro pro Patient. 1.213 Rheumatologen verordneten im Jahr 2016 Arzneimittel im Wert von 191 Millionen Euro für 69.097 Patienten. Danach folgen Gastroenterologen, Nephrologen und Neurologen.

Tabelle 1.20 D: Durchschnittliche Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes (ohne Rezepturen)

Rang	Facharztgruppe	Arzneimittelausgaben pro Patient (Euro)
1	Hämatologie und Onkologie	5.126
2	Rheumatologie	2.774
3	Nephrologie	1.519
4	Gastroenterologie	1.438
5	Neurologie	980
6	Endokrinologie und Diabetologie	693
7	Pneumologie	449
8	Urologie	379
9	Allgemeinmedizin (inkl. hausärtzl. Int.)	376
10	Psychiatrie und Psychotherapie	347
11	Augenheilkunde	232
12	Kardiologie	214
13	Dermatologie	151
14	Pädiatrie	143
15	Gynäkologie	112
16	Orthopädie	81
17	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	62

Arzneimitteltherapie durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten

Die Analyse der 20 umsatzstärksten Arzneimittelwirkstoffe verordnet durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten zeigt, dass von den neuen Antikoagulantien mit 81 Millionen Euro Rivaroxaban (2015: 72 Millionen) und mit 41 Millionen Euro Apixaban (2015: 23 Millionen) in den TOP 20 vertreten ist und allein für diese beiden Arzneimittel 27 Millionen Euro Mehrkosten im Vergleich zu 2015 entstanden sind. Die Kosten pro Patient sind für Rivaroxaban mit 851 (2015: 807) Euro pro Jahr und behandeltem Versicherten die höchsten Pro-Kopf-Kosten der TOP-20-Arzneimittel dieser Arztgruppe.

Auch fällt auf, dass die Zahl der mit Pregabalin behandelten Patienten von 2015 auf 2016 erneut um etwa 6.000 Patienten auf über 70.000 Patienten unter den BARMER-Versicherten angestiegen ist. Pregabalin (Lyrica®) ist ein Arzneimittel, das zu 90 Prozent für die Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt wird. In seinen übrigen Indikationen (Epilepsiebehandlung, Anxiolyse) ist es weniger wirksam als alternative Präparate und daher nicht die Therapie der Wahl. Aber auch in der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist es anderen Arzneimitteln nicht überlegen, aber mit einem erheblichen Abhängigkeitspotenzial (euphorisierende Wirkung) und höherem Risiko gefährlicher Nebenwirkungen während und beim Beenden der Therapie verbunden (Evoy et al. 2017; Schjerning et al. 2016; Zaccara et al. 2011; Generoso et al. 2017). Evidenz und Verordnungsverhalten scheinen hier nicht kongruent zu sein.

Tabelle 1.21: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016

Rangplatz 2016	Rangplatz 2015	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl Patienten 2016	Kosten pro Patient im Jahr 2016 (Euro)
1	1	Rivaroxaban	81.154.771	95.360	851
2	2	Pantoprazol	55.141.351	1.001.937	55
3	3	Levothyroxin-Natrium	42.161.784	889.391	47
4	NEU	Apixaban	41.508.154	63.296	656
5	6	Insulin glargin	37.233.927	94.487	394

Rangplatz 2016	Rangplatz 2015	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl Patienten 2016	Kosten pro Patient im Jahr 2016 (Euro)
6	4	Metoprolol	33.195.797	570.899	58
7	5	Simvastatin	31.410.293	606.658	52
8	9	Metamizol-Natrium	30.634.567	791.150	39
9	7	Metformin und Sitagliptin	30.609.973	68.784	445
10	8	Ramipril	29.891.687	683.927	44
11	10	Bisoprolol	27.964.237	628.760	44
12	14	Sitagliptin	26.368.137	70.844	372
13	12	Pregabalin	26.136.957	70.365	371
14	18	Insulin lispro	24.839.499	38.915	638
15	13	Fentanyl	24.768.869	38.239	648
16	16	Formoterol und Budesonid	22.307.155	79.769	280
17	15	Enoxaparin	21.883.061	102.537	213
18	20	Ibuprofen	21.598.414	975.064	22
19	19	Tiotropiumbromid	21.178.994	52.202	406
20	NEU	Insulin aspart	20.468.384	33.955	603

Betrachtet man nicht die Kosten, sondern die Häufigkeit der Verordnung von Arzneimittelwirkstoffen durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten, ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle dargestellte Rangfolge.

Tabelle 1.22: Die am häufigsten durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe nach DDD im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten

Rangplatz 2016	Rangplatz 2015	Wirkstoff	Anzahl Verordnungen	verordnete DDD	Patienten (Anzahl)	Patienten (Prozent)	Gesamtkosten (Prozent)
1	1	Ramipril	2.183.941	461.971.346	683.927	12,51	1,45
2	2	Pantoprazol	2.347.136	300.211.704	1.001.937	18,32	2,68
3	3	Amlodipin	1.466.500	178.702.502	458.977	8,39	0,91

Rang-platz 2016	Rang-platz 2015	Wirkstoff	Anzahl Verord-nungen	verordnete DDD	Patienten (Anzahl)	Patien-ten (Pro-zent)	Ge-samt-kosten (Pro-zent)
4	4	Levothyro-xin-Natrium	2.860.694	165.920.724	889.391	16,26	2,05
5	5	Simvastatin	1.617.151	150.794.977	606.658	11,09	1,53
6	6	Candesartan	796.883	141.819.941	253.453	4,63	0,85
7	7	Metoprolol	2.089.348	107.221.381	570.899	10,44	1,61
8	10	Valsartan	577.186	96.913.941	180.232	3,30	0,63
9	9	Bisoprolol	2.049.695	96.534.172	628.760	11,50	1,36
10	8	Omeprazol	840.299	92.802.538	329.485	6,02	0,92
11	11	Torasemid	1.126.010	80.595.257	365.466	6,68	0,87
12	15	Atorvastatin	561.768	72.724.133	226.093	4,13	0,50
13	12	Acetylsalicyl-säure	730.062	72.586.078	280.124	5,12	0,05
14	13	Metformin	964.905	62.525.182	291.679	5,33	0,72
15	14	Ramipril und Hydrochloro-thiazid	583.276	57.275.031	194.279	3,55	0,60
16	16	Enalapril	422.113	48.117.172	113.138	2,07	0,26
17	17	Levothyroxin und Kalium-iodid	472.671	46.803.850	159.908	2,92	0,38
18	NEU	Lercanidipin	359.728	46.179.020	109.766	2,01	0,25
19	19	Ibuprofen	1.529.924	40.974.116	975.064	17,83	1,05
20	20	Hydrochloro-thiazid	499.218	38.731.740	193.174	3,53	0,37
21	18	Phenprocou-mon	384.716	37.857.891	176.632	3,23	0,33
22	21	Allopurinol	685.223	36.143.405	266.010	4,86	0,47
23	22	Candesartan und Hydro-chlorothiazid	360.479	34.591.984	117.634	2,15	0,61
24	23	Valsartan und Hydrochloro-thiazid	331.764	31.969.644	104.351	1,91	0,54
25	NEU	Lisinopril	245.929	30.055.370	72.156	1,32	0,18

Rang-platz 2016	Rang-platz 2015	Wirkstoff	Anzahl Verord-nungen	verordnete DDD	Patienten (Anzahl)	Patien-ten (Pro-zent)	Ge-samt-kosten (Pro-zent)
26	NEU	Furosemid	273.670	28.959.644	88.351	1,62	0,20
27	NEU	Nebivolol	256.799	24.881.990	90.460	1,65	0,18
28	NEU	Moxonidin	269.215	24.523.564	63.195	1,16	0,28
29	NEU	Colecalciferol	171.471	23.209.758	112.241	2,05	0,16
30	25	Prednisolon	444.435	22.871.939	224.832	4,11	0,32

Die Arzneimittel auf den ersten sieben Rangpositionen entsprechen – auch in der Reihenfolge – den 2015 gelisteten Arzneimitteln auf diesen Rangpositionen.

Auf Rang 4 der am häufigsten verordneten Wirkstoffe steht L-Thyroxin. Immerhin 889.000 Versicherte (+ 18.000 gegenüber 2015) der BARMER erhalten Schilddrüsenhormonsubstitution mit L-Thyroxin. Weitere 160.000 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 hierauf prüfen. Da bereits 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 > 10 mU/l substituiert werden (Grossman et al. 2016; Andersen et al. 2015).

Eine andere Perspektive ist die Analyse der Anzahl behandelter Patienten, die nachfolgend dargestellt wird.

Tabelle 1.23: Durch Hausärzte inklusive hausärztlich tätige Internisten verordnete Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten

Rang-platz 2016	Rang-platz 2015	Wirkstoff	Patienten mit Verordnun-gen (Anzahl)	Verände-rung Anzahl Pat. zu 2015	Patienten (Prozent)	Verände-rung Prozent zu 2015 (absolut)
1	2	Pantoprazol	1.001.937	35.473	18,32	0,83
2	1	Ibuprofen	975.064	4.843	17,83	0,27
3	3	Levothyroxin-Natrium	889.391	18.314	16,26	0,50
4	4	Metamizol-Natrium	791.150	30.794	14,47	0,71

Jedem neunten BARMER-Versicherten wurde 2016 Pantoprazol verordnet.

Hier haben im Vergleich zum letzten Jahr Ibuprofen und Pantoprazol die Rangplätze getauscht. Ibuprofen, das auch in Apotheken ohne Rezept zur Selbstmedikation erhältlich ist, hat relevante Risiken, beispielsweise die Verursachung gastrointestinaler Blutungen (Castellsague et al. 2012; Chang et al. 2011; Pellicano 2014), auch im Rahmen der Selbstmedikation (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). Zudem kann ein akutes Nierenversagen ausgelöst werden, wenn Ibuprofen oder andere NSAR mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten und Diuretikum kombiniert werden (Seelig et al. 1990). Bereits in der ersten Woche der Einnahme steigt das Risiko für einen Herzinfarkt (OR 1,48) wie eine Studie im BMJ in diesem Jahr zeigt. Obwohl im Jahr 2016 etwa 5.000 BARMER-Versicherte mehr als im Jahr 2015 mit vom Arzt verordnetem Ibuprofen behandelt wurden, hat Pantoprazol den Spitzenplatz erobert: Erstmals werden mehr als eine Million BARMER-Versicherte mit einem bestimmten Arzneimittelwirkstoff behandelt.

Studien zeigen, dass Protonenpumpeninhibitoren in bis zu 60 Prozent der geprüften Fälle (ambulant wie stationär) ohne klare Indikation gegeben werden (Heidelbaugh et al. 2010; Ramirez et al. 2010; Eid et al. 2010). Vor diesem Hintergrund ist die kontinuierliche Steigerung der Anzahl behandelter Patienten kein Zeichen einer Qualitätsverbesserung der Arzneimitteltherapie; insbesondere da gerade in letzter Zeit diese Arzneimittelklasse mit prozentual seltenen, aber relevanten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht

wird. Mit Pantoprazol und Omeprazol finden sich zwei Protonenpumpeninhibitoren (PPI) unter den 30 am häufigsten verordneten Arzneimittelwirkstoffen bei Hausärzten.

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 eine 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 und Bhagat 2014), zu denen aktuell auch die Assoziation von PPI-Therapie mit Demenz gehört (Booker et al. 2016; Gomm et al. 2016; Haenisch et al. 2015; Kuller 2016), sollte eine regelmäßige Überprüfung der Behandlungsindikation erfolgen, um Patienten vor vermeidbaren Schäden zu schützen.

Tabelle 1.24: Durch alle Ärzte verordnete Protonenpumpeninhibitoren im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten

Protonenpumpeninhibitor	Anzahl Patienten 2016	Absolute Veränderung zu 2015	verordnete DDD 2016	Veränderung DDD zum Jahr 2015 (Prozent)	DDD pro Patient 2016
Pantoprazol	1.137.652	38.609	329.223.918	6,05	289
Omeprazol	385.936	- 33.959	101.312.176	- 5,47	263
Esomeprazol	74.272	1.675	23.794.209	6,69	320
Lansoprazol	9.203	- 839	4.039.120	- 6,91	439
Rabeprazol	2.778	112	976.220	10,58	351
Dexlansoprazol	5	5	280	0,00	56

Die Tabelle 1.24 zeigt noch einmal die klare Dominanz von Pantoprazol in der Wirkstoffklasse, den Rückgang der Verordnung von Omeprazol und eine nur geringe Akzeptanz seines Derivates, Esomeprazol.

18 % und damit fast jeder fünfte Versicherte der BARMER erhielt 2016 eine Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitor (285 DDD pro Patient = 80 % des Jahres).

Arzneimitteltherapie durch Hämatologen/Onkologen

Die Tabelle 1.25 zeigt die von Hämatologen/Onkologen verordneten Arzneimittel (ohne Rezepturen) nach Umsatz im Jahr 2016. Die einzelnen Substanzen werden im Rahmen der speziellen Analysen besprochen. Es fällt auf, dass für die umsatzstärksten sechs Arzneimittel jeweils Kosten über zehn Millionen und bis zu 30 Millionen für BARMER-Versicherte im Jahr 2016 aufgewandt werden mussten. Zusammen genommen sind dies mehr als 100 Millionen Euro im Jahr 2016 für sechs onkologische Arzneimittel.

Tabelle 1.25: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne Rezepturen bei BARMER-Versicherten verordnet durch Hämatologen/Onkologen im Jahr 2016

Rangplatz	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl Patienten 2016	Kosten pro Patient im Jahr 2016 (Euro)
1	Lenalidomid	29.792.336	755	39.460
2	Imatinib	22.747.692	740	30.740
3	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	16.718.420	1.383	12.089
4	Ruxolitinib	15.764.421	555	28.404
5	Ibrutinib	13.266.763	320	41.459
6	Nilotinib	10.775.326	297	36.281
7	Pegfilgrastim	6.525.821	1.276	5.114
8	Dasatinib	5.428.632	136	39.916
9	Abirateron	4.909.681	211	23.269
10	Fulvestrant	4.825.365	780	6.186
11	Everolimus	4.805.442	278	17.286
12	Deferasirox	4.402.172	356	12.366
13	Octreotid	4.295.488	203	21.160
14	Denosumab	4.294.817	1.706	2.517
15	Sunitinib	4.255.547	201	21.172
16	Pomalidomid	4.219.779	95	44.419
17	Eltrombopag	3.860.430	208	18.560
18	Filgrastim	3.602.377	1.940	1.857
19	Romiplostim	3.601.254	118	30.519
20	Pazopanib	3.296.656	188	17.535

Die Tabelle 1.26 zeigt die umsatzstärksten Arzneimittel der Hämatologen/Onkologen nach jährlichen Kosten pro Patient. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die zumindest eine Verordnung des jeweiligen Arzneimittels im Jahr 2016 erhalten haben.

Tabelle 1.26: Arzneimittel BARMER-Versicherten verordnet durch Hämatologen/Onkologen im Jahr 2016 nach Kosten pro Patient

Rang	Wirkstoff	Umsatz 2016 (Euro)	Anzahl Patienten 2016	Kosten pro Patient im Jahr 2016 (Euro)
1	Pomalidomid	4.219.779	95	44.419
2	Ibrutinib	13.266.763	320	41.459
3	Dasatinib	5.428.632	136	39.916
4	Lenalidomid	29.792.336	755	39.460
5	Nilotinib	10.775.326	297	36.281
6	Imatinib	22.747.692	740	30.740
7	Romiplostim	3.601.254	118	30.519
8	Ruxolitinib	15.764.421	555	28.404
9	Abirateron	4.909.681	211	23.269
10	Sunitinib	4.255.547	201	21.172
11	Octreotid	4.295.488	203	21.160
12	Eltrombopag	3.860.430	208	18.560
13	Pazopanib	3.296.656	188	17.535
14	Everolimus	4.805.442	278	17.286
15	Deferasirox	4.402.172	356	12.366
16	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	16.718.420	1.383	12.089
17	Fulvestrant	4.825.365	780	6.186
18	Pegfilgrastim	6.525.821	1.276	5.114
19	Denosumab	4.294.817	1.706	2.517
20	Filgrastim	3.602.377	1.940	1.857

1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Die Spezialisierung der Medizin und die zunehmende Multimorbidität führen dazu, dass immer mehr Patienten nicht mehr nur durch einen, sondern parallel durch mehrere Ärzte behandelt werden. Nicht nur, dass hierdurch der Abstimmungs- und Kommunikationsbedarf steigt, es steigt auch das Risiko vermeidbarer Fehler. Behandlungskoordination erzeugt hohen Aufwand und ist – so eine Befragung von Patienten in Europa – insbesondere in Deutschland und Frankreich fehlerbehaftet.

2/3 der mit Arzneimitteln behandelten BARMER-Versicherten wurden 2016 durch mehr als einen Arzt medikamentös behandelt.

Die Anzahl verordnender Ärzte ist daher ein wichtiger Aspekt bei der Arzneimitteltherapie, der nachfolgend untersucht wird. Wie die Tabelle 1.27 zeigt, erhielt nur jeder dritte Versicherte der BARMER, dem Arzneimittel verordnet werden, Verordnungen im Jahr 2016 nur durch einen Arzt. Ein weiteres Drittel wurde durch zwei Ärzte mit Arzneimitteln behandelt.

Tabelle 1.27: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2016 nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Anzahl der verordneten Ärzte	Anzahl Versicherte	Anteil an allen Versicherten mit Arzneimittel-therapie (Prozent)	Anteil kumulativ
1	2.449.215	35,47	35,47
2	1.936.695	28,05	63,52
3	1.198.515	17,36	80,87
4	659.782	9,55	90,43
5 oder mehr	661.089	9,57	100,00

Es ist noch als Ausdruck der Spezialisierung aufzufassen, wenn ein Patient von mehreren Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen behandelt wird. Dies trifft aber dann nicht zu, wenn die Behandlung durch mehrere Ärzte derselben Fachrichtung erfolgt. Dies kann etwa im Vertretungsfall bei Abwesenheit des behandelnden Facharztes, aber auch beim Wunsch des Patienten nach einer Zweitmeinung oder bei Arztwechsel durch den

Versicherten der Fall sein. Unabhängig von der Ursache steigt das Risiko von Fehlern und vermeidbaren Schäden durch Informations- und Kommunikationsdefizite bei einem Behandlerwechsel. Im Folgenden wird daher untersucht, wie häufig Versicherte der BARMER während des Jahres 2016 von mehreren Ärzten derselben Fachrichtung behandelt worden sind.

Tabelle 1.28: Versicherte der BARMER mit Arzneimitteltherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2016

Facharztgruppe	Anzahl Patienten mit Verordnungen von Arzneimitteltherapie 2016	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe (Prozent)	Veränderung im Vergleich zu 2015 (Prozent)	Anteil 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 tätiger Internisten)	5.468.793	1.966.523	36,0	0,9	520.971	9,5
Augenheilkunde	615.086	130.126	21,2	0,6	27.357	4,4
Endokrinologie und Diabetologie	22.737	1.118	4,9	1,4	64	0,3
Gastroenterologie	74.600	4.832	6,5	0,4	647	0,9
Geriatrie	317	0	0,0	0,0	0	0,0
Gynäkologie	766.606	110.160	14,4	- 0,1	14.783	1,9
Hals- Nasen-Ohrenarzt	498.349	46.916	9,4	0,1	5.075	1,0
Hämatologie und Onkologie	55.466	9.130	16,5	7,5	1.842	3,3
Hautarzt	709.691	65.380	9,2	- 6,7	7.498	1,1
Kardiologie	139.961	10.479	7,5	0,0	1.393	1,0
Kinderarzt	665.156	234.371	35,2	0,7	66.955	10,1
Nephrologie	60.079	16.357	27,2	0,6	6.533	10,9

Facharztgruppe	Anzahl Patienten mit Verordnungen von Arzneimitteltherapie 2016	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe (Prozent)	Veränderung im Vergleich zu 2015 (Prozent)	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe	Anteil Patienten mit Arzneitherapie durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe (Prozent)
Neurologie - Nervenheilkunde	408.807	52.622	12,9	0,1	7.539	1,8
Orthopädie	566.803	55.246	9,7	0,2	6.232	1,1
Pneumologie	229.707	21.105	9,2	0,3	1.888	0,8
Psychiatrie und Psychotherapie	156.043	9.746	6,2	0,1	849	0,5
Rheumatologie	69.097	5.187	7,5	0,1	498	0,7
Urologie	339.631	41.742	12,3	0,0	4.697	1,4

Im Vergleich zum Jahr 2015 zeigen sich im Jahr 2016 keine deutlichen Veränderungen, sondern nur minimale Abweichungen, deren Signifikanz unklar ist.

1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen der Arzneimitteltherapie

1.3.9.1 Anzahl verordneter Arzneimittel nach Alter und Geschlecht

BARMER-Versicherte ab 75 Jahren erhielten 2016 ø > 20 Verordnungen von Arzneimitteln / Jahr.

Der kontinuierliche Trend zu mehr Verordnungen von Arzneimitteln pro Patient hält ungebrochen an: Bei Männern hat die Anzahl von Verordnungen im Jahresvergleich um 1,3 Prozent, bei Frauen um 1,6 Prozent zugenommen.

Betrachtet man die Anzahl der Verordnungen nach Alter und Geschlecht, stellt man fest, dass bei beiden Geschlechtern die Verordnungen je Versichertem 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.

BARMER-Versicherte ab 75 Jahren in 2016 ø fast 4-mal so viele Verordnungen / Jahr wie Versicherte < 65 Jahren

Tabelle 1.29: Anzahl der Verordnungen von Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten in Abhängigkeit vom Lebensalter der Versicherten im Jahr 2016

	Verordnungen nach Alter und Geschlecht (Anzahl)		Verordnungen nach Alter und Geschlecht pro Versichertem (Anzahl)		Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr (Prozent)	
Altersgruppe	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	3.361.044	3.181.075	4,75	4,27	- 1,73	- 1,23
20 bis 64	18.806.892	11.521.726	6,40	5,10	1,02	0,76
65 bis 74	9.761.375	6.269.595	14,87	15,80	- 0,36	0,06
älter als 74	17.741.976	8.874.828	21,88	21,19	0,51	0,79
insgesamt	49.671.287	29.847.224	9,72	7,81	1,64	1,31

1.3.9.2 Ausgaben für verordnete Arzneimittel nach Alter und Geschlecht

In Übereinstimmung mit der Zunahme von Multimorbidität und der Prävalenz von medikamentös zu behandelnden Erkrankungen mit dem Alter steigen auch die Ausgaben für Arzneimittel altersabhängig an. Wenn man die unten stehenden Ergebnisse mit den entsprechenden Analysen im Vorjahr vergleicht, findet man, dass die Anzahl während des Beobachtungsjahres 2016 durchschnittlich verordneter Tagesdosen bei Frauen (601 gegenüber 585 DDD) und Männern (533 gegenüber 519 DDD) erneut gestiegen ist, dies gilt auch für die Kosten der Behandlung.

Patienten ab 65. Lebensjahr mit etwa doppelt so hohen Arzneimittelkosten wie Versicherte zwischen 20 und 64 Jahren

Für die über 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 pro Versichertem bei Männern um etwa 20 Prozent höher als bei gleichaltrigen Frauen. Dieser

geschlechtsassoziierte 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 1.30: Arzneimittelausgaben (ohne Rezepturen) pro Versichertem der BARMER in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht im Jahr 2016

	Anteil Versicherter mit Arzneimittelverordnungen (Prozent)		Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versichertem		Ausgaben für Arzneimittel pro Versichertem (Euro)	
Altersgruppe	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	78,9	71,1	163	122	138	140
20 bis 64	76,9	63,5	368	346	446	416
65 bis 74	91,0	89,0	1.051	1.261	814	1.012
älter als 74	95,5	95,0	1.465	1.582	1.001	1.253
insgesamt	82,0	71,1	601	533	538	516

1.3.10 Analysen zur Arzneitherapie von Patienten mit Mehrfachmedikation

1.3.10.1 Anzahl von Patienten mit drei oder mehr verordneten Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Behandlung mit drei oder mehr Arzneimitteln haben Patienten einen gesetzlichen Anspruch auf einen vom (Haus-)Arzt zu erstellenden Medikationsplan. Hierbei wird nicht zwischen Arzneimitteln mit einem oder mehreren Wirkstoffen und auch nicht nach Akut-, Bedarfs- oder Dauermedikation unterschieden.

Die Tabelle 1.31 gibt den Anteil der Versicherten an allen Versicherten der BARMER mit Arzneimitteltherapie an, denen mindestens drei verschiedene Arzneimittel im Jahr 2016 verordnet worden sind. Die ermittelte Patientengruppe ist nicht identisch mit den Anspruchsberechtigten für einen Medikationsplan, da die gleichzeitige Anwendung nicht beurteilt worden ist. Die Analysen ermitteln damit die Obergrenze des Anteils der Patienten, der einen Anspruch auf einen Medikationsplan haben könnte.

Tabelle 1.31: Anteil und Anzahl BARMER-Versicherte mit Verordnung von drei oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016

Altersgruppe	Versicherte mit mehr als drei Verordnungen (Prozent)		Versicherte mit mehr als drei Verordnungen (Anzahl)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	47,8	41,7	338.764	311.001
20 bis 64	45,3	33,2	1.329.346	749.814
65 bis 74	73,5	72,3	482.706	286.952
älter als 74	86,2	85,5	698.898	358.071
insgesamt	55,7	44,6	2.849.714	1.705.838

Max. 1/2 der BARMER-Versicherten und bis zu 2/3 der Versicherten mit Verordnung von Arzneimitteln 2016 könnten einen gesetzlichen Anspruch auf Medikationsplan haben.

1.3.10.2 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. Die Prävalenz von Polypharmazie ist daher ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit der Versicherten der BARMER. Polypharmazie darf nicht mit inadäquater Arzneimitteltherapie gleichgesetzt werden, da Patienten mit Multimorbidität durchaus von einer Behandlung mit mehr als fünf Arzneimitteln profitieren können (Shen 2015). 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. 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 (Vincent et al. 2015).

2016 Anzahl von BARMER-Versicherten, denen 5 oder mehr Arzneimittel verordnet wurden, um mehr als 100.000 gestiegen

Etwa 2,9 Millionen BARMER-Versicherte – 100.000 mehr als im Jahr 2015 – sind im Jahr 2016 von Polypharmazie betroffen, das bedeutet, sie werden mit fünf oder mehr Arzneimitteln im Untersuchungszeitraum behandelt. Bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr bestehen hier keine Unterschiede bei der Prävalenz von Polypharmazie zwischen den Geschlechtern, im Alter von 20 bis 64 Jahren sind mehr Frauen (25 Prozent) als Männer (17 Prozent) von der Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln innerhalb eines Jahres betroffen.

Tabelle 1.32: Anteil und Anzahl der BARMER-Versicherten mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016

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	26,7	24,1	189.386	179.394
20 bis 64	25,0	17,3	735.341	390.885
65 bis 74	53,3	53,3	349.875	211.674
älter als 74	71,3	70,8	578.090	296.657
insgesamt	36,2	28,2	1.852.692	1.078.610

1.3.10.3 Analysen zu regionalen Unterschieden der Häufigkeit der Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln nach KV-Regionen

Im Folgenden wird die Prävalenz von Versicherten mit Verordnung von mindestens fünf verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2016 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 2016. Dies korreliert mit Polypharmazie, sofern man darunter die 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 und Grandt 2015). Die Verordnung einer größeren Anzahl von Arzneimitteln bedeutet allerdings, dass ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wechselwirkungen besteht und eine strukturierte Medikationsprüfung durch einen die Arzneitherapie koordinierenden Arzt erfolgen sollte (Scott et al. 2015).

Der Anteil von Versicherten mit mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln (nach ATC) pro Jahr ist in allen KV-Regionen relativ hoch. Im Saarland ist er am höchsten. Hier erhalten etwa 35 Prozent der Versicherten mehr als fünf Arzneimittel, während es in Berlin noch gut 27 Prozent der Versicherten sind. Der Mittelwert liegt bei 30 Prozent. Damit liegt der Mittelwert im Vergleich zum Vorjahr um einen Prozentpunkt niedriger (2015: 31 Prozent), der Wert im Saarland aber um einen Prozentpunkt höher (2015: 34 Prozent).

Tabelle 1.33: Anzahl BARMER-Versicherte mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 nach KV-Regionen

Polypharmazie (standardisiert) nach KV-Region	Versicherte (Anzahl)	Kosten (Euro)	DDD	Anteil Versicherte mit 5 oder mehr AM (standardisiert)	AM-Kosten pro Person mit 5 oder mehr AM	DDD pro Person mit 5 oder mehr AM
Baden-Württemberg	230.607	284.002.480	291.867.918	29	1.232	1.266
Bayern	319.128	394.753.409	413.166.013	29	1.237	1.295
Berlin	118.998	180.365.049	171.346.554	27	1.516	1.440
Brandenburg	133.792	183.978.560	191.606.180	31	1.375	1.432
Bremen	10.569	12.052.200	13.560.882	28	1.140	1.283
Hamburg	51.454	74.083.755	67.141.689	28	1.440	1.305
Hessen	218.620	281.500.327	288.476.548	29	1.288	1.320
Mecklenburg-Vorp.	86.413	120.806.697	124.883.010	33	1.398	1.445
Niedersachsen	235.986	298.168.392	307.502.687	31	1.263	1.303
Nordrhein	374.282	466.158.665	492.548.373	31	1.245	1.316
Rheinland-Pfalz	153.261	187.718.972	199.625.440	32	1.225	1.303
Saarland	45.093	52.936.527	57.196.615	35	1.174	1.268
Sachsen	112.414	164.212.757	156.394.037	28	1.461	1.391
Sachsen-Anhalt	96.871	137.967.577	132.309.111	33	1.424	1.366
Schleswig-Holstein	116.438	151.863.648	156.504.889	30	1.304	1.344
Thüringen	73.268	103.266.354	107.781.564	30	1.409	1.471
Westfalen-Lippe	333.231	397.786.196	438.630.174	33	1.194	1.316
kumulativ / Mittelwert	2.710.427	3.491.621.567	3.610.541.684	30	1.288	1.332

Karte 1.1: Standardisierte regionale Darstellung der Häufigkeit von Polypharmakotherapie im Jahr 2016

9 % aller Versicherten mit Arzneitherapie haben zehn oder mehr Arzneimittel 2016 erhalten.

Man kann nun die Versicherten, denen fünf oder mehr Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2016 verordnet worden sind, nach Anzahl der verordneten Arzneimittel weiter unterteilen, wie nachfolgend dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass im Jahr 2016 im Durchschnitt 2,5 Prozent aller Versicherten 15 oder mehr Arzneimittel erhielten und 6,5 Prozent 10 bis 14 Arzneimittel.

In allen untersuchten Kategorien von Polypharmazie hatte KV-Region Saarland den höchsten Anteil betroffener Patienten.

Tabelle 1.34: Anzahl BARMER-Versicherter mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 nach Anzahl verordneter Arzneimittel und KV-Regionen

Polypharmazie (standardisiert) nach KV-Region	Anteil Versicherte mit 5 oder mehr AM	Anteil Versicherte mit 5 bis 9 AM	Anteil Versicherte mit 10 bis 14 AM	Anteil Versicherte mit 15 oder mehr AM
Baden-Württemberg	29	20,4	6,1	2,4
Bayern	29	20,2	6,1	2,3
Berlin	27	19,5	5,8	2,2
Brandenburg	31	21,7	6,5	2,3
Bremen	28	20,0	5,9	2,0
Hamburg	28	20,0	6,0	2,4
Hessen	29	20,8	6,2	2,3
Mecklenburg-Vorp.	33	22,9	7,5	2,8
Niedersachsen	31	21,9	6,6	2,5
Nordrhein	31	21,9	6,8	2,7
Rheinland-Pfalz	32	22,4	7,1	2,8
Saarland	35	23,9	7,9	3,2
Sachsen	28	20,2	6,1	2,2
Sachsen-Anhalt	33	23,0	7,4	2,9
Schleswig-Holstein	30	21,3	6,2	2,4
Thüringen	30	20,9	6,4	2,4
Westfalen-Lippe	33	23,0	7,3	2,9
kumulativ/ Mittelwert	30	21,4	6,5	2,5

Betrachtet man die durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl verordneter Arzneimittel, stellt man fest, dass Patienten mit mindestens 15 verschiedenen Arzneimitteln pro Jahr Arzneimittelausgaben in Höhe von 3.878

Euro verursachen, während dies für Patienten mit 10 bis 14 Arzneimitteln 1.824 Euro sind. Die Kosten pro Versichertem unterscheiden sich dabei nicht relevant zwischen den einzelnen KV-Regionen, wie Tabelle 33 zeigt.

1.3.11 Potenziell altersinadäquate Arzneimittel bei Patienten über 65 Jahren

Für einige Arzneimittel besteht eine Altersabhängigkeit des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses mit Überwiegen der Risiken bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter. Derartige Arzneimittel werden in Deutschland in der PRISCUS-Liste benannt (Holt et al. 2010). Es besteht Expertenkonsens in Deutschland, dass in der im Jahr 2010 publizierten PRISCUS-Liste enthaltene Arzneimittel bei Patienten ab 65 Jahren wenn möglich, vermieden werden sollen. „Potenziell inadäquat" bedeutet aber, dass hier keine absolute Kontraindikation für den Einsatz dieser Arzneimittel gesehen wird. Auch muss beachtet werden, dass für einen Teil der aufgeführten Arzneimittel die Beurteilung dosisabhängig ist. Das bedeutet, dass die Verordnung eines Arzneimittels zwar in einer niedrigen Dosis adäquat sein kann, bei Überschreiten einer in der PRISCUS-Liste angegebenen Schwellendosis aber als potenziell inadäquat zu bewerten ist.

Untersuchungen zeigen, dass die Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Dormann et al. 2013) und auch das Risiko stationärer Krankenhausbehandlung erhöht (Henschel et al. 2015). Zwar gibt es Untersuchungen zur Prävalenz der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln in Deutschland (Linder et al. 2014; Schubert et al. 2012), doch ist bisher für Deutschland unzureichend untersucht, welchen Einfluss die Veröffentlichung der PRISCUS-Liste 2010 auf die Häufigkeit des Einsatzes der gelisteten Arzneimittel im Zeitverlauf hatte. Hierbei sollte die Prävalenz von PRISCUS-Arzneimitteln getrennt nach dosisabhängig und dosisunabhängig potenziell inadäquaten Arzneimitteln und nach Regionen analysiert werden. Die nachfolgend dargestellten Analysen betrachten daher folgende Fragestellungen:

- Welchen Einfluss hat die Veröffentlichung der PRISCUS-Liste 2010 auf die Verordnung der benannten potenziell inadäquaten Arzneimittel bis zum Jahr 2016 entwickelt?
- Welche regionalen Unterschiede der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln gab es im Jahr 2016 im Vergleich mit 2010?

Analysiert wurden personenbezogene, anonymisierte Verordnungsdaten von BARMER-Versicherten ab einem Alter von 65 Jahren aus den Jahren 2010 und 2016. Als Versicherter wurde gezählt, wer während des analysierten Jahres mindestens einen Tag bei der BARMER versichert war. Die Arzneiverordnungen umfassen die in Apotheken zulasten der BARMER abgegebenen Arzneimittel. Untersucht wurde die Prävalenz verordneter, abgegebener Arzneimittel der PRISCUS-Liste anhand der ATC-Kodes. Hierbei wurden (1) alle Arzneimittelwirkstoffe der PRISCUS-Liste und Arzneimittelwirkstoffe der PRISCUS-Liste, die (2) unabhängig von der verordneten Dosierung als potenziell inadäquat, und (3) nur ab einer definierten Dosis als potenziell inadäquat eingestuft werden.

Die Tabelle 1.35 vergleicht die Häufigkeit der Verordnungen von Arzneimitteln der PRISCUS-Liste 2016 mit 2010.

5 Jahre nach Veröffentlichung der PRISCUS-Liste erhält jeder 5. Versicherte der BARMER im Alter von min. 65 Jahren ein Arzneimittel, das dosisunabhängig als potenziell inadäquat eingestuft wird.

Tabelle 1.35: Häufigkeit der Verordnung von potenziell altersinadäquaten Arzneimitteln (PIM) der PRISCUS-Liste bei Versicherten der BARMER ab dem 65. Lebensjahr

Prävalenz von PRISCUS-Arzneimitteln im Zeitvergleich	2010		2016		Veränderung	
	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	absolut Prozent	relativ Prozent
dosisunabhängige PIM	521.050	24,95	457.297	20,03	- 4,92	- 19,72
dosisabhängige PIM	143.709	6,88	135.502	5,93	- 0,95	- 13,75
PIM insgesamt	600.337	28,74	540.438	23,67	- 5,07	- 17,65

In den auf die Publikation der PRISCUS-Liste folgenden fünf Jahren ist die Prävalenz der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei Versicherten der BARMER von 28,7 Prozent auf 23,7 Prozent zurückgegangen. Dies ist vor allem darauf zurück zu führen, dass PRISCUS-Arzneimittel, die unabhängig von der gewählten Dosis potenziel inadäquat sind, eine um fünf Prozent (absolut) niedrigere Prävalenz im Zeitverlauf haben.

nach Veröffentlichung PRISCUS-Liste: Einsatz der benannten potenziell inadäquaten Arzneimittel moderat zurückgegangen

Der Anteil von Versicherten ab 65 Jahren, die mehr als ein PRISCUS-Arzneimittel erhalten haben, ist von acht Prozent im Jahr 2010 auf sechs Prozent im Jahr 2016 zurückgegangen. Der Anteil von Patienten mit fünf oder mehr PRISCUS-Arzneimitteln hat sich in dieser Zeit fast halbiert.

Tabelle 1.36: Häufigkeit der Verordnung von mehr als einem Arzneimittel der PRISCUS-Liste bei Versicherten der BARMER ab dem 65. Lebensjahr

Versicherte nach Anzahl der PRISCUS-Arznei-mittel pro Jahr	2010		2016		Veränderung	
	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	absolut Prozent	relativ Prozent
1 PIM (alle)	431.444	20,66	409.347	17,93	- 2,73	- 13,21
2 - 4 PIM (alle)	165.434	7,92	128.980	5,65	- 2,27	- 29,80
≥ 5 PIM (alle)	3.441	0,16	2.111	0,09	- 0,07	- 43,75

stärkerer Rückgang bei der gleichzeitigen Verordnung von 5 und mehr PRISCUS-Arzneimitteln bei einem Patienten

Betrachtet man die Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln nach Regionen (KV-Bezirken), stellt man fest, dass im Jahr 2010 die Prävalenz zwischen 25,2 und 33,4 Prozent und im Jahr 2016 zwischen 21,2 und 27,5 Prozent lag.

Karte 1.2: Standardisierte regionale Darstellung der Häufigkeit der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten

Tabelle 1.37: Standardisierte regionale Analyse der Häufigkeit der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten

Prävalenz von PRISCUS-Arzneimitteln im Zeitvergleich	2010			2016			Veränderung
	Anzahl Vers. ≥ 65	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	Anzahl Vers. ≥ 65	Anz Vers. ≥ 65 mit PIM	Prozent Vers. ≥ 65	absolut (Prozent)
Thüringen	64.345	16.360	25,43	75.041	15.959	21,27	- 4,16
Hessen	172.474	45.858	26,59	185.226	39.636	21,40	- 5,19
Schleswig-Holstein	90.759	25.684	28,30	100.956	22.111	21,90	- 6,40
Berlin	97.359	24.566	25,23	111.396	24.799	22,26	- 2,97
Sachsen	128.855	33.833	26,26	139.484	31.165	22,34	- 3,92
Hamburg	42.220	11.719	27,76	43.048	9.748	22,64	- 5,12
Sachsen-Anhalt	74.201	19.353	26,08	84.520	19.228	22,75	- 3,33
Brandenburg	86.384	21.877	25,33	106.875	24.594	23,01	- 2,32
Bayern	254.099	75.068	29,54	273.353	63.272	23,15	- 6,39
Bremen	8.539	2.360	27,64	9.174	2.171	23,66	- 3,98
Niedersachsen	175.269	52.511	29,96	190.890	45.358	23,76	- 6,20
Nordrhein	308.781	89.382	28,95	324.467	77.670	23,94	- 5,01
Baden-Württemberg	176.645	52.602	29,78	189.450	45.766	24,16	- 5,62
Mecklenburg-Vorp.	54.227	14.898	27,47	66.888	16.812	25,13	- 2,34
Rheinland-Pfalz	103.534	32.929	31,81	114.668	29.160	25,43	- 6,38
Saarland	23.365	7.513	32,15	27.949	7.247	25,93	- 6,22
Westfalen-Lippe	219.283	73.169	33,37	236.493	65.124	27,54	- 5,83

Während im Jahr 2016 in sieben KV-Regionen die Prävalenz weniger als 23 Prozent betrug, lag sie in vier KV Bereichen über 25 Prozent. In Brandenburg (- 2,32 Prozent absolut) und Mecklenburg-Vorpommern (- 2,34 Prozent absolut) hatte die Veröffentlichung der PRISCUS-Liste den geringsten Einfluss auf das Verordnungsverhalten der genannten Wirkstoffe.

höchster Anteil an PRISCUS-Arzneimitteln im Bereich der KV Westfalen-Lippe mit knapp 28 % betroffener Patienten der Altersgruppe ab 65 Jahren

Die PRISCUS-Liste hat in den ersten fünf Jahren nach ihrer Veröffentlichung nur einen moderaten Einfluss auf das Verordnungsverhalten gehabt. Ursachen der unzureichenden Aufnahme und Umsetzung der Empfehlungen müssen untersucht und effektive Implementierungsstrategien entwickelt und evaluiert werden.

Literatur

Afdhal, N., Reddy, K. R., Nelson, D. R., Lawitz, E., Gordon, S. C., Schiff, E., Nahass, R., Ghalib, R., Gitlin, N., Herring, R., Lalezari, J., Younes, Z. H., Pockros, P. J., Di Bisceglie, A. M., Arora, S., Subramanian, G. M., Zhu, Y., Dvory-Sobol, H., Yang, J. C., Pang, P. S., Symonds, W. T., MChutchison, J. G., Muir, A. J., Sulkowski, M., Kwo, P., Investigators, I. O. N. (2014a): Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370. S. 1483–1493.

Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M., Romero-Gomez, M., Zarski, J. P., Agarwal, K., Buggisch, P., Foster, G. R., Brau, N., Buti, M., Jacobson, I. M., Subramanian, G. M., Ding, X., Mo, H., Yang, J. C., Pang, P. S., Symonds, W. T., Mchutchison, J. G., Muir, A. J., Mangia, A., Marcellin, P., Investigators, I. O. N. (2014b): Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370. S. 1889–1898.

Andersen, M. N., Olsen, A. M., Madsen, J. C., Faber, J., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H., Selmer, C. (2015): Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. PLoS One 10. e0129793.

Andrade, S., Bartels, D. B., Lange, R., Sandford, L., Gurwitz, J. (2016): Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther 41. S. 459–477.

Awa, K., Satoh, H., Hori, S., Sawada, Y. (2012): Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. J Clin Pharm Ther 37. S: 469–474.

Baeten, D., Baraliakos, X., Braun, J., Sieper, J., Emery, P., Van Der Heijde, D., Mcinnes, I., Van Laar, J. M., Landewe, R., Wordsworth, P., Wollenhaupt, J., Kellner, H., Paramarta, J., Wei, J., Brachat, A., Bek, S., Laurent, D., Li, Y., Wang, Y. A., Bertolino, A. P., Gsteiger, S., Wright, A. M., Hueber, W. (2013): Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 382. S. 1705–1713.

Baeten, D., Sieper, J., Braun, J., Baraliakos, X., Dougados, M., Emery, P., Deodhar, A., Porter, B., Martin, R., Andersson, M., Mpofu, S., Richards, H. B., Group, M. S., Group, M. S. (2015): Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 373. S. 2534–2548.

Beck, M., Michel, B., Rybarczyk-Vigouret, M. C., Leveque, D., Sordet, C., Sibilia, J., Velten, M., Cri (2016): Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. BioDrugs 30. S. 585–592.

Bertolini, F. (2012): Lenalidomide for multiple myeloma. N Engl J Med 367. S. 573; author reply S. 573–575.

Booker, A., Jacob, L. E., Rapp, M., Bohlken, J., Kostev, K. (2016): Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. Int Psychogeriatr. S. 1–7.

Bounameaux, H., Camm, A. J. (2014): Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. Drugs 74. S. 1209–1231.

Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Aren Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., Reck, M., Baudelet, C., Harbison, C. T., Lestini, B., Spigel, D. R. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373. S. 123–135.

Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., Sturkenboom, M., Perez-Gutthann, S., Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, P. (2012): Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 35. S. 1127–1146.

Chang, C. H., Chen, H. C., Lin, J. W., Kuo, C. W., Shau, W. Y., Lai, M. S. (2011): Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. Pharmacoepidemiol Drug Saf 20. S. 763–771.

Chen, X., Hou, J., Yuan, Y., Huang, C., Liu, T., Mo, C., Li, H., Chen, B., Xu, Q., Hou, Z., He, W., Liu, F. (2016): Adalimumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs 30. S. 207–217.

Corleto, V. D., Festa, S., Di Giulio, E., Annibale, B. (2014): Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 21. S. 3–8.

Diabetic Retinopathy Clinical Research, N., Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., Arnold-Bush, B., Baker, C. W., Bressler, N. M., Browning, D. J., Elman, M. J., Ferris, F. L., Friedman, S. M., Melia, M., Pieramici, D. J., Sun, J. K., Beck, R. W. (2015): Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 372. S. 1193–1203.

Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., Facon, T., Ludwig, H., Oriol, A., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Straub, J., Suvorov, A., Araujo, C., Rimashevskaya, E., Pika, T., Gaidano, G., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Schwarer, A., Minuk, L., Masszi, T., Karamanesht, I., Offidani, M., Hungria, V., Spencer, A., Orlowski, R. Z., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S., Chng, W. J., Investigators, E. (2016): Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 17. S. 27–38.

Dormann, H., Sonst, A., Muller, F., Vogler, R., Patapovas, A., Pfistermeister, B., Plank-Kiegele, B., Kirchner, M., Hartmann, N., Burkle, T., Maas, R. (2013): Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). Dtsch Arztebl Int 110. S. 213–219.

Eid, S. M., Boueiz, A., Paranji, S., Mativo, C., Landis, R., Abougergi, M. S. (2010): Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. Intern Med 49. S. 2561–2568.

Evoy, K. E., Morrison, M. D., Saklad, S. R. (2017): Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Drugs 77. S. 403–426.

Gan, T. J., Singla, N., Daniels, S. E., Lacouture, P. G., Min, L. H., Reyes, C. R., Carr, D. B. (2016): Cardiovascular safety of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-diclofenac in the management of acute postsurgical pain: a pooled analysis of 2 randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase III clinical trials. J Clin Anesth 31. S. 249–258.

Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., Zhang, J., Lunceford, J. K., Rangwala, R., Lubiniecki, G. M., Roach, C., Emancipator, K., Gandhi, L., Investigators, K. (2015): Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372. S. 2018–2028.

Generoso, M. B., Trevizol, A. P., Kasper, S., Cho, H. J., Cordeiro, Q., Shiozawa, P. (2017): Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 32. S. 49–55.

Gengo, F. M., Rubin, L., Robson, M., Rainka, M., Gengo, M. F., Mager, D. E., Bates, V. (2008): Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. J Clin Pharmacol 48. S. 117–122.

Gerratana, L., Bonotto, M., Bozza, C., Ongaro, E., Fanotto, V., Pelizzari, G., Puglisi, F. (2017): Pertuzumab and breast cancer: another piece in the anti-HER2 puzzle. Expert Opin Biol Ther 17. S. 365–374.

Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Spinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., Mercuri, M., Antman, E. M., Investigators, E. a.-T. (2013): Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 369. S. 2093–2104.

Glintborg, B., Sorensen, I. J., Loft, A. G., Lindegaard, H., Linauskas, A., Hendricks, O., Hansen, I. M. J., Jensen, D. V., Manilo, N., Espesen, J., Klarlund, M., Grydehoj, J., Dieperink, S. S., Kristensen, S., Olsen, J. S., Nordin, H., Chrysidis, S., Dalsgaard Pedersen, D., Sorensen, M. V., Andersen, L. S., Gron, K. L., Krogh, N. S., Pedersen, L., Hetland, M. L., All Departments of Rheumatology In, D. (2017): A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis.

Gomm, W., Von Holt, K., Thome, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., Doblhammer, G., Haenisch, B. (2016): Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 73. S. 410–416.

Grossman, A., Weiss, A., Koren-Morag, N., Shimon, I., Beloosesky, Y., Meyerovitch, J. (2016): Subclinical Thyroid Disease and Mortality in the Elderly: A Retrospective Cohort Study. Am J Med 129. S. 423–430.

Haenisch, B., Von Holt, K., Wiese, B., Prokein, J., Lange, C., Ernst, A., Brettschneider, C., Konig, H. H., Werle, J., Weyerer, S., Luppa, M., Riedel-Heller, S. G., Fuchs, A., Pentzek, M., Weeg, D., Bickel, H., Broich, K., Jessen, F., Maier, W., Scherer, M. (2015): Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 265. S. 419–428.

Hamzat, H., Sun, H., Ford, J. C., MacLeod, J., Soiza, R. L., Mangoni, A. A. (2012): Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older patients: effects of an educational strategy. Drugs Aging 29. S. 681–690.

Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., Inadomi, J. M. (2010): Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care 16. e228–234.

Henschel, F., Redaelli, M., Siegel, M., Stock, S. (2015): Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. Drugs Real World Outcomes 2. S. 249–259.

Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., De Castro, G., Jr., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., Garon, E. B. (2016): Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387. S. 1540–1550.

Hoffmann, F., Meinecke, P., Freitag, M. H., Glaeske, G., Schulze, J., Schmiemann, G. (2015): Who gets dipyrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. J Clin Pharm Ther 40. S. 285–288.

Hokusai, V. T. E. I., Buller, H. R., Decousus, H., Grosso, M. A., Mercuri, M., Middeldorp, S., Prins, M. H., Raskob, G. E., Schellong, S. M., Schwocho, L., Segers, A., Shi, M., Verhamme, P., Wells, P. (2013): Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 369. S. 1406–1415.

Holt, S., Schmiedl, S., Thurmann, P. A. (2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 107. S. 543–551.

Huber, M., Andersohn, F., Sarganas, G., Bronder, E., Klimpel, A., Thomae, M., Konzen, C., Kreutz, R., Garbe, E. (2015): Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol 71. S. 219–227.

Investigators, E.-P., Buller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W., Decousus, H., Jacobson, B. F., Minar, E., Chlumsky, J., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Cohen, A., Berkowitz, S. D., Bounameaux, H., Davidson, B. L., Misselwitz, F., Gallus, A. S., Raskob, G. E., Schellong, S., Segers, A. (2012): Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 366. S. 1287–1297.

Jorgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mork, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., Group, N.-S. S. (2017): Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet.

Kaul, S. (2016): Is the Mortality Benefit With Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Too Good To Be True? Circulation 134. S. 94–96.

Kim, E. S., Deeks, E. D. (2015): Empagliflozin/Linagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs 75. S. 1547–1557.

Kowdley, K. V., Gordon, S. C., Reddy, K. R., Rossaro, L., Bernstein, D. E., Lawitz, E., Shiffman, M. L., Schiff, E., Ghalib, R., Ryan, M., Rustgi, V., Chojkier, M., Herring, R., Di Bisceglie, A. M., Pockros, P. J., Subramanian, G. M., An, D., Svarovskaia, E., Hyland, R. H., Pang, P. S., Symonds, W. T., Mchutchison, J. G., Muir, A. J., Pound, D., Fried, M. W., Investigators, I. O. N. (2014): Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 370. S. 1879–1888.

Kuller, L. H. (2016): Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? JAMA Neurol 73. S. 379–381.

Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E., Papp, K., Puig, L., Nakagawa, H., Spelman, L., Sigurgeirsson, B., Rivas, E., Tsai, T. F., Wasel, N., Tyring, S., Salko, T., Hampele, I., Notter, M., Karpov, A., Helou, S., Papavassilis, C., Group, E. S., Group, F. S. (2014): Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med 371. S. 326–338.

Linder, R., Schneider, U., Kothemann, M., Verheyen, F. (2014): Physicians' prescription behavior of potentially inappropriate medications for elderly people: an analysis using the PRISCUS list based on TK routine data. Dtsch Med Wochenschr 139. S. 983–989.

Llor, C., Bjerrum, L. (2014): Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf 5. S. 229–241.

Macarulla, T., Sauri, T., Tabernero, J. (2014): Evaluation of aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer. Expert Opin Biol Ther 14. S. 1493–1505.

Marti-Carvajal, A. J., Anand, V., Cardona, A. F., Sola, I. (2014): Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cochrane Database Syst Rev CD010340.

McKeage, K. (2014): A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. BioDrugs 28. S. 313–321.

McLeod, C., Bagust, A., Boland, A., Dagenais, P., Dickson, R., Dundar, Y., Hill, R. A., Jones, A., Mujica Mota, R., Walley, T. (2007): Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 11. S. 1–158, iii-iv.

Mease, P. J., Mcinnes, I. B., Kirkham, B., Kavanaugh, A., Rahman, P., Van Der Heijde, D., Landewe, R., Nash, P., Pricop, L., Yuan, J., Richards, H. B., Mpofu, S., Group, F. S. (2015): Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 373. S. 1329–1339.

Michels, S. L., Collins, J., Reynolds, M. W., Abramsky, S., Paredes-Diaz, A., Mccarberg, B. (2012): Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. Curr Med Res Opin 28. S. 89–99.

Miranda-Hernandez, M. P., Lopez-Morales, C. A., Perdomo-Abundez, F. C., Salazar-Flores, R. D., Ramirez-Ibanez, N. D., Perez, N. O., Molina-Perez, A., Revilla-Beltri, J., Flores-Ortiz, L. F., Medina-Rivero, E. (2016): New Alternatives for Autoimmune Disease Treatments: Physicochemical and Clinical Comparability of Biosimilar Etanercept. J Immunol Res 2016. 9697080.

Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P. (2015): Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Ther Clin Risk Manag 11. S. 1061–1075.

Nand, B., Bhagat, M. (2014): Serious and commonly overlooked side effect of prolonged use of PPI. Am J Med 127. e5.

Nardino, R. J., Vender, R. J., Herbert, P. N. (2000): Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 95. S. 3118–3122.

Navarro-Sarabia, F., Ariza-Ariza, R., Hernandez-Cruz, B., Villanueva, I. (2005): Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev CD005113.

Neumann, J. (2009): Advise against metamizole. Dtsch Arztebl Int 106. S. 55–56; author reply 56.

Nitsch-Osuch, A., Gyrczuk, E., Wardyn, A., Zycinska, K., Brydak, L. (2016): Antibiotic Prescription Practices Among Children with Influenza. Adv Exp Med Biol 905. S. 25–31.

Odom, D. M., Mladsi, D. M., Saag, K. G., Sherif, B. N., Miles, L., Ronquest, N., Wang, J. (2014): Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: meta-regression based on two systematic literature reviews. Clin Ther 36. S. 906–917.

Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A., Califf, R. M., Investigators, R. A. (2011): Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 365. S. 883–891.

Payne, R. A., Abel, G. A., Avery, A. J., Mercer, S. W., Roland, M. O. (2014): Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. Br J Clin Pharmacol 77. S. 1073–1082.

Pellicano, R. (2014): Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. Minerva Gastroenterol Dietol 60. S. 255–261.

Perez, E. A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y. H., Conte, P., Martin, M., Pienkowski, T., Pivot, X., Burris, H., 3rd, Petersen, J. A., Stanzel, S., Strasak, A., Patre, M., Ellis, P. (2017): Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. J Clin Oncol 35. S. 141–148.

Ramirez, E., Lei, S. H., Borobia, A. M., Pinana, E., Fudio, S., Munoz, R., Campos, A., Carcas, A. J., Frias, J. (2010): Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. Curr Clin Pharmacol 5. S. 288–297.

Razanskaite, V., Bettey, M., Downey, L., Wright, J., Callaghan, J., Rush, M., Whiteoak, S., Ker, S., Perry, K., Underhill, C., Efrem, E., Ahmed, I., Cummings, F. (2017): Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. J Crohns Colitis.

Ricci, V., Ronzoni, M., Fabozzi, T. (2015): Aflibercept a new target therapy in cancer treatment: a review. Crit Rev Oncol Hematol 96. S. 569–576.

Roviello, G., Bachelot, T., Hudis, C. A., Curigliano, G., Reynolds, A. R., Petrioli, R., Generali, D. 2017. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 75. S. 245–258.

Schjerning, O., Rosenzweig, M., Pottegard, A., Damkier, P., Nielsen, J. (2016): Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. CNS Drugs 30. S. 9–25.

Schubert, I., Hein, R., Abbas, S., Thurmann, P. (2012): The frequency of prescription of immediate-release nifedipine for elderly patients in Germany: utilization analysis of a substance on the PRISCUS list of potentially inappropriate medications. Dtsch Arztebl Int 109. S. 215–219.

Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., Gnjidic, D., Del Mar, C. B., Roughead, E. E., Page, A., Jansen, J., Martin, J. H. (2015): Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med 175. S. 827–834.

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

Shen, H. N. (2015): Polypharmacy and clinical outcomes. CMAJ 187. S. 827.

Shin, S. (2015): 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 11. S. 649–657.

Smits, L. J., Derikx, L. A., De Jong, D. J., Boshuizen, R. S., Van Esch, A. A., Drenth, J. P., Hoentjen, F. (2016): Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade(R) to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. J Crohns Colitis 10. S. 1287–1293.

Stammschulte, T., Ludwig, W. D., Muhlbauer, B., Bronder, E., Gundert-Remy, U. (2015): Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol 71. S. 1129–1138.

Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., Rosinol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinova, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Minarik, J., Bensinger, W. I., Mateos, M. V., Ben-Yehuda, D., Kukreti, V., Zojwalla, N., Tonda, M. E., Yang, X., Xing, B., Moreau, P., Palumbo, A., Investigators, A. (2015): Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 372. S. 142–152.

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

Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., Dipersio, J. F., Catalano, J. V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R. T., Talpaz, M., Winton, E. F., Harvey, J. H., Jr., Arcasoy, M. O., Hexner, E., Lyons, R. M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., Koumenis, I. L., Sun, W., Sandor, V., Kantarjian, H. M. (2012): A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366. S. 799–807.

Vincent, A., Whipple, M. O., Mcallister, S. J., Aleman, K. M., St Sauver, J. L. (2015): A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. BMJ Open 5. e006681.

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

Weitz, J. I., Lensing, A. W. A., Prins, M. H., Bauersachs, R., Beyer-Westendorf, J., Bounameaux, H., Brighton, T. A., Cohen, A. T., Davidson, B. L., Decousus, H., Freitas, M. C. S., Holberg, G., Kakkar, A. K., Haskell, L., Van Bellen, B., Pap, A. F., Berkowitz, S. D., Verhamme, P., Wells, P. S., Prandoni, P., Investigators, E. C. (2017): Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 376. S. 1211–1222.

Zaccara, G., Gangemi, P., Perucca, P., Specchio, L. (2011): The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia 52. S. 826–836.

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., Investigators, E.-R. O. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373. S. 2117–2128.

Tabelle 1.38: Einteilung der Facharztgruppen

Facharztgruppe lt. LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
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
30	Pneumologie	Pneumologie
31	Innere Medizin/Rheumatologie	Rheumatologie
32	Geriatrie	Geriatrie
33	Infektiologie	sonstige Ärzte

Facharztgruppe lt. LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
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
61	Psychotherapeutisch tätiger Arzt	sonstige Ärzte
62	Radiologie	sonstige Ärzte
63	Kinderradiologie	sonstige Ärzte
64	Neuroradiologie	sonstige Ärzte

Facharztgruppe lt. LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
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: Medikamentöse Tumortherapie

2 Medikamentöse Tumortherapie

2.1 Medikamentöse Tumortherapie

Medikamentöse Tumortherapie wird alleine oder in Kombination mit Operation beziehungsweise Strahlentherapie zur Behandlung onkologischer Erkrankungen eingesetzt. Die Auswahl der Therapiemodalitäten und des Therapieregimes hängt dabei von der Art der Tumorerkrankung, dem Stadium der Erkrankung und von Patientenfaktoren ab. Die Analysen und Ausführungen beschränken sich auf die medikamentöse Tumortherapie, die – seit der Einführung der zytostatischen Chemotherapeutika vor mehr als 70 Jahren – durch kontinuierlichen Erkenntnisgewinn und neu eingeführte Wirkstoffe und Wirkstoffklassen erhebliche Veränderungen erfahren hat (Disis 2017).

Das wichtigste Therapieziel, die Heilung der Tumorerkrankung, ist für einen Teil der Patienten erreichbar. Bei Patienten, bei denen eine Heilung nicht möglich ist, ist Lebensverlängerung häufig der wichtigste patientenrelevante Endpunkt (Fallowfield und Fleissig 2011; Korn und Crowley 2013). Verlängerung der Überlebenszeit mit der Erkrankung und längeres progressionsfreies Überleben sind bei vielen Tumorentitäten durch Fortschritte der medikamentösen Tumortherapie erreicht worden. Tumorerkrankungen werden damit zum Teil zu über Jahre durch Behandlung beherrschbaren oder zumindest zu verlangsamten chronischen Erkrankungen. Medikamentöse Tumortherapie ist damit in diesen Fällen nicht mehr auf einen kurzen Zeitraum, sondern auf Jahre angelegt.

Dieser Fortschritt hat allerdings seinen Preis. Für den Patienten sind es die Nebenwirkungen der Therapie, die seine Lebensqualität relevant einschränken können. Dies kann insbesondere bei Patienten, deren Erkrankung nicht heilbar und deren verbleibende Lebensspanne sehr begrenzt ist, den Wert der Therapie infrage stellen (hierzu der Beitrag von Basch und Grandt in diesem Report) (Basch 2013; Basch 2016). Gesamtgesellschaftlich

und für die Krankenkasse sind es die Kosten der medikamentösen Tumortherapie, die sich nicht nach einer klaren Systematik am patientenrelevanten Nutzen orientieren, sondern an dem im jeweiligen Markt erzielbaren maximalen Preis, sodass Preise der onkologischen Arzneimittel dementsprechend selbst in Ländern gleicher Entwicklungsstufe erheblich differieren (hierzu der Beitrag von Vogler in diesem Report) (Vogler et al. 2017a; Vogler et al. 2016a; Vogler et al. 2017b; Vogler et al. 2016b).

In Deutschland ist mit dem Verfahren der Frühen Nutzenbewertung nach § 35 SGB V ab dem 1. Januar 2011 ein wichtiges Element zur Beurteilung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel eingeführt worden (Horn et al. 2014; Ludwig und Schott 2013). Unter Zusatznutzen ist ein für den Patienten relevanter Vorteil durch Behandlung mit einem neuen Arzneimittel im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie zu verstehen. Hierbei wird auch berücksichtigt und abgewogen, welche Risiken und Nebenwirkungen für den Patienten mit der jeweiligen Therapie verbunden sind. Bei den Verfahren zur Frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel gibt es besondere Herausforderungen und Erfahrungen, die Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), aus Sicht des Verfahrensverantwortlichen sowie Ludwig als Onkologe und Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihren Beiträgen in diesem Report zusammenfassen.

Die folgenden Analysen charakterisieren die medikamentöse Tumortherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2015 auf Basis von Abrechnungsdaten der Krankenkasse und liefern wichtige Erkenntnisse über das Versorgungsgeschehen.

2.2 Administrative Prävalenz onkologischer Erkrankungen

Im Folgenden wird dargestellt, wie viele Versicherte von einer onkologischen Erkrankung betroffen sind. Im Unterschied zu den Daten des Krebsregisters, das die Zahl der Neuerkrankungen sammelt, werden in den vorliegenden Analysen prävalente Krebspatienten, ihre medikamentöse Behandlung und die damit verbundenen Kosten betrachtet. Bei diesen Patienten kann es sich um Neuerkrankte (inzidente Fälle) handeln, aber auch um Patienten, deren Therapie schon längere Zeit zurückliegt, oder um Patienten, die sich bei Fortschreiten der Erkrankung einer erneuten Therapie unterziehen müssen.

Die Prävalenz hängt einerseits ab von der Inzidenz, also der Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung, andererseits aber auch vom Überleben beziehungsweise von der Überlebenszeit nach Diagnose der Erkrankung. Tumorerkrankungen mit höherer Heilungsrate oder Überlebenszeit nach Diagnosestellung werden bei gleicher Inzidenz zu einer höheren Prävalenz führen als Tumorerkrankungen, die nach kurzer Erkrankungsphase regelhaft zum Tod führen.

Onkologische Erkrankungen werden in den Abrechnungsdaten durch ICD10-kodierte Behandlungsdiagnosen abgebildet. Diese Diagnosen stammen aus dem ambulanten und dem stationären Sektor und differenzieren in der Regel nicht zwischen den unterschiedlichen Phasen der Erkrankung. Nicht erkennbar (beziehungsweise zumindest ohne Berücksichtigung zusätzlicher Informationen meist nicht erkennbar) ist, ob es sich um eine behandlungsbedürftige, eine in Behandlung befindliche, eine erfolgreich behandelte oder eine fortschreitende und nicht mehr sinnvoll behandelbare Erkrankung handelt. Da auch nach erfolgreicher Therapie eine zurückliegende Tumorerkrankung Konsequenzen für den medizinischen Behandlungsprozess haben kann (beispielsweise durch die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen bei Rezidivrisiko), finden sich auch hier in den Krankenkassendaten korrekterweise die onkologischen Diagnosen.

Ermittelt man auf der Basis von Krankenkassendaten die Häufigkeit einer Erkrankung, spricht man daher von administrativer Prävalenz. Für onkologische Erkrankungen ist anzugeben, anhand welcher Kriterien die Patienten als Tumorpatienten definiert wurden. In den folgenden Auswertungen wurde von einem prävalenten Patienten mit onkologischer Erkrankung ausgegangen, wenn eine auf eine bösartige Tumorerkrankung verweisende ICD10-Diagnose (C00 bis C97, ohne Sonstige bösartige Neubildungen der Haut, C44) im ambulanten Sektor im Beobachtungsjahr in zwei Quartalen mit dem Modifikator G (gesichert) kodiert wurde oder wenn im betrachteten Zeitraum eine entsprechende stationäre Diagnose vorlag (als Aufnahme-, Neben- oder Entlassungsdiagnose).

Die Grundgesamtheit, für die die Prävalenz ausgewiesen wird, sind alle im Beobachtungsjahr durchgängig bei der BARMER-Versicherten oder Verstorbene, die 365 Tage vor ihrem Tod durchgängig bei der BARMER versichert waren. Diese Grundgesamtheit

umfasst 8.330.365 Personen, davon sind 4.848.343 Frauen und 3.482.022 Männer. Von im Beobachtungsjahr Verstorbenen wurden das Quartal des Versterbens und drei Vorquartale betrachtet.

Die Tabelle 2.1 und die zur Veranschaulichung dienende Abbildung 2.1 zeigen die Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen und Geschlecht.

Tabelle 2.1: Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen und Geschlecht

	Männer		Frauen		insgesamt	
Altersgruppe	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0-19	914	0,1	850	0,1	1.764	0,1
20-29	1.397	0,3	1.843	0,4	3.240	0,4
30-39	2.676	0,6	5.030	1,0	7.706	0,8
40-49	5.499	1,3	16.688	2,7	22.187	2,1
50-59	16.456	3,2	44.143	5,3	60.599	4,5
60-69	37.614	8,7	64.085	9,2	101.699	9,0
70-79	73.305	18,5	90.395	13,0	163.700	15,0
80 +	48.511	24,4	53.196	12,7	101.707	16,4
insgesamt	186.372	5,4	276.230	5,7	462.602	5,6

Anmerkung: Grundgesamtheit im Jahr 2015 durchgängig Versicherte im Jahr 2015 oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene: insgesamt N = 8.330.365, Männer N = 3.482.022, Frauen N = 4.848.343

Es fällt auf, dass in der Gruppe der über 80-jährigen Versicherten bei Männern eine Tumordiagnose doppelt so häufig vorliegt wie bei Frauen der gleichen Altersgruppe. Bei Frauen ist die Prävalenz einer Tumordiagnose zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr doppelt so hoch wie bei Männern.

~ 460.000 (5,6 %) aller BARMER-Versicherten weisen eine Tumordiagnose auf.

Über alle Altersgruppen betrachtet ist die administrative Prävalenz von onkologischen Erkrankungen bei Männern mit 5,4 Prozent und Frauen mit 5,7 Prozent nicht verschieden. Vom fünften bis zum sechsten Lebensjahrzehnt und vom sechsten bis zum siebten Lebensjahrzehnt verdoppeln sich die administrativen Prävalenzen onkologischer

Erkrankungen bei beiden Geschlechtern. Während bei Männern ab dem 50. Lebensjahr die Prävalenz deutlich ansteigt, sieht man diesen Anstieg bei Frauen bereits ab dem 40. Lebensjahr, was durch gynäkologische Tumoren, insbesondere Brustkrebs (im Folgenden auch Mammakarzinom), zu erklären ist.

Abbildung 2.1: Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen und Geschlecht

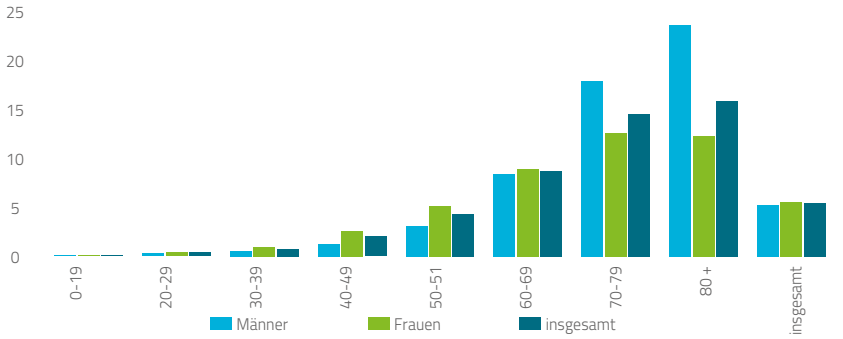


Tabelle 2.2: Relative Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen kumulativ

Altersgruppe	0-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	≥ 80 Jahre
Anteil an allen Tumorerkrankten in Prozent	0,4	0,7	1,7	4,8	13,1	22,0	35,4	22,0
kumulativer Anteil Tumorerkrankung in Prozent für Alter < oder ≥	< 20 J.	< 30 J.	< 40 J.	< 50 J.	≥ 50 J.	≥ 60 J.	≥ 70 J.	≥ 80 J.
	0,4	1,1	2,8	7,6	92,5	79,4	57,4	22,0

Anmerkung: Grundgesamtheit im Jahr 2015 durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene: insgesamt N = 8.330.365, Männer N = 3.482.022, Frauen N = 4.848.343

Die Daten verdeutlichen die relative Zunahme der Häufigkeit von Tumorerkrankungen mit zunehmendem Alter, insbesondere deutlich ab dem 50. Lebensjahr: Von allen Tumorerkrankten der BARMER sind nur knapp acht Prozent jünger als 50 Jahre. Mehr

als 90 Prozent der dokumentierten onkologischen Erkrankungen finden sich damit ab dem 50. Lebensjahr, 80 Prozent nach dem 60. Lebensjahr und 60 Prozent nach dem 70. Lebensjahr.

80 % aller dokumentierten Tumordiagnosen bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr

Dies bedeutet, dass bei vielen Patienten mit onkologischen Erkrankungen weitere Erkrankungen bestehen, die bei Therapieentscheidungen zu berücksichtigen sind. Das Management von Tumorerkrankungen bei Multimorbidität ist damit ein wichtiges Thema (Ritchie et al. 2011).

Prävalenz onkologischer Erkrankungen nach Art der Erkrankung

Nachdem zuvor die administrative Prävalenz onkologischer Erkrankungen insgesamt betrachtet wurde, werden in der nachstehenden Tabelle getrennt nach Geschlechtern die administrativen Prävalenzen nach Art der Krebserkrankung für 2015 und Veränderungsraten gegenüber 2011 für Versicherte der BARMER mit einem Alter von 20 Jahren und älter dargestellt.

Tabelle 2.3: Prävalenz onkologischer Erkrankungen nach Tumorlokalisation und Veränderungsrate seit 2011 für Versicherte ab 20 Jahren Lebensalter

ICD	Lokalisation	Männer		Frauen		insgesamt*		Veränderung 2011 zu 2015
		Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Prozent
C00-C14	Mundhöhle und Rachen	6.096	220	4.732	113	10.828	156	16,1
C15	Speiseröhre	2.560	92	1.257	30	3.817	55	24,1
C16	Magen	4.224	152	4.317	103	8.541	123	14,2
C18-C21	Darm	23.831	858	28.464	682	52.295	752	11,7
C22	Leber	2.335	84	1.906	46	4.241	61	10,1
C23, C24	Gallenblase, -wege	859	31	1.273	30	2.132	31	9,2
C25	Bauchspeicheldrüse	2.677	96	3.537	85	6.214	89	15,5
C32	Kehlkopf	2.795	101	803	19	3.598	52	4,7

ICD	Lokalisation	Männer		Frauen		insgesamt*		Veränderung 2011 zu 2015
		Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Prozent
C33, C34	Lunge	10.356	373	9.984	239	20.340	293	17,6
C43	malignes Melanom der Haut	11.620	418	18.031	432	29.651	427	25,1
C45	Mesotheliom	355	13	321	8	676	10	7,2
C46-C49	Weichteilgewebe o. Mesotheliom	2.861	103	4.721	113	7.582	109	11,5
C50	Brustdrüse	574	21	128.912	3.088	129.486	1.863	15,8
C51	Vulva	0	0	2.969	71	2.969	43	31,3
C53	Gebärmutterhals	0	0	8.132	195	8.132	117	14,8
C54, C55	Gebärmutterkörper	0	0	14.453	346	14.453	208	13,5
C56	Eierstöcke	0	0	9.776	234	9.776	141	10,7
C61	Prostata	74.541	2.684	0	0	74.541	1.072	7,4
C62	Hoden	5.218	188	0	0	5.218	75	19,6
C64	Niere	9.662	348	7.688	184	17.350	250	14,1
C67	Harnblase	19.714	710	9.190	220	28.904	416	13,7
C70-C72	zentrales Nervensystem	2.381	86	3.471	83	5.852	84	11,0
C73	Schilddrüse	2.104	76	8.055	193	10.159	146	21,3
C81	Morbus Hodgkin	2.341	84	3.189	76	5.530	80	8,1
C82-C88	Non-Hodgkin-Lymphome	10.184	367	12.950	310	23.134	333	22,2
C90	multiples Myelom	3.123	112	3.877	93	7.000	101	17,7
C91-C95	Leukämien	8.187	295	9.690	232	17.877	257	18,2

ICD	Lokalisation	Männer		Frauen		insgesamt*		Veränderung 2011 zu 2015
		Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Prozent
	unbekannte Lokalisation	50.035	1.802	65.091	1.559	115.126	1.656	20,1
insgesamt		185.458	2.668	275.380	3.961	460.838	6.629	14,8

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der aufgeführten ICD-Kodes; Mehrfachnennungen pro versicherter Person möglich) im Jahr 2015 bei den ab 20-jährigen (im Jahr 2015 durchgängig) Versicherten beziehungsweise 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen: insgesamt N = 6.952.095, Männer N = 2.777.104, Frauen N = 4.174.991; * insgesamt auch bei geschlechtsspezifischem Tumor auf alle Versicherten prozentuiert

Aus den Daten der Tabelle „Prävalenz onkologischer Erkrankungen" lässt sich die Liste der Tumorerkrankungen mit den höchsten administrativen Prävalenzen insgesamt und geschlechtsspezifisch ableiten. Dies wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 2.4: TOP 10 prävalente Tumorerkrankungen bei BARMER-versicherten Frauen (20 Jahre und älter) im Jahr 2015

Rang	Lokalisation	Frauen (Anzahl)	pro 100.000
1	Brustdrüse	128.912	3.088
2	Darm	28.464	682
3	malignes Melanom der Haut	18.031	432
4	Gebärmutterkörper	14.453	346
5	Non-Hodgkin-Lymphome	12.950	310
6	Lunge	9.984	239
7	Eierstöcke	9.776	234
8	Leukämien	9.690	232
9	Harnblase	9.190	220
10	Gebärmutterhals	8.132	195

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der entsprechenden ICD-Kodes; Mehrfachnennungen pro versicherte Person möglich) im Jahr 2015 bei den ab 20-jährigen (im Jahr 2015 durchgängig) Versicherten beziehungsweise 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten verstorbenen Frauen N = 4.174.991

Die häufigsten prävalenten Krebserkrankungen von Frauen sind Brustkrebs (3,1 Prozent), Darmkrebs (0,7 Prozent), Malignes Melanom der Haut (Schwarzer Hautkrebs; 0,4 Prozent), Gebärmutterkörperkrebs (0,4 Prozent) und Non-Hodgkin-Lymphome (0,3 Prozent). Krebs der Lunge, der Eierstöcke, der Harnblase und Leukämien sind bei jeweils 0,2 Prozent der Frauen dokumentiert.

Tabelle 2.5: TOP 10 prävalente Tumorerkrankungen bei BARMER-versicherten Männern (20 Jahre und älter) im Jahr 2015

Rang	Lokalisation	Männer (Anzahl)	pro 100.000
1	Prostata	74.541	2.684
2	Darm	23.831	858
3	Harnblase	19.714	710
4	malignes Melanom der Haut	11.620	418
5	Lunge	10.356	373
6	Non-Hodgkin-Lymphome	10.184	367
7	Niere	9.662	348
8	Leukämien	8.187	295
9	Mundhöhle und Rachen	6.096	220
10	Hoden	5.218	188

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der entsprechenden ICD-Kodes; Mehrfachnennungen pro versicherte Person möglich) im Jahr 2015 bei den ab 20-jährigen (im Jahr 2015) durchgängig Versicherten beziehungsweise 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten verstorbenen Männern N = 2.777.104

Bei Männern dominiert der Prostatakrebs (2,7 Prozent), gefolgt von Darmkrebs (0,9 Prozent) und Blasenkrebs (0,7 Prozent). Malignes Melanom der Haut, Lungenkrebs, Nierenkrebs und Non-Hodgkin-Lymphome weisen eine Prävalenz von je 0,4 Prozent auf.

Tabelle 2.6: TOP 10 prävalenter onkologischer Erkrankungen im Jahr 2015 nach Tumorlokalisation sowie Veränderungsrate seit 2011 für Versicherte 20 Jahre und älter (geschlechtsübergreifend)

ICD	Lokalisation	insgesamt		Veränderung 2011-2015 (Prozent)	Anteil an allen dokumentierten Tumorpatienten (Prozent)
		Anzahl	pro 100.000		
1	Brustdrüse	129.486	1.863	15,8	28,1
2	Prostata	74.541	1.072	7,4	16,2
3	Darm	52.295	752	11,7	11,3
4	malignes Melanom der Haut	29.651	427	25,1	6,4
5	Harnblase	28.904	416	13,7	6,3
6	Non-Hodgkin-Lymphome	23.134	333	22,2	5,0
7	Lunge	20.340	293	17,6	4,4
8	Leukämien	17.877	257	18,2	3,9
9	Niere	17.350	250	14,1	3,8
10	Gebärmutterkörper	14.453	208	13,5	3,1

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der entsprechenden ICD-Kodes; Mehrfachnennungen pro versicherte Person möglich) im Jahr 2015 bei den ab 20-jährigen (im Jahr 2015 durchgängig) Versicherten beziehungsweise 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen N = 6.952.095; prävalente Tumorpatienten n = 460.838

Absolute Zahl der Krebs-Neuerkrankungen seit Anfang der 1970er Jahre in Deutschland fast verdoppelt

Insgesamt sind bösartige Erkrankungen der Brustdrüse, der Prostata und des Darms die mit Abstand häufigsten prävalenten onkologischen Erkrankungen. Zum Teil deutliche Zunahmen der administrativen Prävalenzen (hier ausgewiesen gegenüber dem Jahr 2011) sind bis auf Kehlkopfkrebs bei allen Krebserkrankungen zu verzeichnen. Dies darf nicht gleichgesetzt werden mit zunehmender Häufigkeit von Neuerkrankungen. Eine Übersicht über die Inzidenzen onkologischer Erkrankungen gibt der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland" des Robert Koch-Instituts (RKI 2016).

Die Zahl der mit einer Tumorerkrankung lebenden Menschen steigt deutlich schneller an als die Zahl der Neuerkrankungen und übersteigt diese bei weitem.

Eine wesentliche Ursache, aber nur für etwa die Hälfte der beobachteten Veränderung verantwortlich, ist die demografische Alterung der Bevölkerung in diesem Zeitraum. Auswertungen der Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern bis zum Jahr 2012 zeigen aber für 2008 bis 2012 eine Stagnation der Erkrankungszahlen, obwohl die Anzahl älterer Menschen in Deutschland in dieser Zeit weiter zugenommen hat. Für einige Erkrankungen wie Darm- oder Magenkrebs geht die Inzidenz sogar zurück. Der vor allem seit Anfang der 1990er Jahre zu beobachtende Rückgang der Krebssterblichkeit hat zur gestiegenen Lebenserwartung in Deutschland mit beigetragen. Im Bericht wird festgestellt, dass die Zahlen der mit einer Krebserkrankung lebenden Menschen und der Langzeitüberlebenden nach Krebs im Vergleich zu den Neuerkrankungen deutlich stärker angestiegen sind. Insgesamt – so die Autoren – leben in Deutschland vermutlich vier Millionen Menschen, die in ihrem Leben an Krebs erkrankt sind.

Diese Schätzung stimmt gut überein mit den in den dargestellten Analysen identifizierten 462.602 Versicherten der BARMER im Jahr 2015 mit einer onkologischen Diagnose. Bessere und frühere Diagnose von Tumorerkrankungen, längeres Überleben und bessere Kodierqualität sind Faktoren, welche die administrative Prävalenz von Tumorerkrankungen erhöhen können.

Analyse der administrativen Prävalenz von Tumorerkrankungen nach Regionen

Die nachstehenden Auswertungen zeigen Prävalenzen für ausgewählte, häufige Krebserkrankungen im regionalen Vergleich kassenärztlicher Vereinigungen. Alle Häufigkeitsangaben sind nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands standardisiert. Die ausgewiesenen Kosten beziehen sich auf die Kosten im Beobachtungsjahr und sind unabhängig vom Quartal der Diagnosestellung.

Tabelle 2.7: Administrative Prävalenz von Tumorerkrankungen nach KV-Regionen im Jahr 2015 in Prozent

Rang	KV-Region	Prävalenz Tumor
1	Bremen	4,28
2	Saarland	4,37

Rang	KV-Region	Prävalenz Tumor
3	Sachsen	4,50
4	Bayern	4,51
5	Baden-Württemberg	4,54
6	Thüringen	4,56
7	Rheinland-Pfalz	4,63
8	Sachsen-Anhalt	4,65
9	Hessen	4,69
10	Brandenburg	4,72
11	Niedersachsen	4,75
12	Nordrhein	4,78
13	Mecklenburg-Vorpommern	4,80
14	Hamburg	4,81
15	Westfalen-Lippe	4,82
16	Berlin	4,88
17	Schleswig-Holstein	4,90
	alle KV-Regionen	4,66

Anmerkung: Die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2015 standardisiert; nur BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672

Die Tabelle zeigt, dass es keine großen Unterschiede bei der administrativen Tumorprävalenz zwischen den verschiedenen KV-Regionen gibt, wenn alle Tumorerkrankungen gemeinsam betrachtet werden. Es ist daher sinnvoll, die regionalen Prävalenzen einzelner Tumorerkrankungen getrennt voneinander zu betrachten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass es sich um alters- und geschlechtsstandardisierte Daten handelt, das heißt, dass es sich hier nicht um die absoluten Zahlen, sondern die für eine standardisierte Geschlechts- und Altersverteilung auf die deutsche Bevölkerung adjustierten Zahlen handelt. Dies erklärt auch die geringere Gesamtprävalenz (4,7 Prozent) im Vergleich zu Tabelle 2.1 (5,6 Prozent). In der nachstehenden Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, bei denen neben der betrachteten Krebserkrankung keine weitere Tumordiagnose kodiert war.

Tabelle 2.8: Administrative Prävalenzen ausgesuchter Tumorerkrankungen nach KV-Regionen pro 100.000 (standardisiert)

administrative Prävalenz von Tumorerkrankungen nach Regionen	Mamma-karzinom	Prostata-karzinom	Darm-karzinom	malignes Melanom	Bronchial-karzinom
Durchschnitt aller KV-Regionen	1.662	1.240	289	199	69
Baden-Württemberg	1.670	1.269	278	215	56
Bayern	1.559	1.156	287	224	50
Berlin	1.734	1.226	280	140	99
Brandenburg	1.566	1.363	302	185	64
Bremen	1.597	1.102	253	133	92
Hamburg	1.960	1.293	281	157	81
Hessen	1.710	1.227	284	257	61
Mecklenburg-Vorp.	1.519	1.401	285	199	58
Niedersachsen	1.714	1.233	298	220	65
Nordrhein	1.855	1.192	299	244	85
Rheinland-Pfalz	1.625	1.198	298	238	75
Saarland	1.550	1.056	302	161	75
Sachsen	1.443	1.266	290	162	47
Sachsen-Anhalt	1.536	1.279	306	191	70
Schleswig-Holstein	1.998	1.255	291	211	73
Thüringen	1.486	1.292	274	204	51
Westfalen-Lippe	1.738	1.280	306	233	72

Anmerkung: Die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2015 standardisiert; nur BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672. Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen keine andere Krebserkrankung diagnostiziert war.

Die Analysen zeigen die Unterschiede der Prävalenz für die untersuchten Tumorentitäten, die sich aus Inzidenzen und Überlebensraten ergeben. Auch hier sind es alters- und geschlechtsstandardisierte Daten. Die größten Unterschiede von etwa 100 Prozent ergeben sich für das Lungenkarzinom und das maligne Melanom. Für die anderen untersuchten Erkrankungen liegen die Unterschiede in der Größenordnung von etwa 30 Prozent. Ursachen hierfür können durch die vorliegenden Untersuchungen nicht

geklärt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass Schweregrade der Erkrankungen und der Erkrankungsstatus nicht beurteilt werden können.

Um einen Eindruck vom Effekt der Alters- und Geschlechts-Standardisierung zu vermitteln, werden nachfolgend für die gleichen Tumorentitäten die nicht korrigierten Daten nach KV-Region dargestellt.

Tabelle 2.9: Administrative Prävalenz pro 100.000 ausgesuchter Tumorerkrankungen im Jahr 2015 nach Regionen (nicht standardisiert)

KV-Region	Mamma-karzinom	Prostata-karzinom	Darm-karzinom	malignes Melanom	Bronchial-karzinom
Durchschnitt aller KV-Regionen	2.008	1.533	350	246	77
Baden-Württemberg	1.877	1.479	320	232	62
Bayern	1.792	1.362	330	246	56
Berlin	2.056	1.433	329	160	110
Brandenburg	1.841	1.642	336	214	71
Bremen	1.758	1.258	299	152	102
Hamburg	2.131	1.470	325	173	88
Hessen	1.986	1.479	337	287	69
Mecklenburg-Vorp.	1.885	1.822	336	249	69
Niedersachsen	2.000	1.492	356	249	73
Nordrhein	2.314	1.537	382	285	102
Rheinland-Pfalz	1.929	1.486	356	269	87
Saarland	1.758	1.128	321	177	82
Sachsen	2.040	2.252	436	229	68
Sachsen-Anhalt	1.995	1.783	383	239	87
Schleswig-Holstein	2.366	1.546	350	241	85
Thüringen	1.962	1.893	365	250	66
Westfalen-Lippe	2.007	1.402	345	257	77

Anmerkung: nur BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672. Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen keine andere Krebserkrankung diagnostiziert war.

2.3 Prävalenz medikamentöser Tumortherapie

Im vorausgehenden Abschnitt wurde anhand kodierter Diagnosen ermittelt, welcher Anteil der BARMER-Versicherten im Jahr 2015 eine onkologische Erkrankung aufweist. Erfasst wurden Versicherte mit dokumentierter Erkrankung unabhängig von der Behandlung der Erkrankung. Nachfolgend wird nun anhand von Abrechnungsdaten für verordnete Arzneimittel untersucht, welcher Anteil der Versicherten mit dokumentierter Tumorerkrankung im Jahr 2015 eine medikamentöse Tumortherapie erhalten hat.

Prävalenz ambulant erfolgter onkologischer Arzneimitteltherapie

In die Auswertung zur onkologischen Therapie im ambulanten Sektor wurden die verordneten Fertigarzneimittel und die verordneten Rezepturen mit Fertigarzneimitteln mit den ATC-Kodes der Gruppen L01 (antineoplastische Mittel) und L02 (endokrine Therapie) einbezogen. Die folgende Tabelle zeigt den Anteil der Patienten mit onkologischer Diagnose, der im Jahr 2015 eine ambulante medikamentöse Tumortherapie (ATC: L01, L02) erhalten hat.

Tabelle 2.10: Häufigkeit von diagnostizierten Tumorerkrankungen und onkologische Behandlungsprävalenz im ambulanten Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015

Altersgruppen	Männer		Frauen		insgesamt	
	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie (Prozent)	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie (Prozent)	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie (Prozent)
0-19	914	15,6	850	14,8	1.764	15,2
20-29	1.397	11,4	1.843	9,7	3.240	10,4
30-39	2.676	10,1	5.030	18,9	7.706	15,9
40-49	5.499	12,0	16.688	29,9	22.187	25,5
50-59	16.456	14,7	44.143	32,1	60.599	27,4
60-69	37.614	16,2	64.085	28,0	101.699	23,7
70-79	73.305	18,3	90.395	22,9	163.700	20,8
80 +	48.511	22,5	53.196	15,7	101.707	18,9
insgesamt	186.372	18,3	276.230	24,4	462.602	21,9

Anmerkung: Grundgesamtheit im Jahr 2015 durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene: insgesamt N = 8.330.365, Männer N = 3.482.022, Frauen N = 4.848.343

Über alle Altersgruppen betrachtet, stand im ambulanten Sektor rund ein Fünftel der Tumorpatienten unter Therapie. Bei Frauen lag der Anteil mit medikamentöser Tumortherapie etwas höher (24,4 Prozent) als bei Männern (18,3 Prozent).

22 % der BARMER-Versicherten mit onkologischer Diagnose erhielten 2015 eine ambulante medikamentöse Tumortherapie.

Prävalenz stationär erfolgender medikamentöser Tumortherapie

Während für den ambulanten Sektor die Abrechnungsdaten zu verordneten Arzneimitteln eine präzise Abbildung der erfolgten onkologischen Arzneimitteltherapie darstellen, ist die während stationärer Behandlung erfolgende Arzneimitteltherapie nur selten – und auch dann nicht präzise – mit Abrechnungsdaten zu rekonstruieren. Ursächlich ist, dass – abgesehen von wenigen Ausnahmen, für die Sonderentgelte abgerechnet werden können – die Kosten für Arzneimittel in den Fallpauschalen inkludiert und damit nicht separat ausgewiesen und analysierbar sind.

Für Analysen auf Basis von Krankenkassendaten stellt die im Krankenhaus erfolgende Arzneimitteltherapie damit quasi einen weißen Fleck dar. Dies ist insbesondere für Analysen onkologischer Therapie eine relevante Einschränkung. Zwar erfolgen die meisten onkologischen Therapien heute ambulant, doch werden einige Behandlungen, wie zum Beispiel die der akuten Leukämie und besondere Therapieverfahren wie die Stammzelltransplantation, ausschließlich stationär durchgeführt. Diese können daher aufgrund fehlender Daten nicht adäquat in den vorliegenden Analysen berücksichtigt werden.

Nachfolgend werden die stationären Behandlungsfälle BARMER-Versicherter im Jahr 2015 daraufhin untersucht, welcher Anteil auf Patienten mit einer onkologischen Diagnose entfällt und wie häufig bei diesen Behandlungsfällen eine medikamentöse Tumortherapie während des stationären Aufenthaltes aufgrund der Abrechnungsdaten des Krankenhauses (Datenübermittlungsverfahren nach § 301) erkennbar durchgeführt worden ist. Im stationären Sektor werden nur einige Arzneimittel, die gesondert vergütet werden, durch einen eigenen OPS-Kode (Kapitel 6 des Operationen- und Prozedurenschlüssels) dokumentiert. In Kapitel 6 des OPS-Kodes sind die applizierten Wirkstoffe und der Applikationsweg (oral, parenteral) genannt. Neben den dort genannten Onkologika wurden die in Kapitel 8 des OPS-Verzeichnisses ohne Wirkstoffangabe kodierten Chemotherapien in die Auswertung einbezogen. Für kodierte Wirkstoffe, die auch in

nicht-onkologischen Indikationen angewendet werden, wurden die OPS-Kodes nur bei Patienten berücksichtigt, bei denen während des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes auch eine Tumordiagnose (ICD 10: C00-C 97 ohne C 44) als Aufnahme-,Neben- oder Entlassungsdiagnose kodiert wurde.

Tabelle 2.11: Stationäre Krankenhausfälle mit Tumordiagnose und medikamentöser Tumortherapie bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015

	Fälle	Prozent	Prozent
stationäre Behandlungsfälle	2.066.780	100,0	
stationäre Behandlungsfälle mit Tumordiagnose	219.683	10,6	100,0
stationäre Behandlungsfälle mit Tumordiagnose und Chemotherapie	42.713	2,1	19,4

Anmerkung: Tumordiagnose ICD C00 bis C97 ohne C44 als Aufnahme-, Neben- oder Entlassungsdiagnose; Chemotherapie: Abrechnung eines OPS-Kodes zu Chemotherapie (8-542, 8-543, 8-544, 8-547) oder zur Applikation eines Onkologikums aus dem OPS-Kapitel 6

Fast elf Prozent der stationären Krankenhausfälle betreffen Versicherte mit onkologischer Diagnose. Bei jedem Fünften dieser Patienten erfolgt während des stationären Aufenthaltes eine medikamentöse Tumortherapie. Aufgrund der oben beschriebenen unvollständigen Abbildung onkologischer Arzneimitteltherapie in den Daten zu stationären Krankenhausfällen wird hierbei die onkologische medikamentöse Therapie wahrscheinlich unterschätzt.

Die Tabelle 2.12 stellt die Häufigkeit stationärer medikamentöser Tumortherapie für Patienten mit Tumordiagnose in Abhängigkeit vom Lebensalter dar.

Tabelle 2.12: Häufigkeit von diagnostizierter Tumorerkrankung und medikamentös-onkologischer Behandlungsprävalenz BARMER-Versicherter im stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015

Altersgruppen	Männer		Frauen		insgesamt	
	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie
0-19	914	20,6	850	13,8	1.764	17,3
20-29	1.397	10,2	1.843	5,3	3.240	7,4

Altersgruppen	Männer		Frauen		insgesamt	
	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie
30-39	2.676	7,0	5.030	3,7	7.706	4,8
40-49	5.499	6,1	16.688	3,6	22.187	4,2
50-59	16.456	7,3	44.143	3,8	60.599	4,7
60-69	37.614	5,8	64.085	4,0	101.699	4,6
70-79	73.305	3,5	90.395	3,1	163.700	3,3
80 +	48.511	1,6	53.196	1,4	101.707	1,5
insgesamt	186.372	4,0	276.230	3,2	462.602	3,5

Anmerkung: Grundgesamtheit im Jahr 2015 durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene: insgesamt N = 8.330.365, Männer N = 3.482.022, Frauen N = 4.848.343; Chemotherapie: Abrechnung eines OPS-Kodes zu Chemotherapie (8-542, 8-543, 8-544, 8-547) oder zur Applikation eines Onkologikums aus dem OPS-Kapitel 6

Es zeigt sich, dass bei steigender administrativer Prävalenz von Tumorerkrankungen ab dem 60. Lebensjahr der Anteil von stationär mit medikamentöser Tumortherapie behandelten Patienten zurückgeht. Die Ursachen für diesen Trend können durch die Analyse nicht weiter geklärt werden. Ob dies auf ab dem 60. Lebensjahr weniger intensive und häufiger ambulant durchführbare Therapie oder auf einen höheren Anteil nicht behandelter Patienten zurückgeht, kann nicht geklärt werden. In höheren Altersgruppen könnte auch die bewusste Entscheidung von Patienten gegen eine Therapie oder die Nichttherapierbarkeit aufgrund eines eingeschränkten Gesundheitszustands eine Rolle spielen. Die folgende Tabelle kombiniert die Daten zu ambulant und die zu stationär erfolgter onkologischer Arzneimitteltherapie und ermittelt damit die Gesamtprävalenz der medikamentösen Tumortherapie.

Fast jeder 4. Patient mit dokumentierter onkologischer Erkrankung erhält 2015 ambulante und/oder stationäre medikamentöse Tumortherapie.

Tabelle 2.13: Häufigkeit von diagnostizierter Tumorerkrankung und medikamentös-onkologischer Behandlungsprävalenz BARMER-Versicherter im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015

Altersgruppen	Männer		Frauen		insgesamt	
	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie
0-19	914	25,8	850	20,2	1.764	23,1
20-29	1.397	16,5	1.843	12,2	3.240	14,0
30-39	2.676	13,9	5.030	20,5	7.706	18,2

Altersgruppen	Männer		Frauen		insgesamt	
	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie	mit Tumor (Anzahl)	Anteil mit Therapie
40-49	5.499	15,2	16.688	31,5	22.187	27,4
50-59	16.456	18,9	44.143	34,0	60.599	29,9
60-69	37.614	19,6	64.085	30,0	101.699	26,1
70-79	73.305	20,3	90.395	24,5	163.700	22,6
80 +	48.511	23,6	53.196	16,5	101.707	19,1
insgesamt	186.372	20,7	276.230	26,0	462.602	23,8

Anmerkung: Grundgesamtheit im Jahr 2015 durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene: insgesamt N = 8.330.365, Männer N = 3.482.022, Frauen N = 4.848.343

Administrative Prävalenz medikamentöser Tumortherapie nach KV-Regionen

Nachfolgend wird nach KV-Regionen untersucht, welcher Anteil der Patienten mit dokumentierter Tumordiagnose eine medikamentöse onkologische Therapie erhalten hat. Da sich die Analyse auf das Beobachtungsjahr 2015 beschränkt, werden Patienten, die zuvor oder ab 2016 Onkologika erhalten haben, nicht berücksichtigt. Auch werden andere Therapiemodalitäten, also Operation oder Bestrahlung, nicht berücksichtigt, ebenso wird medikamentöse Behandlung nicht onkologischer Erkrankungen und symptomatische Therapie bei onkologischer Erkrankung nicht erfasst. Auch in dieser Auswertung werden nur Patienten betrachtet, die keine weitere außer der hier benannten Krebsdiagnose aufwiesen.

Tabelle 2.14: Ambulante medikamentöse Tumortherapie bei in Krankenkassendaten dokumentierter Tumordiagnose nach KV-Regionen

administrative Prävalenz von medikamentöser Therapie bei dokumentierter Tumordiagnose	Anteil mit Therapie Mammakarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie Prostatakarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie Darmkarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie malignes Melanom (Prozent)	Anteil mit Therapie Bronchialkarzinom (Prozent)
Durchschnitt aller KV-Regionen	36,4	20,2	3,6	0,4	6,5
Baden-Württemberg	36,4	16,9	3,0	0,3	4,7
Bayern	36,6	17,4	3,2	0,6	4,5

administrative Prävalenz von medikamentöser Therapie bei dokumentierter Tumordiagnose	Anteil mit Therapie Mammakarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie Prostatakarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie Darmkarzinom (Prozent)	Anteil mit Therapie malignes Melanom (Prozent)	Anteil mit Therapie Bronchialkarzinom (Prozent)
Berlin	35,6	18,8	4,3	0,7	5,9
Brandenburg	36,7	18,7	3,9	0,3	5,0
Bremen	40,6	18,6	1,1	1,6	6,8
Hamburg	32,3	19,4	6,1	0,0	13,2
Hessen	36,9	18,2	3,8	0,2	6,6
Mecklenburg-Vorp.	33,9	21,9	3,6	0,2	3,0
Niedersachsen	36,3	17,6	3,1	0,2	5,1
Nordrhein	37,5	20,5	3,9	0,5	7,6
Rheinland-Pfalz	37,5	20,7	3,8	0,8	7,6
Saarland	37,3	28,3	3,8	0,0	10,1
Sachsen	39,2	24,0	2,9	0,0	5,8
Sachsen-Anhalt	36,2	21,1	3,0	0,2	3,5
Schleswig-Holstein	33,7	20,9	5,2	0,9	9,6
Thüringen	36,0	19,7	3,2	0,1	1,9
Westfalen-Lippe	37,2	21,0	3,4	0,1	5,4

Anmerkung: Die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2015 standardisiert (nur BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672). Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen keine andere Krebserkrankung diagnostiziert war.

Die Ergebnisse zeigen die Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorerkrankungen, verdeutlichen aber keine relevanten regionalen Unterschiede: So ist nicht unerwartet mit fast 37 Prozent die höchste Behandlungsprävalenz beim Mammakarzinom zu finden, da die endokrine Therapie mit beispielsweise Tamoxifen mitgezählt wird. Dies gilt auch für das Prostatakarzinom, bei dem 20 Prozent der Patienten eine medikamentöse onkologische Therapie erhalten. Bei Kolon- und Bronchialkarzinom sind die Anteile medikamentös behandelter Patienten geringer, da hier im Untersuchungszeitraum keine langfristigen Therapien beziehungsweise Rezidivprophylaxen erfolgen. Am niedrigsten sind die Behandlungsprävalenzen beim malignen Melanom, da hier in frühen Erkrankungsstadien eine Heilung durch Tumorentfernung erreicht wird und die medikamentöse Therapie nur bei fortgeschrittenem und metastasiertem

malignem Melanom erfolgt. Weniger als ein Prozent der Patienten mit malignem Melanom erhalten daher eine medikamentöse Tumortherapie.

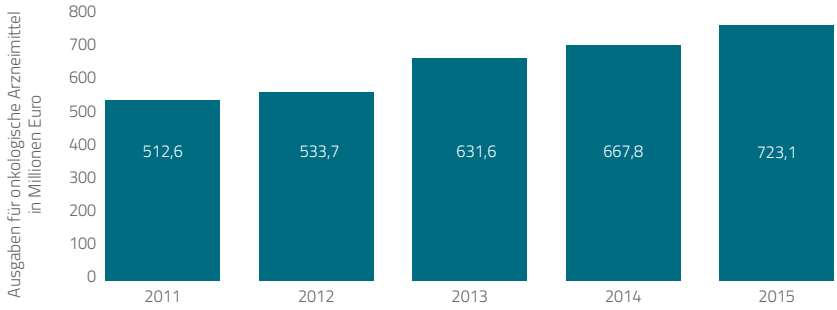
2.4 Kosten medikamentöser Tumortherapie

2.4.1 Ausgaben für onkologische Arzneimittel im ambulanten Sektor

Die kontinuierlich steigenden Ausgaben für Arzneimittel sind bereits im Allgemeinen Teil dieses Reports dargestellt worden. In diesem Kapitel liegt der thematische Schwerpunkt auf onkologischen Arzneimitteln, die zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Außer Acht bleiben dabei Arzneimittel, die Tumorpatienten zur symptomatischen oder supportiven Therapie erhalten oder die der Behandlung anderer, gleichzeitig bestehender Erkrankungen dienen. Details zu den eingeschlossenen Arzneimitteln finden sich in der Methodendarstellung im Anhang.

Nachfolgend wird in der Grafik zunächst die Entwicklung der Gesamtausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter von 2011 bis 2015 dargestellt.

Abbildung 2.2 Entwicklung der Gesamtausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter 2011 bis 2015



Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag im Jahr 2015 BARMER-Versicherte
N = 9.046.258

Die Darstellung zeigt den kontinuierlichen Anstieg der Ausgaben für onkologische Arzneimittel zur Behandlung BARMER-Versicherter. Im Jahr 2015 wurde der höchste jemals für die onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter aufgewandte Betrag von 723,1 Millionen Euro verzeichnet.

2015 für ambulante onkologische Arzneimitteltherapie 723 Mio. € aufgewendet – Mehrausgaben von 55,3 Mio. € gegenüber 2014

Der Trend einer im Vergleich zu den Ausgaben für andere Arzneimittel überproportionalen Steigerung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel ist damit ungebrochen.

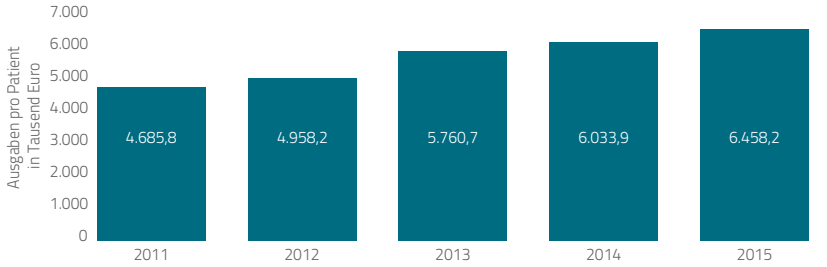
Während die Ausgaben für ambulant eingesetzte onkologische Arzneimittel 2011 einen Anteil von 11,9 Prozent an den Ausgaben für alle Arzneimittel betrugen, lag der Anteil im Jahr 2015 bereits bei 14,1 Prozent. Dies entspricht einer relativen Steigerung von 18,4 Prozent und einer absoluten Steigerung von 2,2 Prozent an den Arzneimittelausgaben im Zeitraum von 2011 bis 2015.

Ausgaben für ambulante onkologische Therapie von 2011–2015 um 41 % zugenommen

Grundsätzlich können Ausgabensteigerungen durch eine größere Zahl behandelter Patienten oder durch höhere Behandlungskosten des einzelnen Patienten erklärt werden. Es wurde daher untersucht, wie hoch die Behandlungskosten pro Patient im Zeitraum von 2011 bis 2015 gewesen sind. Die folgende Grafik stellt die Entwicklung der Ausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter pro behandeltem Versicherten 2011 bis 2015 dar.

Ausgaben für onkologische Arzneimittel steigen deutlich schneller als Ausgaben für andere Arzneimittel.

Abbildung 2.3: Entwicklung der Ausgaben pro Patient für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter in den Jahren 2011 bis 2015



Ausgaben für ambulant eingesetzte onkologische Arzneimittel je behandeltem Patienten 2011–2015 um 38 % gestiegen

Auch bei Betrachtung der Kosten pro Patient findet sich eine deutliche Steigerung der Kosten. Während die durchschnittlichen jährlichen Ausgaben für onkologische Arzneimittel je Patient mit maligner Erkrankung unter Therapie im Jahr 2011 bei 4.686 Euro lagen, betrugen sie 2015 schon 6.458 Euro. Hieraus lassen sich prozentuale Steigerungsraten errechnen, die höher sind als die prozentuale Steigerung der Ausgaben für Arzneimittel insgesamt.

~ 90 % Ausgabensteigerung für onkologische Arzneitherapie 2011–2015 durch höhere Preise eingesetzter Arzneimittel begründet

Setzt man nun die Kostensteigerung insgesamt (41 Prozent) in Relation zu der Steigerung der Behandlungskosten des einzelnen Patienten (38 Prozent), stellt man fest, dass nur etwa acht Prozent der Kostensteigerung durch eine größere Anzahl behandelter Patienten erklärt werden kann.

Die folgende Tabelle fasst die Kennzahlen zur onkologischen Arzneimitteltherapie und ihrer Kosten bei BARMER-Versicherten 2011 bis 2015 noch einmal zusammen.

Tabelle 2.15: Entwicklung der Ausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter in den Jahren 2011 bis 2015

Parameter	2011	2012	2013	2014	2015	2011 bis 2015*
Patienten mit Onkologikum	109.384	107.641	109.631	110.676	111.965	2,4
Prävalenz (Prozent)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	2,5
Durchschnittsalter	67,5	67,7	67,8	68,0	68,2	1,1
Anteil Frauen	66,9	66,5	66,6	66,8	66,7	- 0,2
DDD gesamt in Millionen	29,3	28,6	29,4	30,0	30,4	3,8
DDD pro Empfänger	268,2	265,6	268,3	270,8	271,9	1,4
Kosten gesamt in Millionen Euro	512,6	533,7	631,6	667,8	723,1	41,1
Kosten pro Empfänger in Euro	4.685,8	4.958,2	5.760,7	6.033,9	6.458,2	37,8
Kosten an allen Arzneimitteln inkl. Rezepturen (Prozent)	11,9	12,4	13,5	13,6	14,1	18,4

* Veränderungsrate in Prozent

Kosten je DDD 2011–2015 36 % zugenommen

Die Analyse zeigt, dass die Zahl behandelter Patienten von 2011 bis 2015 um rund zwei Prozent zugenommen hat, während in der gleichen Zeit die Kosten um 41 Prozent gestiegen sind. Die Zahl der verabreichten Tagesdosen (DDD) hat wie die Zahl behandelter Patienten etwas zugenommen. Die Kosten pro verabreichter Tagesdosis haben damit jedoch deutlich zugenommen.

Ob die größere Anzahl behandelter Patienten im ambulanten Sektor durch Verlagerung von Therapien aus dem stationären Sektor oder durch eine tatsächliche Zunahme behandelter Patienten insgesamt begründet ist, wird nachfolgend untersucht. Auf die methodischen Limitationen bei der Untersuchung von stationär erfolgender onkologischer Arzneimitteltherapie ist zuvor bereits eingegangen worden.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl und die Charakteristika der stationär medikamentös onkologisch behandelten Patienten von 2011 bis 2015. Hier ist die Anzahl der Patienten praktisch konstant geblieben (+ 0,7 Prozent). Dies schließt zwar eine Verlagerung teurer onkologischer Therapie vom stationären in den ambulanten Sektor nicht aus, legt aber nahe, dass die Kostensteigerung im ambulanten Bereich nicht entscheidend darauf zurückzuführen ist.

Tabelle 2.16: Stationär behandelte Versicherte der BARMER in den Jahren 2011 bis 2015 mit Tumordiagnose und medikamentöser Tumortherapie

Parameter	2011	2012	2013	2014	2015	2011 bis 2015*
Patienten mit Onkologikum	16.519	16.136	16.476	16.708	16.635	0,7
Prävalenz (Prozent)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0
Durchschnittsalter	63,2	63,6	63,6	64,0	64,3	1,7
Anteil Frauen	55,8	55,7	54,6	54,6	53,7	- 3,7

* Veränderungsrate in Prozent

2.4.2 Anteil einzelner Onkologika an den Ausgaben

Die mit den verschiedenen Onkologika (nach Wirkstoffgruppe) behandelten Patienten, die Kosten pro Patient und die Gesamtkosten sowie die Veränderungsraten von 2011 zu 2015 sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

45 Prozent aller mit Onkologika behandelten Patienten erhielten antineoplastische Mittel, wodurch 86 Prozent der Gesamtausgaben verursacht wurden. Unter den antineoplastischen Mitteln stellen die monoklonalen Antikörper und Proteinkinaseinhibitoren mit einem Anteil von zusammen 60 Prozent an den Gesamtkosten den größten Kostenblock dar. Hier zeigen sich auch hohe Steigerungsraten gegenüber 2011, da eine Reihe neuer Wirkstoffe auf den Markt gekommen ist.

Bei der endokrinen Therapie werden zu fast gleichen Anteilen Tamoxifen und Aromatase-Inhibitoren eingesetzt, wobei Letztere gut vierfach höhere Kosten pro Patient aufweisen.

Tabelle 2.17: Verordnungshäufigkeit und Kosten ausgewählter Onkologika-Gruppen im ambulanten Sektor im Jahr 2015 im Vergleich zu 2011

ATC-Kode	ATC-Gruppe	behandelte Patienten		Kosten		Veränderung im Vergleich 2011 bis 2015 (Prozent)		
		Anzahl	pro 100.000	pro Patient (Euro)	insgesamt (Euro)	Anzahl behandelter Patienten (Prozent)	Kosten pro Patient	Kosten insgesamt
L01	antineoplastische Mittel	50.057	553	12.398	620.592.234	0,7	42,3	43,3
L01A	- Alkylantien	8.459	94	1.802	15.240.002	- 9,7	- 10,7	- 19,4
L01B	- Antimetabolite	14.108	156	2.544	35.886.679	- 15,2	29,9	10,2
L01C	- pflanzliche Alkaloide/ andere natürliche Mittel	15.227	168	3.877	59.040.056	- 14,3	30,6	11,9
L01CA	-- Vinca Alkaloide	2.602	29	1.127	2.933.313	- 6,1	- 9,1	- 14,7
L01CD	-- Taxane	9.490	105	5.393	51.175.147	18,6	2,8	21,9
L01CH01	-- Mistelkraut	2.646	29	613	1.622.053	- 58,1	14	- 52,3
L01CP01	-- Mistelkraut	397	4	563	223.597	- 62,0	12,6	- 57,2
L01D	- zytotoxische Antibiotika/ verwandte Substanzen	8.120	90	2.042	16.577.483	- 6,8	0,3	- 6,6
L01DB	-- Anthrazykline	5.700	63	2.285	13.022.027	- 11,7	- 2,2	- 13,7
L01DC	-- andere zytotoxische Antibiotika	2.576	28	1.374	3.540.040	5,1	26,7	33,2
L01X	- andere antineoplastische Mittel	32.274	357	15.302	493.848.015	21,7	30,4	58,8
L01XA	-- Platinverbindungen	9.402	104	1.580	14.856.937	12,8	- 12,6	- 1,4
L01XC	-- monoklonale Antikörper	12.834	142	20.896	268.184.286	30,9	19,4	56,3

ATC-Kode	ATC-Gruppe	behandelte Patienten		Kosten		Veränderung im Vergleich 2011 bis 2015 (Prozent)		
		Anzahl	pro 100.000	pro Patient (Euro)	insgesamt (Euro)	Anzahl behandelter Patienten (Prozent)	Kosten pro Patient	Kosten insgesamt
L01XE	-- Proteinkinase-Inhibitoren	6.101	67	27.042	164.985.401	47,2	18,8	74,9
L01XX	-- andere antineoplastische Mittel	9.232	102	4.944	45.642.431	16,8	30,8	52,7
L02	endokrine Therapie	68.666	759	1.493	102.504.647	1,5	26,9	28,8
L02AB	- Gestagene	251	3	1.268	318.148	- 19,8	15,6	- 7,3
L02AE	- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	17.454	193	1.443	25.177.753	- 4,0	- 1,6	- 5,5
L02BA	- Antiöstrogene	24.859	275	482	11.987.275	22,4	5,6	29,3
L02BA01	-- Tamoxifen	23.374	258	61	1.426.212	23,1	6,7	31,4
L02BB	- Antiandrogene	8.143	90	3.142	25.588.394	6,0	364,8	392,7
L02BG	- Aromataseinhibitoren	26.967	298	255	6.871.461	- 8,5	- 78,3	- 80,1
L02BX	- andere Hormonantagonisten	1.629	18	19.989	32.561.617	134,1	290,1	813
	insgesamt	111.965	1.238	6.091	723.096.880	2,4	39,5	41,1

Anmerkung: Je ATC-Kodegruppe ist die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Verordnung angegeben. Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

Die TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel

Nachfolgend werden die onkologischen Arzneimittel nach Umsatz im Jahr 2015 dargestellt. 15 Wirkstoffe verursachten dabei jeweils über zehn Millionen Euro Kosten für die Behandlung BARMER-Versicherter im Jahr 2015, bei sechs Wirkstoffen lagen die Jahreskosten bei über 30 Millionen Euro.

Spitzenreiter ist Bevacizumab. Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter VEGF-Antikörper, der über die Hemmung der Neubildung von Gefäßen das Tumorwachstum hemmen kann. 2005 zuerst zugelassen für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit einer Irinotecan enthaltenden Chemotherapie folgten Zulassungen für weitere fortgeschrittene solide Tumoren (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom). Folgestudien konnten die initial positiven Ergebnisse für Bevacizumab nicht bestätigen (Roviello et al. 2017). Dies betrifft das Kolonkarzinom (Saltz et al. 2008), aber auch das Mammakarzinom (Wagner et al. 2012). 2008 wurde daher in den USA die Zulassung für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms widerrufen.

Auf Rang 2 liegt Trastuzumab (Herceptin®), der am häufigsten verordnete monoklonale Antikörper (Lambertini et al. 2017). Seit 2000 ist Trastuzumab für die Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms zugelassen, seit 2009 auch bei metastasiertem HER2-positivem Magenkarzinom (Sanford 2013).

Tabelle 2.18: TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 im Vergleich zu 2011

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten 2015 (Euro)		Anzahl behandelter Patienten	Veränderung der Kosten im Vergleich von 2011 zu 2015 (Prozent)	
			insgesamt	pro Empfänger		insgesamt	pro Empfänger
1	L01XC07	Bevacizumab	83.924.981	22.874	3.669	91,6	31,2
2	L01XC03	Trastuzumab	74.215.301	22.948	3.234	5,5	2,5
3	L01XC02	Rituximab	48.763.985	11.487	4.245	25,9	-1,4
4	L01XE01	Imatinib	37.158.858	33.118	1.122	- 2,1	1,2
5	L01CD01	Paclitaxel	35.911.807	5.275	6.808	103,6	3,5
6	L02BX03	Abirateron	31.937.972	26.008	1.228	1.034,80	109,8
7	L01XX32	Bortezomib	18.283.857	16.123	1.134	37,4	12,8

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten 2015 (Euro)		Anzahl behandelter Patienten	Veränderung der Kosten im Vergleich von 2011 zu 2015 (Prozent)	
			insgesamt	pro Empfänger		insgesamt	pro Empfänger
8	L02AE02	Leuprorelin	17.445.266	1.378	12.660	- 1,9	- 1,5
9	L01BA04	Pemetrexed	17.210.399	19.580	879	47,4	26,1
10	L01XE08	Nilotinib	15.526.618	39.710	391	107,6	24,7
11	L01XE10	Everolimus	14.059.482	20.798	676	215	-1,2
12	L01CD02	Docetaxel	12.626.968	4.605	2.742	- 44,5	- 6,0
13	L01XE04	Sunitinib	12.584.938	24.202	520	- 6,3	- 1,1
14	L01XC06	Cetuximab	11.780.389	15.603	755	- 8,0	2,4
15	L02BA03	Fulvestrant	10.561.062	6.467	1.633	29,1	11,4
16	L01XA03	Oxaliplatin	9.917.489	3.111	3.188	- 7,7	- 11,3
17	L01AX03	Temozolomid	9.524.491	10.524	905	- 23,5	- 24,3
18	L01XX19	Irinotecan	8.304.648	3.930	2.113	8,3	- 5,8
19	L01XE06	Dasatinib	7.831.237	39.552	198	134,5	27,9
20	L01DB01	Doxorubicin	7.735.664	3.223	2.400	- 11,5	- 4,7

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte,
2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung

Nachfolgend werden die Arzneimittel mit der höchsten absoluten Kostensteigerung im ambulanten Sektor dargestellt: 40 Millionen Euro Mehrausgaben und damit die höchste Kostensteigerung von 2011 bis 2015 findet sich für Bevacizumab. 30 Millionen Euro Mehrausgaben sind für Abirateron entstanden, 20 Millionen Euro Mehrausgaben sind es für Paclitaxel, zehn Millionen Euro wurden für Rituximab mehr ausgegeben.

Tabelle 2.19: TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung im ambulanten Sektor

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Euro		Veränderung 2011 bis 2015	
			2011	2015	Euro	Prozent
Kosten						
1	L01XC07	Bevacizumab	43.794.116	83.924.981	40.130.865	91,6
2	L02BX03	Abirateron	2.814.309	31.937.972	29.123.663	1.034,8
3	L01CD01	Paclitaxel	17.638.071	35.911.807	18.273.736	103,6
4	L01XC02	Rituximab	38.719.425	48.763.985	10.044.560	25,9
5	L01XE10	Everolimus	4.462.702	14.059.482	9.596.780	215
6	L01XE08	Nilotinib	7.480.771	15.526.618	8.045.848	107,6
7	L01XC11	Ipilimumab	675.040	6.572.233	5.897.194	873,6
8	L01BA04	Pemetrexed	11.676.898	17.210.399	5.533.501	47,4
9	L01XE11	Pazopanib	2.183.345	7.522.735	5.339.390	244,6
10	L01XX32	Bortezomib	13.302.907	18.283.857	4.980.950	37,4
11	L01XE06	Dasatinib	3.338.911	7.831.237	4.492.327	134,5
12	L01XC03	Trastuzumab	70.372.133	74.215.301	3.843.168	5,5
13	L01XC08	Panitumumab	3.995.016	7.534.814	3.539.798	88,6
14	L01XX41	Eribulin	526.081	2.911.242	2.385.162	453,4
15	L02BA03	Fulvestrant	8.179.959	10.561.062	2.381.103	29,1
16	L01BC07	Azacitidin	4.622.863	5.735.730	1.112.867	24,1
17	L01CD04	Cabazitaxel	1.608.926	2.636.373	1.027.447	63,9
18	L01DC03	Mitomycin	2.492.910	3.393.777	900.867	36,1
19	L01XA02	Carboplatin	3.652.884	4.336.539	683.654	18,7
20	L01XX19	Irinotecan	7.671.387	8.304.648	633.261	8,3
Kosten je Empfänger						
1	L01XC07	Bevacizumab	17.441	22.874	5.433	31,2
2	L02BX03	Abirateron	12.398	26.008	13.610	109,8
3	L01CD01	Paclitaxel	5.098	5.275	177	3,5
4	L01XC02	Rituximab	11.655	11.487	- 168	- 1,4
5	L01XE10	Everolimus	21.050	20.798	- 252	- 1,2
6	L01XE08	Nilotinib	31.833	39.710	7.877	24,7

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Euro		Veränderung 2011 bis 2015	
			2011	2015	Euro	Prozent
7	L01XC11	Ipilimumab	37.502	53.871	16.369	43,6
8	L01BA04	Pemetrexed	15.528	19.580	4.052	26,1
9	L01XE11	Pazopanib	15.821	21.072	5.251	33,2
10	L01XX32	Bortezomib	14.289	16.123	1.834	12,8
11	L01XE06	Dasatinib	30.916	39.552	8.636	27,9
12	L01XC03	Trastuzumab	22.390	22.948	558	2,5
13	L01XC08	Panitumumab	15.425	17.321	1.897	12,3
14	L01XX41	Eribulin	5.597	8.224	2.627	46,9
15	L02BA03	Fulvestrant	5.806	6.467	662	11,4
16	L01BC07	Azacitidin	14.181	15.094	913	6,4
17	L01CD04	Cabazitaxel	14.113	17.231	3.118	22,1
18	L01DC03	Mitomycin	1.174	1.487	312	26,6
19	L01XA02	Carboplatin	1.041	953	- 88	- 8,5
20	L01XX19	Irinotecan	4.171	3.930	- 241	- 5,8

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

Analyse der Anzahl behandelter Patienten bei Onkologika mit höchster Kostensteigerung 2015 im Vergleich zu 2011

Eine andere Perspektive auf die Arzneimittel mit den höchsten Kostensteigerungen ist die Analyse der Anzahl behandelter Patienten 2015 im Vergleich zum Jahr 2011. Dies macht die Dynamik der onkologischen Arzneimitteltherapie deutlich (Ludwig und Schott 2013; Winstone et al. 2015). Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der in der Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt wird (Specenier 2016; Giannopoulou et al. 2015). 2015 wurden fast sechsmal so viele Patienten mit Ipilimumab behandelt wie im Jahr 2011. Dieser Trend wird sich fortsetzen, da Ipilimumab im Mai 2016 eine europäische Zulassung für die kombinierte Therapie mit Nivolumab erhalten hat: Dies ist die erste zugelassene Kombinationstherapie von zwei immunonkologischen Wirkstoffen in der Europäischen Union. Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten)

Melanoms wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression längeres progressionsfreies Überleben gezeigt (11,5 gegenüber 6,5 Monate; 95-Prozent-Konfidenzintervall: 8,9 bis 16,7) (D'Angelo et al. 2017; Wolchok et al. 2013).

Für zwei weitere Substanzen, Everolimus und Eribulin, hat sich die Zahl der behandelten Patienten ebenfalls mehr als verdoppelt.

Everolimus (Afinitor®) ist ein mTOR-Inhibitor und seit 2009 für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Hier wird es eingesetzt, wenn eine Anti-VEGF-Therapie versagt hat (Chapman und Perry 2004).

Eribulin (Halaven®) ist ein zu den Vincaalkaloiden gehörender Mitosehemmstoff, der seit 2011 für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, wenn nach zwei Chemotherapien eine Progression aufgetreten ist. Hier kann Eribulin das Überleben um zweieinhalb Monate verlängern (gezeigt in einer offenen Studie bei frei wählbarer Vergleichstherapie), sodass der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientinnen sieht (Lin und Burstein 2011; Cortes et al. 2011; Voutsadakis 2017).

Tabelle 2.20: TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung im ambulanten Sektor (Anzahl behandelter Patienten)

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl behandelter Patienten		Veränderung 2011 bis 2015		
					Anzahl behandelter Patienten		Kosten
			2011	2015	Anzahl	Prozent	Euro
1	L01XC07	Bevacizumab	2.519	3.669	1.158	46,1	40.130.865
2	L02BX03	Abirateron	227	1.228	1.001	441	29.123.663
3	L01CD01	Paclitaxel	3.460	6.808	3.348	96,8	18.273.736
4	L01XC02	Rituximab	3.322	4.245	923	27,8	10.044.560
5	L01XE10	Everolimus	212	676	464	218,9	9.596.780

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl behandelter Patienten		Veränderung 2011 bis 2015		
					Anzahl behandelter Patienten		Kosten
			2011	2015	Anzahl	Prozent	Euro
6	L01XE08	Nilotinib	235	391	156	66,4	8.045.848
7	L01XC11	Ipilimumab	18	122	104	577,8	5.897.194
8	L01BA04	Pemetrexed	752	879	127	16,9	5.533.501
9	L01XE11	Pazopanib	138	357	219	158,7	5.339.390
10	L01XX32	Bortezomib	931	1.134	203	21,8	4.980.950
11	L01XE06	Dasatinib	108	198	90	83,3	4.492.327
12	L01XC03	Trastuzumab	3.143	3.234	91	2,9	3.843.168
13	L01XC08	Panitumumab	259	435	176	68	3.539.798
14	L01XX41	Eribulin	94	354	260	276,6	2.385.162
15	L02BA03	Fulvestrant	1.409	1.633	224	15,9	2.381.103
16	L01BC07	Azacitidin	326	380	54	16,6	1.112.867
17	L01CD04	Cabazitaxel	114	153	39	34,2	1.027.447
18	L01DC03	Mitomycin	2.123	2.283	160	7,5	900.867
19	L01XA02	Carboplatin	3.508	4.549	1.041	29,7	683.654
20	L01XX19	Irinotecan	1.839	2.113	274	14,9	633.261

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

Kosten onkologischer Arzneimittel pro Empfänger

Die Veränderung der Therapiekosten onkologischer Erkrankungen lassen sich besonders deutlich bei Betrachtung der Behandlungskosten pro behandeltem Patient erkennen. Nachfolgend werden dazu die 20 Onkologika mit den höchsten Therapiekosten (innerhalb des Betrachtungsjahres 2015) pro Patient dargestellt.

Auf Position 1 und 2 liegen mit Behandlungskosten von 40.000 Euro pro Jahr und Patient die Tyrosinkinase-Inhibitoren Nilotinib und Dasatinib, die (seit 2007 beziehungsweise

2006) für die Erstlinientherapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) zugelassen sind und höhere molekulare Remissionsraten als das seit 2001 für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven CML zugelassene Imatinib (auf Rang 3) erreichen (Breccia 2010; Goulden et al. 2012; Kantarjian et al. 2006). Imatinib ist ein Meilenstein in der Therapie der CML, da über 90 Prozent der Patienten darunter über acht Jahre Therapie ein progressionsfreies Überleben zeigen.

Imatinib ist weiterhin als Therapie der Wahl bei CML anzusehen, da es im Gegensatz zu Nilotinib und Dasatinib nicht deren schwere vaskuläre und pulmonale Nebenwirkungen aufweist. Nilotinib und Dasatinib sollen nur eingesetzt werden, wenn besonders hohe Risiken der Erkrankungsprogression oder Unverträglichkeit von Imatinib bestehen (Quintas-Cardama et al. 2009).

Auf Rang 4 der pro Patient teuersten onkologischen Arzneimittel liegt Abirateron (Zytiga®), ein Androgensynthesehemmer, der seit 2011 zur Behandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung steht (Zhou et al. 2014). Zugelassen wurde Abirateron zunächst (in Kombination mit Prednison) bei Erkrankungsprogression nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie, wobei ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch den G-BA attestiert wurde. Seit Januar 2013 wird Abirateron deutlich früher, nämlich bei Patienten mit kastrationsresistentem asymptomatischem metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt, für die eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist (Ramaekers et al. 2017).

Auch auf Rang 5 findet sich ein neues, seit 2006 verfügbares Arzneimittel, Sunitinib. Hierbei handelt es sich um einen multimodalen Proteinkinase-Inhibitor, der wegen der Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit (elf gegenüber fünf Monate) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon-alfa) heute die Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom darstellt (Bracarda et al. 2017). Auch bei gastrointestinalen Stromatumoren wird Sunitinib in der Zweitlinientherapie eingesetzt.

Tabelle 2.21: TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel nach Kosten pro Empfänger

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger (Euro)
1	L01XE08	Nilotinib	39.710
2	L01XE06	Dasatinib	39.552
3	L01XE01	Imatinib	33.118
4	L02BX03	Abirateron	26.008
5	L01XE04	Sunitinib	24.202
6	L01XC03	Trastuzumab	22.948
7	L01XC07	Bevacizumab	22.874
8	L01XE10	Everolimus	20.798
9	L01BA04	Pemetrexed	19.580
10	L01XX32	Bortezomib	16.123
11	L01XC06	Cetuximab	15.603
12	L01XC02	Rituximab	11.487
13	L01AX03	Temozolomid	10.524
14	L02BA03	Fulvestrant	6.467
15	L01CD01	Paclitaxel	5.275
16	L01CD02	Docetaxel	4.605
17	L01XX19	Irinotecan	3.930
18	L01DB01	Doxorubicin	3.223
19	L01XA03	Oxaliplatin	3.111
20	L02AE02	Leuprorelin	1.378

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

2.4.3 Nutzung generisch verfügbarer Onkologika

Die Gleichwertigkeit von Generika und Originalarzneimitteln ist auch oder gerade in der Onkologie akzeptiert. Deutschland liegt – hinter England – an der Spitze der Generikaquoten in Europa. Dies gilt auch für die Onkologie. Insofern müssten Generika kaum diskutiert werden, wenn es nicht die mit allen verfügbaren Mitteln erfolgende Verteidigung der Marktanteile der Originalhersteller gäbe. Der Wirkstoff Fulvestrant ist hierfür ein gutes Beispiel:

Fulvestrant (Faslodex®, Astra Zeneca) ist zugelassen zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie oder bei Progression der Erkrankung unter einer Antiöstrogentherapie (Lee et al. 2017). Weltweit beläuft sich der geschätzte Umsatz von Faslodex® auf etwa 700 Millionen US-Dollar. Nach Ablauf des Wirkstoffpatents meldete Astra Zeneca ein sogenanntes Formulierungspatent beim Europäischen Patentamt an. Auf Basis dieses Patents ging Astra Zeneca gegen die inzwischen ein Fulvestrant-Generikum vertreibenden Firmen Hexal und Ratiopharm vor und erreichte eine einstweilige Verfügung gegen den Vertrieb von Fulvestrant als Generikum. Erst Mitte Januar 2017 hat das Bundespatentgericht das Patent für nichtig erklärt, sodass Fulvestrant aktuell wieder als Generikum verfügbar ist.

Die Tabelle 2.22 zeigt die Generika-Quoten für onkologische Arzneimittel nach ATC-Gruppen.

Tabelle 2.22: Daten zum Generikaeinsatz bei generikafähigen Onkologika nach ATC-Gruppe bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015

ATC-Kode	ATC-Gruppe	DDD gesamt (Anzahl)	Anteil DDD Generika			Kosten Generika (2015)	
			2011 (Prozent)	2015 (Prozent)	2011 bis 2015* (absolut Prozent)	insgesamt Euro	je DDD Euro
L01	antineoplastische Mittel	5.210.554	78,1	92,4	14,3	107.532.564	22,34
L01A	- Alkylantien	302.948	15,0	41,4	26,4	7.976.074	63,65
L01B	- Antimetabolite	2.159.351	88,4	98,5	10,1	8.891.584	4,18
L01C	- pflanzliche Alkaloide/ andere natürliche Mittel	902.016	68,6	95,3	26,7	48.877.482	56,85
L01CA	-- Vinca Alkaloide	85.195	74,5	84,6	10,1	1.310.478	18,19
L01CD	-- Taxane	763.519	66,1	96,8	30,7	46.991.930	63,59

ATC-Kode	ATC-Gruppe	DDD gesamt (Anzahl)	Anteil DDD Generika			Kosten Generika (2015)	
			2011 (Prozent)	2015 (Prozent)	2011 bis 2015* (absolut Prozent)	insgesamt Euro	je DDD Euro
L01D	- zytotoxische Antibiotika/ verwandte Substanzen	519.458	99,1	99,8	0,8	16.362.717	31,55
L01DB	-- Anthrazykline	398.848	98,9	99,8	0,9	12.822.677	32,21
L01DC	-- andere zytotoxische Antibiotika	120.610	100,0	100,0	0,0	3.540.040	29,35
L01X	- andere antineoplastische Mittel	1.326.781	72,2	89,2	17,0	25.424.708	21,49
L01XA	-- Platinverbindungen	638.872	89,1	95,5	6,4	14.082.970	23,09
L01XX	-- andere antineoplastische Mittel	687.909	56,3	83,3	27,1	11.341.738	19,78
L02	endokrine Therapie	19.851.992	53,9	85,0	31,1	18.784.707	1,11
L02AB	- Gestagene	28.044	100,0	100,0	0,0	318.148	11,34
L02AE	- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	3.781.108	10,5	29,7	19,2	5.824.783	5,18
L02BA	- Antiöstrogene	6.983.980	95,7	95,6	0,0	1.438.965	0,22
L02BA01	-- Tamoxifen	6.685.630	99,9	99,9	0,0	1.424.824	0,21
L02BB	- Antiandrogene	1.413.797	98,3	99,7	1,3	4.350.431	3,09
L02BG	- Aromatase-inhibitoren	7.645.064	40,3	99,7	59,4	6.852.380	0,9
	insgesamt	25.062.546	58,9	86,5	27,6	126.317.271	5,83

Anmerkung: Es wurden nur Wirkstoffe eingeschlossen, die im Jahr 2015 als Generikum verfügbar waren. * Veränderungsrate in Prozent; Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme der Alkylantien und der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga schon sehr hohe Generikaquoten in Bezug auf alle verordneten Tagesdosen bestehen. Für alle antineoplastischen Mittel zusammenbetrachtet liegt der Anteil bei rund 93 Prozent, bei der endokrinen Therapie ist er mit 85 Prozent etwas geringer. In einigen Wirkstoffgruppen werden ausschließlich Generika verordnet. Die höchsten Veränderungen gegenüber 2011 zeigen sich erwartungsgemäß bei Substanzgruppen mit geringerer Generikaquote.

In Bezug auf die Kosten entfallen bei der antineoplastischen Therapie 91 Prozent auf Generika. Dieser Anteil liegt bei der endokrinen Therapie mit knapp 43 Prozent deutlich niedriger, bedingt durch Gonadotropin-Releasing Hormon-Analoga, die nur eine geringe Generikaquote aufweisen. Bei den Antiöstrogenen besteht zwar ein recht hoher Generikaanteil, doch entfallen hierauf nur zwölf Prozent der Kosten für diese Wirkstoffe. Zwar wird hier vorrangig Tamoxifen (als Generikum mit Tagestherapiekosten von rund 20 Cent) verordnet, doch weist der Wirkstoff Fulvestrant, der zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses zugelassen ist, hohe Tagestherapiekosten von 35,40 Euro auf.

Regionale Generikaquoten bei onkologischen Arzneimitteln

Die Häufigkeit der onkologischen Generikaverordnungen bei generikafähigen Wirkstoffen hinsichtlich regionaler Varianz zeigt, in welchem Umfang das Einsparpotenzial durch generisch verfügbare Onkologika realisiert wird. Die folgende Tabelle stellt die Unterschiede in der Generikaquote zwischen den KV-Regionen dar. Hierbei zeigt sich eine Spannweite, die zwischen 79 Prozent in Thüringen und 88 Prozent in Bayern liegt. In sieben KV-Bereichen liegt die Generika-Quote bei 85 Prozent oder darüber.

Thüringen einziger KV-Bereich mit Generikaquote < 80 % – 10 %-Punkte schlechter als höchste erreichte Generikaquote

Tabelle 2.23: Generikaquote bei generikafähigen Onkologika bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach KV-Regionen

Rang	KV-Region	DDD gesamt	Generikaquote (Prozent)
1	Bayern	2.806.137	88,2
2	Saarland	323.439	87,4
3	Westfalen-Lippe	2.926.055	86,6
4	Rheinland-Pfalz	1.265.160	86,4
5	Niedersachsen	2.146.423	86,0
6	Nordrhein	3.744.146	85,5
7	Hamburg	493.942	85,4
8	Sachsen-Anhalt	876.995	84,4
9	Berlin	1.177.859	84,3
10	Hessen	1.943.397	84,3
11	Baden-Württemberg	2.027.199	84,2
12	Schleswig-Holstein	1.166.764	84,2
13	Bremen	80.447	83,3
14	Brandenburg	1.175.062	82,1
15	Sachsen	1.354.950	81,8
16	Mecklenburg-Vorpommern	692.911	81,8
17	Thüringen	699.368	79,2
	alle KV-Regionen	24.900.254	84,5

Anmerkung: Die Generikaquote ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2015 standardisiert. Grundgesamtheit nur mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672

Um das ungenutzte Einsparpotenzial abzuschätzen, wurden die Tagesdosen und Kosten der als Original verordneten Onkologika ermittelt und den Kosten gegenübergestellt, die bei vollständiger Verordnung eines Generikums entstanden wären. Das ausgewiesene Einsparpotenzial gibt damit einen Anhalt für mögliche Einsparungen bei tatsächlicher Verfügbarkeit und Nutzung generischer Onkologika.

Hierbei sind allerdings Besonderheiten zu beachten, zum Beispiel, dass ein Wirkstoff in der untersuchten Zeitspanne generisch als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension und als Originalpräparat als subkutanes Implantat zur Verfügung stand (Leuprorelin). Insofern ist die berechnete Größe des Einsparpotenzials von jährlich acht Millionen Euro nur als Anhaltspunkt zu betrachten.

Tabelle 2.24: Einsparpotenzial bei generikafähigen Onkologika, die im Jahr 2015 nicht ausschließlich als Generika verordnet wurden (BARMER-Versicherte)

ATC-Kode	Wirkstoff	DDD-Anteil Original (Prozent)	DDD Original	Kosten je DDD (Euro)		Einsparung durch Generika (Euro)
				Original	Generikum	
L01AA09	Bendamustin	100,0*	68.335	53,60	5,90	3.257.383
L02AE02	Leuprorelin	81,0	2.656.369	5,50	4,50	2.655.990
L01CA04	Vinorelbin	20,8	13.110	64,10	21,90	553.489
L02BA03	Fulvestrant	99,9	297.933	35,40	33,90	435.886
L01BC06	Capecitabin	14,1	28.147	20,60	8,30	346.647
L01AX03	Temozolomid	16,8	21.312	85,10	72,80	262.333
L01XX05	Hydroxycarbamid	20,8	110.192	7,00	5,40	183.693
L01CD02	Docetaxel	11,7	24.561	63,00	59,90	74.496
L01CB01	Etoposid	8,4	4.502	26,10	11,80	64.596
L01BC05	Gemcitabin	1,0	2.284	54,00	27,60	60.315
L01XA03	Oxaliplatin	6,3	14.163	47,50	43,70	53.504
L01XX17	Topotecan	21,3	3.695	65,40	51,40	51.924
L01XA01	Cisplatin	14,9	14.802	6,90	6,00	13.524
L01BA01	Methotrexat	7,0	1.548	14,80	9,40	8.338
L01XX19	Irinotecan	0,3	390	81,20	63,90	6.750
L01DB03	Epirubicin	0,2	579	26,00	21,10	2.882
L01AA06	Ifosfamid	40,3	397	33,80	27,60	2.474
L02BG04	Letrozol	0,3	9.560	0,90	0,80	1.820
L01DB07	Mitoxantron	0,2	14	139,40	12,60	1.724
L01XX11	Estramustin	3,0	275	10,60	5,70	1.350
						8.039.118

Anmerkung: Wirkstoffe mit einem Einsparpotenzial von über 1.000 Euro
* 99,99 Prozent

Quantitativ entscheidend für das Einsparpotenzial wird die Verfügbarkeit von Biosimilars für biologische Arzneimittel nach deren Patentablauf und die Akzeptanz durch verordnende Ärzte sein. Trastuzumab-Biosimilars befinden sich in der Entwicklung (Baker 2017; Hanes et al. 2017; Rugo et al. 2017), der monoklonale Antikörper Rituximab ist seit wenigen Wochen biosimilar verfügbar (Truxima®) (Deeks 2017; Gulacsi et al. 2017).

Zu beachten sind hier aber nicht nur der Preisvorteil von 20 Prozent zugunsten des Biosimilars, sondern auch kostendeterminierende Details: So ist Truxima® nur in einer Darreichungsstärke von 500 mg erhältlich, während der Originator in 100-mg-Einzeldosen bezogen werden kann. Der deutlich größere Verwurf bei Truxima® dürfte die Kostenersparnis mehr als kompensieren.

2.4.4 Ausgaben für „neue" (nach 2005 zugelassene) Onkologika

Auch in den letzten Jahren befanden sich unter den neu zugelassenen Wirkstoffen zahlreiche Onkologika. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, lag der Anteil der onkologischen Wirkstoffe bei den Neuzulassungen zwischen sieben und 33 Prozent. Insbesondere in den Jahren 2012, 2013 und 2015 waren rund ein Drittel der Wirkstoffe Onkologika. Das Indikationsspektrum ist entsprechend breit mit einer Tendenz zu Wirkstoffen, die bei fortgeschrittenem Schweregrad (Metastasierung, Zweitlinientherapie) eingesetzt werden (hierzu der Beitrag von Ludwig in diesem Report). So entfielen beispielsweise im Jahr 2015 von den zwölf neuen Wirkstoffen vier auf die Gruppe der monoklonalen Antikörper, fünf auf Proteinkinase-Inhibitoren.

Tabelle 2.25: Neu zugelassene Wirkstoffe 2005 bis 2015

Jahr	Anzahl neu zugelassener Wirkstoffe*	Anzahl Onkologika*	Anteil Onkologika
2005	21	2	10
2006	27	4	15
2007	31	3	10
2008	29	2	7
2009	36	4	11
2010	23	4	17

Jahr	Anzahl neu zugelassener Wirkstoffe*	Anzahl Onkologika*	Anteil Onkologika
2011	24	4	17
2012	22	7	32
2013	27	9	33
2014	46	6	13
2015	37	12	32
2005 bis 2015	323	57	18

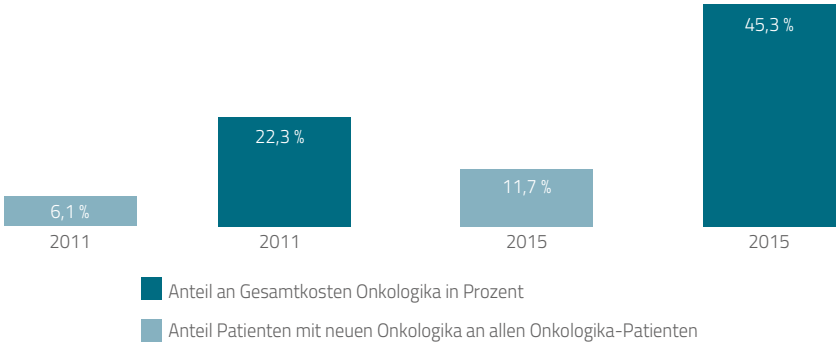
* Quelle: Angaben nach AVR 2006 bis 2015, Kapitel neue Arzneimittel

Die nachfolgenden Analysen zeigen Behandlungsprävalenz und Kosten der seit 2005 neu zugelassenen Onkologika für die Jahre 2011 und 2015 im Vergleich. Die Definition von neuen Onkologika ist nicht einheitlich. Im Folgenden werden hierunter Onkologika verstanden, die seit 2005 zugelassen worden sind. Eine andere Interpretation für „neu" könnte jedoch auch der Wirkmechanismus sein.

Die Zahl der Empfänger neuer Onkologika hat sich zwischen 2011 und 2015 mehr als verdoppelt. Im Jahr 2015 erhielten rund zwölf Prozent aller Patienten mit Onkologika eine Verordnung mit einem neuen Wirkstoff. Die Kosten für neue Onkologika haben sich verdreifacht. Betrug der Anteil der Kosten für neue Onkologika im Jahr 2011 an allen Kosten noch 22 Prozent, lag dieser Anteil 2015 bereits bei 45 Prozent. Im Vergleich zur Gesamtgruppe der Onkologika, die die neuen Wirkstoffe beinhalten, sind die Patientenzahlen und Kosten überproportional gestiegen.

45 % der Ausgaben für onkologische Arzneimittel durch Behandlung von 12 % der onkologischen Patienten mit neuen Onkologika verursacht

Abbildung 2.4: Behandlung mit seit 2005 neu zugelassenen Onkologika in den Jahren 2011 und 2015



Ausgaben für neu (seit 2005) zugelassene Onkologika 2011–2015 fast verdreifacht

Die ökonomische Relevanz der neuen Onkologika wird deutlich, wenn man die Gesamtausgaben von 723 Millionen Euro im Jahr 2015 für onkologische Arzneimittel zur Behandlung BARMER-Versicherter in Ausgaben für neue und übrige Onkologika unterteilt, wie nachfolgend dargestellt wird.

Tabelle 2.26: Ausgaben für nach dem Jahr 2005 zugelassene („neue") und übrige Onkologika für BARMER-Versicherte im Jahr 2015

Ausgaben für Onkologika	Kosten insgesamt			
	2011 (Euro)	2015 (Euro)	Veränderung (Euro)	Veränderung (Prozent)
neue Onkologika	114.156.694	327.882.016	213.725.322	187,2
übrige Onkologika	398.394.579	395.214.864	- 3.179.715	- 0,8
Onkologika insgesamt	512.551.273	723.096.880	210.545.607	41,1

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

Regionale Analysen zum Einsatz neuer Onkologika

Die Behandlungsrate prävalenter Tumorpatienten mit Onkologika zeigt bei der Betrachtung nach KV-Regionen eine Spanne von 19 Prozent (Bremen) bis 23 Prozent (Hamburg) auf. Eine entsprechende Spannweite zeigt auch der Anteil der Tumorpatienten mit neuen Onkologika von zwei Prozent (Bremen) bis drei Prozent (Hamburg). Den höchsten Anteil an neuen Onkologika bezogen auf die Onkologika-Empfänger unter den Tumorpatienten weist die KV Thüringen mit 15 Prozent auf, sie hat auch die höchsten Kosten je Empfänger für Onkologika gesamt. Die höchsten Kosten für neue Onkologika pro Empfänger zeigen sich bei der KV Bremen mit 28.397 Euro. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass sich Prävalenz und Art der Tumorerkrankungen zwischen den Regionen unterscheiden können.

Tabelle 2.27: Regionale Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit neuer Onkologika im Jahr 2015

KV-Region	Anteil Tumorpatienten			Kosten je Empfänger	
	mit Onkologika insgesamt (Prozent)	mit neuen Onkologika (Prozent)	mit neuen Onkologika als Anteil an allen Behandelten (Prozent)	Onkologika gesamt (Euro)	neue Onkologika (Euro)
Baden-Württemberg	21,3	2,6	12,1	6.671	25.353
Bayern	20,6	2,7	13,2	7.089	25.229
Berlin	21,3	2,8	13,3	7.143	24.990
Brandenburg	20,2	2,5	12,5	6.887	24.509
Bremen	19,4	2,1	10,9	5.935	28.397
Hamburg	22,8	3,2	14,0	7.354	23.179
Hessen	21,1	2,6	12,3	6.752	25.587
Mecklenburg-Vorp.	19,6	2,4	12,1	7.236	27.746
Niedersachsen	21,2	2,6	12,4	7.158	25.745
Nordrhein	22,7	2,9	13,0	7.027	24.971
Rheinland-Pfalz	21,4	2,6	12,3	7.047	26.122

KV-Region	Anteil Tumorpatienten			Kosten je Empfänger	
	mit Onkologika insgesamt (Prozent)	mit neuen Onkologika (Prozent)	mit neuen Onkologika als Anteil an allen Behandelten (Prozent)	Onkologika gesamt (Euro)	neue Onkologika (Euro)
Saarland	22,6	3,2	14,0	7.317	24.903
Sachsen	22,0	3,2	14,7	7.686	26.765
Sachsen-Anhalt	20,1	3,0	14,7	7.539	24.358
Schleswig-Holstein	22,2	2,7	12,1	6.773	24.483
Thüringen	20,3	3,0	15,0	8.300	27.724
Westfalen-Lippe	21,9	2,7	12,1	6.738	24.634
alle KV-Regionen	21,2	2,8	13,0	7.101	25.489

Anmerkung: Die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2015 standardisiert. Grundgesamtheit nur mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2015, N = 8.292.672

Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel

Seit dem 1. Januar 2011 werden mit Einführung des AMNOG neu zugelassene Arzneimittel einer Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35 SGB V unterzogen (siehe hierzu die Expertenbeiträge von Ludwig und Hecken in diesem Report). Beurteilt wird hierbei der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, das heißt dem etablierten Behandlungsstandard. Hierbei werden Nutzen und Risiken („Schaden") der Therapie bewertet. Die Bewertung erfolgt häufig getrennt für unterschiedliche Patientengruppen, für deren Behandlung das Arzneimittel zugelassen ist. Daher kann ein Arzneimittel gleichzeitig einen Zusatznutzen für eine, aber keinen Zusatznutzen für eine andere Patientengruppe haben. Für sogenannte Orphan Drugs (Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen) wird ohne inhaltliche Prüfung ein Zusatznutzen attestiert. Der G-BA bestimmt das Ausmaß des Zusatznutzens.

Für die nachfolgenden onkologischen Wirkstoffe, die in diesem Report betrachtet werden, ist eine Frühe Nutzenbewertung erfolgt. Indikationsabhängig bedeutet, dass für diesen

Wirkstoff mehrere Nutzenbewertungen durchgeführt wurden. Da die nachstehende Auswertung ohne Diagnosebezug erfolgte, wurden die Ergebnisse zu diesen in verschiedenen Indikationen bewerteten Substanzen nicht weiter differenziert, sondern insgesamt der Gruppe „bewertet" zugewiesen. Es wurde auch nicht nach Hinweisen und Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen unterschieden.

Ist die Einstufung des Wirkstoffes bei einer Indikation bei den untersuchten Patientenpopulationen, zum Beispiel nach Art der Vorbehandlung oder genetischer Varianz unterschiedlich, wurde dem Wirkstoff insgesamt die Einstufung mit dem höchsten Zusatznutzen zugewiesen.

Eine Zusammenstellung der zwischen 2011 und Januar 2016 bewerteten Substanzen zeigt für 38 Wirkstoffe das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie bei mindestens einer Teilpopulation beziehungsweise Subgruppe in vier Fällen „keinen" und in fünf Fällen einen „geringen" Zusatznutzen. Ein „beträchtlicher" Zusatznutzen wurde den Therapien bei 14 Wirkstoffen, ein „erheblicher" Zusatznutzen wurde bislang einem Wirkstoff bescheinigt. Bei neun Bewertungen war der Zusatznutzen „nicht quantifizierbar".

Tabelle 2.28: Wirkstoffe neuer Onkologika mit einer Frühen Nutzenbewertung

ATC-Kode	Wirkstoff	Nutzenbewertung
L01XC20	Ramucirumab	indikationsabhängig
L01XE26	Cabozantinib	indikationsabhängig
L01XX45	Carfilzomib	indikationsabhängig
L01XX47	Idelalisib	indikationsabhängig
L01XE27	Ibrutinib	indikationsabhängig, u. a. beträchtlich
L01XC12	Brentuximab vedotin	nicht quantifizierbar
L01XC15	Obinutuzumab	nicht quantifizierbar
L01XC19	Blinatumomab	nicht quantifizierbar
L01XE14	Bosutinib	nicht quantifizierbar

ATC-Kode	Wirkstoff	Nutzenbewertung
L01XE24	Ponatinib	nicht quantifizierbar
L01XE29	Lenvatinib	nicht quantifizierbar
L01XX42	Panobinostat	nicht quantifizierbar
L01XX46	Olaparib	nicht quantifizierbar
L02BB04	Enzalutamid	nicht quantifizierbar
L01BC73	Tegafur, Gimeracil und Oteracil	nicht belegt
L01DB11	Pixantron	nicht belegt
L01XE12	Vandetanib	nicht belegt
L01XE21	Regorafenib	nicht belegt
L01CD04	Cabazitaxel	gering
L01XE17	Axitinib	gering
L01XE31	Nintedanib	gering
L01XX43	Vismodegib	gering
L01XX44	Aflibercept	gering
L01XC11	Ipilimumab	beträchtlich
L01XC13	Pertuzumab	beträchtlich
L01XC14	Trastuzumab emtansin	beträchtlich
L01XC17	Nivolumab	beträchtlich
L01XC18	Pembrolizumab	beträchtlich
L01XE15	Vemurafenib	beträchtlich
L01XE16	Crizotinib	beträchtlich
L01XE18	Ruxolitinib	beträchtlich
L01XE23	Dabrafenib	beträchtlich
L01XE25	Trametinib	beträchtlich
L01XE28	Ceritinib	beträchtlich
L01XE38	Cobimetinib	beträchtlich
L01XX41	Eribulin	beträchtlich
L02BX03	Abirateron	beträchtlich
L01XE13	Afatinib	erheblich

Stand: 11. Mai 2017 (nach: G-BA-Beschluss zur Frühen Nutzenbewertung)

Die folgende Auswertung nach den Ergebnissen der Frühen Nutzenbewertung zeigt die Behandlungsprävalenz und Kosten der verschiedenen Wirkstoffe.

- Für 16 neue Onkologika liegen keine Bewertungen vor. Bezogen auf die Zahl der mit neuen Wirkstoffen behandelten Patienten entspricht dies einem Anteil von fast 60 Prozent. Gut die Hälfte aller Kosten für neue Onkologika entfallen auf diese Wirkstoffe, von denen noch keine Informationen zur Nutzenbewertung vorliegen.
- Bei 14 Wirkstoffen wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen gesehen. Hierauf entfallen fast 30 Prozent der Kosten für neue Onkologika. Eine weitere Substanz wurde in der Kategorie „erheblich" eingestuft mit 0,7 Prozent Anteil an den Kosten der neuen Onkologika.
- Kein oder nur ein geringer Zusatznutzen wurde insgesamt neun Wirkstoffen bescheinigt, auf die zusammen vier Prozent der Kosten für neue Onkologika entfallen.

Tabelle 2.29: Behandlungsprävalenz und Kosten von neuen Onkologika mit beziehungsweise ohne Frühe Nutzenbewertung

Zusatznutzen	Wirkstoffe	behandelte Patienten		Kosten		
	Anzahl	Anzahl*	Prozent**	Euro	Pro-zent**	je Empfän-ger (Euro)
keine Frühe Nutzenbewertung erfolgt	16	7.650	58,4	169.432.655	51,7	22.148
Frühe Nutzen-bewertung erfolgt	36	6.199	47,3	158.449.361	48,3	25.560
neue Onkologika gesamt	52	13.100	100,0	327.882.016	100,0	25.029

* Patienten können Wirkstoffe mit und ohne Frühe Nutzenbewertung erhalten haben.
** Anteil an Patienten mit Verordnung mindestens eines neuen Onkologikums beziehungsweise an den Gesamtkosten neuer Onkologika

Tabelle 2.30: Behandlungsprävalenz und Kosten von neuen Onkologika nach Ergebnis der Frühen Nutzenbewertung

Zusatznutzen	Wirkstoffe	behandelte Patienten		Kosten		
	Anzahl	Anzahl*	Prozent**	Euro	Prozent**	je Empfänger (Euro)
nicht bewertet	16	7.650	58,4	169.432.655	51,7	22.148
indikationsabhängig	2	140	1,1	3.627.493	1,1	25.911
indikationsabhängig, u. a. beträchtlich	1	315	2,4	14.406.219	4,4	45.734
nicht quantifizierbar	9	1.311	10,0	27.555.000	8,4	21.018
nicht belegt	4	307	2,3	2.692.991	0,8	8.772
gering	5	887	6,8	11.254.674	3,4	12.688
beträchtlich	14	3.553	27,1	96.502.871	29,4	27.161
erheblich	1	151	1,2	2.410.112	0,7	15.961
insgesamt	52	13.100	100,0	327.882.016	100,0	25.029

* Patienten können Wirkstoffe verschiedener Kategorien erhalten haben.
** Anteil an allen Patienten mit Verordnung neuer Onkologika beziehungsweise Gesamtkosten neuer Onkologika

2.5 Ausgaben für Onkologika nach Tumorerkrankung

Die Behandlungskosten pro Patient sind je nach Tumorentität und Behandlungsprotokoll unterschiedlich. In der folgenden Tabelle werden die durchschnittlichen jährlichen Behandlungskosten pro Patient mit medikamentöser Tumortherapie für ausgesuchte Tumorentitäten angegeben.

Tabelle 2.31: Behandlungskosten pro Patient mit medikamentöser Tumortherapie im Jahr 2015 für ausgesuchte Tumorentitäten

ICD	Lokalisation	Versicherte mit Tumor		Kosten insgesamt	Kosten je Therapie-empfänger (Mittelwert)
		Anzahl	pro 100.000	Euro	Euro
C00-C14	Mundhöhle und Rachen	4.728	57	346.846	4.751
C15	Speiseröhre	1.246	15	200.962	2.830
C16	Magen	3.535	42	1.940.508	11.482
C18-C21	Darm	29.101	349	3.552.748	3.644
C22	Leber	1.412	17	1.299.009	12.490
C23, C24	Gallenblase, -wege	513	6	31.826	2.893
C25	Bauchspeicheldrüse	1.711	21	1.336.261	5.282
C32	Kehlkopf	1.715	21	31.171	2.834
C33, C34	Lunge	6.429	77	4.155.554	11.023
C43	malignes Melanom der Haut	20.532	246	912.855	11.411
C45	Mesotheliom	178	2	465.490	20.239
C46-C49	Weichteilgewebe o. Mesotheliom	2.345	28	642.981	13.395
C50	Brustdrüse	97.513	1.171	54.105.113	1.544
C51	Vulva	1.646	20	27.698	2.518
C53	Gebärmutterhals	4.701	56	209.226	4.755
C54, C55	Gebärmutterkörper	7.997	96	466.058	4.756
C56	Eierstöcke	3.901	47	5.182.563	21.327
C61	Prostata	53.221	639	24.044.766	2.219
C62	Hoden	3.875	47	108.233	1.021
C64	Niere	9.898	119	1.269.411	16.486
C67	Harnblase	13.658	164	1.590.161	1.651
C70-C72	zentrales Nervensystem	4.369	52	9.870.415	12.338
C73	Schilddrüse	7.612	91	87.347	3.494
C81	Morbus Hodgkin	2.295	28	358.150	4.368

ICD	Lokalisation	Versicherte mit Tumor		Kosten insgesamt	Kosten je Therapie-empfänger (Mittelwert)
		Anzahl	pro 100.000	Euro	Euro
C82-C88	Non-Hodgkin-Lymphome	11.616	139	18.120.766	13.982
C90	multiples Myelom	4.242	51	9.769.971	14.201
C91-C95	Leukämien	11.707	141	58.933.679	22.606
	übrige Lokalisationen	19.538	235	5.870.897	9.884
	mehrere Tumor-lokalistionen	131.368	1.577	476.368.092	10.407
insgesamt		462.602	5.553	681.298.756	6.714

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der aufgeführten ICD-Kodes) bei den im Jahr 2015 durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

ø Kosten für medikamentöse Tumortherapie der kostenintensivsten Tumorerkrankungen (z. B. Leukämie) > 10 x so hoch wie Kosten der am preiswertesten zu behandelnden Tumorerkrankungen.

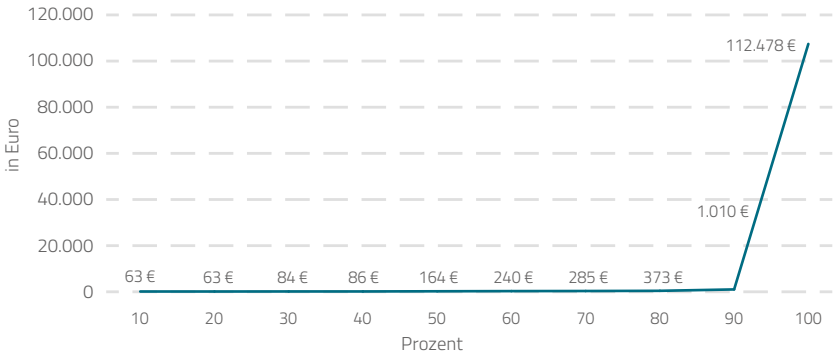
Die Analysen zeigen, dass die durchschnittlichen jährlichen Kosten von weniger als 2.000 Euro bis zu mehr als 22.000 Euro reichen.

Heterogenität der Kosten der Behandlung ausgesuchter Tumorerkrankungen

Die Betrachtung der durchschnittlichen Kosten onkologischer Arzneitherapie lässt den Kosteneffekt neuer Therapieansätze, die insbesondere zunächst bei fortgeschrittener Erkrankung oder bei besonderen Patientengruppen zum Einsatz kommen, nicht erkennen. Nachfolgend erfolgt daher für ausgesuchte Erkrankungen eine Darstellung der Behandlungskosten nach Perzentilen. Beginnend mit den zehn Prozent behandelter Patienten, die die niedrigsten onkologischen Arzneimittelkosten aufweisen, bis hin zu den zehn Prozent Patienten mit den höchsten Arzneimittelkosten bei dieser Tumorerkrankung.

Die Analyse der Heterogenität der Behandlungskosten für das Mammakarzinom zeigt, dass für 50 Prozent der behandelten Patientinnen die Kosten im Jahr 2015 unter 200 Euro und für einschließlich weitere 40 Prozent die Kosten unter 1.000 Euro lagen. Für die zehn Prozent der Patientinnen mit den höchsten Behandlungskosten liegen diese zwischen rund 1.000 und bis zu 112.000 Euro im Jahr 2015.

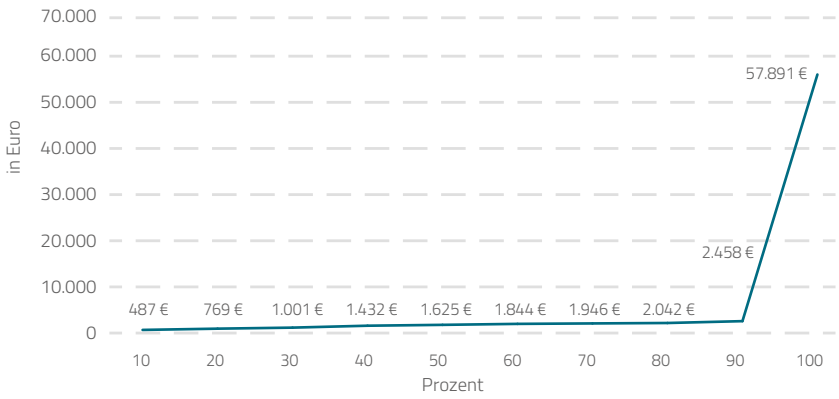
Abbildung 2.5: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Mammakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



Mammakarzinom: mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose ICD-Kode C50 bei den durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen in 2015, N = 8.330.365

Auch beim Prostatakarzinom gibt es eine große Spreizung der Behandlungskosten pro Patient. Bei den teuersten zehn Prozent behandelter Patienten liegen die Kosten mit rund 2.500 Euro bis zu fast 58.000 Euro etwa halb so hoch wie beim Mammakarzinom.

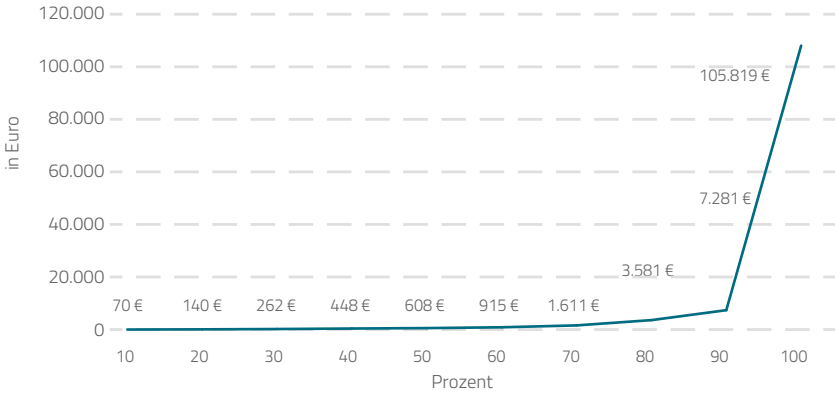
Abbildung 2.6: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Prostatakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



Prostatakarzinom: mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose ICD-Kode C61 bei den durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen in 2015, N = 8.330.365

Ein den beiden dargestellten Tumorentitäten vergleichbares Muster der Kostenverteilung weist auch das Kolonkarzinom auf, wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Hier liegen die Behandlungskosten bei den teuersten zehn Prozent der Patienten wie beim Mammakarzinom bei bis zu über 100.000 Euro pro Patient innerhalb eines Jahres.

Abbildung 2.7: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Kolonkarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



Kolonkarzinom: mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose ICD-Kode C18-C21 bei den durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen in 2015, N = 8.330.365

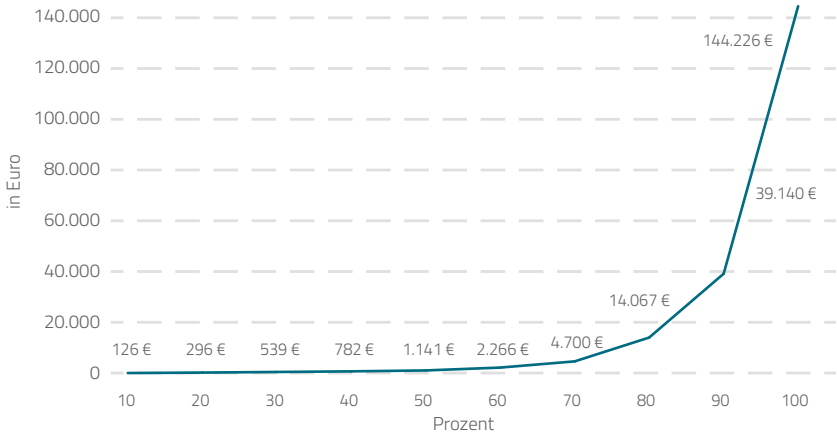
Ganz besonders heterogen ist die Kostenverteilung beim malignen Melanom. Wie zuvor erwähnt, stellen die medikamentös behandelten Patienten nur einen kleinen Teil der Patienten mit malignem Melanom dar, weil die meisten Patienten durch Operation geheilt werden können. In dieser Gruppe der medikamentös behandelten Patienten gibt es eine große Heterogenität der Behandlungskosten.

Bei den zehn Prozent der Patienten mit den höchsten Therapiekosten beim malignen Melanom fielen im Jahr 2015 Kosten von bis zu 144.000 Euro pro Patient an. Zwischen der 80. und 90. Perzentile waren es zwischen 14.000 Euro und 39.000 Euro, während es für die preiswertesten 60 Prozent der behandelten Patienten mit malignem Melanom weniger als 2.300 Euro pro Jahr waren.

Mit bis 144.000 € Behandlungskosten pro Patient und Jahr ist das maligne Melanom eine der onkologischen Erkrankungen mit den höchsten Behandlungskosten pro Patient 2015.

Die Therapien des malignen Melanoms und des Bronchialkarzinoms werden im Folgenden detailliert betrachtet.

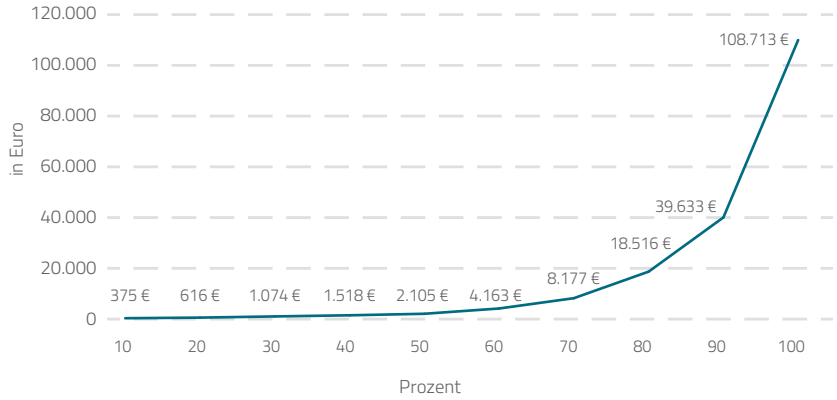
Abbildung 2.8: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Malignen Melanoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



Malignes Melanom: mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose ICD-Kode C43 bei den durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen in 2015, N = 8.330.365

Beim Bronchialkarzinom fallen für die Behandlung der 70 Prozent mit den geringsten Ausgaben für onkologische Arzneimittel bis zu fast 8.200 Euro pro Patient und Jahr an. Für die übrigen Patienten liegen die Kosten deutlich höher und erreichen für die kostenintensivsten zehn Prozent fast 110.000 Euro pro Patient und Jahr.

Abbildung 2.9: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Bronchialkarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



Bronchialkarzinom: mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose ICD-Kode C43, C44 bei den durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen in 2015, N = 8.330.365

Eine tabellarische Übersicht über die Kostenheterogenität der onkologischen Arzneitherapie der dargestellten und weiterer Tumorentitäten gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 2.32: Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung ausgesuchter Tumorerkrankungen BARMER-Versicherter im Jahr 2015

		Perzentile der Kosten je Therapieempfänger (Euro)									
ICD	Lokalisation	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
C00-C14	Mundhöhle und Rachen	145	256	329	391	529	914	1.732	6.332	14.519	64.485
C15	Speiseröhre	312	448	1.131	1.740	2.154	2.563	3.309	4.411	6.181	16.414
C16	Magen	395	630	1.267	2.742	4.184	5.759	10.109	20.218	40.437	108.020
C18-C21	Darm	70	140	262	448	608	915	1.611	3.581	7.281	105.819
C22	Leber	1.112	4.874	4.874	4.874	4.874	9.749	14.623	19.497	34.120	63.366
C23, C24	Gallenblase, -wege	372	493	1.334	2.259	2.498	3.415	4.005	4.479	6.244	7.668

		Perzentile der Kosten je Therapieempfänger (Euro)									
ICD	Lokalisation	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
C25	Bauchspeichel-drüse	452	861	1.268	2.064	2.955	3.673	4.789	7.816	14.207	41.233
C32	Kehlkopf	171	287	428	612	858	1.770	2.664	5.134	10.789	14.587
C33, C34	Lunge	375	616	1.074	1.518	2.105	4.163	8.177	18.516	39.633	108.713
C43	malignes Melanom der Haut	126	296	539	782	1.141	2.266	4.700	14.067	39.140	144.226
C45	Mesotheliom	1.287	2.954	8.907	15.083	18.186	19.999	23.435	32.245	50.987	71.588
C46-C49	Weichteilgewebe o. Mesotheliom	282	348	630	1.044	4.181	11.045	18.264	29.680	40.437	70.765
C50	Brustdrüse	63	63	84	86	164	240	285	373	1.010	112.478
C51	Vulva	56	122	228	472	754	1.615	2.858	5.766	9.227	10.973
C53	Gebärmutterhals	89	176	244	325	343	382	540	1.065	8.754	59.562
C54, C55	Gebärmutter-körper	149	330	507	866	1.412	3.970	5.848	8.265	9.838	55.193
C56	Eierstöcke	744	1.397	2.076	5.647	8.483	12.750	25.568	49.488	63.594	99.288
C61	Prostata	487	769	1.001	1.432	1.625	1.844	1.946	2.042	2.458	57.891
C62	Hoden	283	342	425	481	533	579	650	860	1.597	16.442
C64	Niere	111	541	912	1.677	7.214	15.565	27.952	35.076	45.764	63.366
C67	Harnblase	608	874	874	1.037	1.462	1.749	1.853	2.373	2.923	21.185
C70-C72	zentrales Nervensystem	1.503	3.136	4.933	6.807	8.887	11.365	14.122	18.120	26.464	149.004
C73	Schilddrüse	163	317	432	457	555	912	1.277	1.452	5.707	60.136
C81	Morbus Hodgkin	355	511	677	1.477	2.200	2.573	3.157	4.009	6.894	83.090
C82-C88	Non-Hodgkin-Lymphome	2.579	5.232	7.389	10.058	12.804	15.403	18.047	20.866	25.134	118.971
C90	multiples Myelom	879	2.422	5.281	8.215	11.422	14.713	18.154	23.699	32.731	81.872
C91-C95	Leukämien	430	829	2.361	7.165	15.174	26.557	37.340	40.437	52.116	137.872
	übrige Lokalisationen	237	456	752	1.126	1.985	4.060	8.042	16.593	36.599	112.109
	mehrere Tumor-lokalisationen	127	305	690	1.509	2.399	4.874	9.167	17.285	34.053	164.997
insgesamt		64	105	255	373	866	1.753	2.880	8.392	22.794	164.997

Anmerkung: Tumorlokalisation (mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose der aufgeführten ICD-Kodes) bei den im Jahr 2015 durchgängig Versicherten oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherten Verstorbenen, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

2.5.1 Entwicklung der Kosten onkologischer Arzneitherapie 2011 bis 2015 für ausgesuchte Tumorerkrankungen

Für fünf ausgewählte häufige Krebserkrankungen wird die Kostenentwicklung von 2011 bis 2015 für die Therapien im ambulanten Sektor dargestellt. Es wurden Patienten einbezogen, für die mindestens eine gesicherte ambulante und/oder eine stationäre Diagnose mit dem beziehungsweise den angegebenen ICD-Kode(s) angegeben waren, bei denen aber außer der betrachteten keine weitere Krebsdiagnose gestellt war.

Tabelle 2.33: Vergleich mittlerer Kosten pro Patient für medikamentöse Tumortherapie ausgesuchter onkologischer Erkrankungen (2015 mit Bezug zu 2011)

ICD	Lokalisation	mittlere Kosten pro Patient (Euro)		Veränderung	
		2011	2015	Euro	Prozent
C50	Brustdrüse	2.040	1.544	- 496	- 24,3
C61	Prostata	1.613	2.219	606	37,5
C18-C21	Darm	3.073	3.644	571	18,6
C43	malignes Melanom	1.309	11.411	10.102	771,6
C64	Niere	15.320	16.486	1.166	7,6

Anmerkung: nur Personen ohne weitere Tumore anderer Lokalisationen;
Grundgesamtheit durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

Während die durchschnittlichen Behandlungskosten beim Mammakarzinom gesunken sind, kam es beim malignem Melanom fast zu einer Verachtfachung der Kosten pro behandeltem Patient. Insgesamt handelt es sich allerdings nur um wenige Patienten, wie die folgende Tabelle zeigt: Nur 0,5 Prozent beziehungsweise 0,4 Prozent der Patienten mit malignem Melanom erhalten bei fortgeschrittener Erkrankung eine medikamentöse Tumortherapie. In den Jahren 2011 und 2015 betraf dies 81 beziehungsweise 80 Versicherte.

Tabelle 2.34: Anzahl Erkrankter und Anteil ambulante medikamentöse Tumortherapie erhaltender BARMER-Versicherter in den Jahren 2011 und 2015 für ausgesuchte Tumorerkrankungen

ICD	Lokalisation	Anzahl Patienten mit Tumor		Anteil mit Therapie (Prozent)		Patienten mit Therapie		
		2011	2015	2011	2015	2011	2015	Differenz
C50	Brustdrüse	83.142	97.513	41,6	35,9	34.587	35.107	520
C61	Prostata	50.829	53.221	24,7	20,4	12.555	10.857	-1.698
C18-C21	Darm	26.049	29.101	4,7	3,4	1.224	989	-235
C43	malignes Melanom	16.364	20.532	0,5	0,4	81	80	-1
C64	Niere	8.585	9.898	1,3	0,8	112	79	-33

Anmerkung: nur Personen ohne weitere Tumore anderer Lokalisationen; Grundgesamtheit durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene, 2015 N = 8.330.365, 2011, N = 8.284.452

2.5.2 Kosten der Behandlung des Malignen Melanoms 2015 im Vergleich zu 2011

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der hauptsächlich die Haut befällt und zum Zeitpunkt der Diagnose in mehr als 80 Prozent der Fälle noch lokalisiert und durch chirurgische Resektion heilbar ist. Daher benötigen die meisten der etwa 20.000 jährlichen Neuerkrankten keine medikamentöse onkologische Therapie. Wird das maligne Melanom allerdings erst im metastasierten Stadium diagnostiziert, liegt die mittlere Überlebenszeit bei sechs bis neun Monaten und das Dreijahresüberleben unter 20 Prozent. Für diese Patienten waren Dacarbazin und Interferon die Standardtherapie, ohne dass hierfür ein Überlebensvorteil belegt gewesen wäre.

In den letzten Jahren sind neue Arzneimittelgruppen in die Therapie des malignen Melanoms eingeführt worden, die erstmals auch eine Verbesserung des Überlebens bewirken konnten. Selektive Proteinkinase-Inhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren): Vemurafenib (Zellboraf®) (Liu et al. 2017; Sosman et al. 2012; Beale et al. 2013) und Dabrafenib (Tafinlar®) (Luke und Hodi 2013; Galvan-Banqueri et al. 2016) sind

Inhibitoren der BRAF-Serin-Threonin-Kinase zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation. Sie verbessern das progressionsfreie Überleben (5,1 gegenüber 2,7 Monate), es kommt aber rasch zur Resistenz und zu raschem Tumorwachstum. Auch haben diese Substanzen (vor allem Vermurafenib) erhebliche Nebenwirkungen.

Die Verhinderung der Resistenzentwicklung scheint durch Kombination mit MEK-Inhibitoren möglich. Cobimetinib (Cotellic®) und Trametinib (Mekinist®) sind die ersten beiden Vertreter dieser Substanzklasse, die im November/Dezember 2015 zugelassen worden sind und sich daher in den Analysen zu 2015 noch nicht finden (Falchook et al. 2012).

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Vermurafenib und Cobimetinib betrug 9,9 Monate im Vergleich zu 6,2 Monaten unter Vemurafenib-Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom und BRFA-V600-Mutation. Nach neun Monaten betrug die Überlebensrate bei Kombitherapie 81 Prozent gegenüber 73 Prozent bei Monotherapie (Ascierto et al. 2016; Ribas et al. 2014).

Der gemeinsame Bundesausschuss hat für die Kombinationstherapie Vemurafenib und Cobimetinib in einem Hinweis einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Die Kombination ist allerdings auch mit beträchtlichen Zusatzkosten verbunden: Die jährlichen Behandlungskosten für Cobimetinib betragen nach Listenpreis 93.400 Euro. Hinzu kommen die Kosten von Vemurafenib von etwa 98.000 Euro pro Jahr.

Für eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens eines Teils der Patienten mit malignem Melanom um 3,7 Monate bei Behandlung mit Vemurafenib + Cobimetinib fallen auf das Jahr hochgerechnet Behandlungskosten von fast 200.000 € an.

Seit Juni 2015 steht der erste monoklonale Antikörper gegen den PD1-Rezeptor für die Behandlung des malignen Melanoms zur Verfügung: Nivolumab (Opdivo®) ist der erste Programmed-Death-Receptor-1-Antikörper (PDR1-Antikörper), der zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanoms zugelassen wurde (Wolchok et al. 2013), im Juli 2015 erfolgte die Zulassung auch für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, am 2. Juli 2017 für das fortgeschrittene Urothelkarzinom. Nivolumab verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie (73 Prozent gegenüber 42 Prozent nach einem Jahr) (Brahmer et al. 2015). Der G-BA sah dies als Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Jahrestherapiekosten nach Listenpreis betragen 98.766 Euro.

Therapiekosten des malignen Melanoms pro Patient in 5 Jahren fast verachtfacht

Die Analysen zeigen im Vergleich der Jahre eine leichte Zunahme in der Prävalenz und leichte Abnahme im Anteil derer mit einer ambulanten medikamentösen Krebsbehandlung sowie eine überproportionale Steigerung der Kosten.

Tabelle 2.35: Malignes Melanom, Anteil mit ambulanter medikamentöser Tumortherapie und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011

BARMER-Versicherte Prävalenz Tumor (pro 100.000)		Patienten mit Tumor Anteil mit Therapie (Prozent)		Patienten mit Therapie, Kosten je Empfänger (Euro)		Veränderung, Kosten je Empfänger (Prozent)
2011	2015	2011	2015	2011	2015	2011 bis 2015
198	246	0,49	0,39	1.309	11.411	771,6

Anmerkung: nur Personen ohne weitere Tumore anderer Lokalisationen; Grundgesamtheit durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

Vergleicht man die 2011 und 2015 eingesetzten onkologischen Arzneimittel bei malignem Melanom, zeigt sich eine drastische Veränderung der Therapie: Neun der 2015 am häufigsten eingesetzten 14 Arzneimittel waren 2011 noch nicht verfügbar.

Tabelle 2.36: Umsatzstärkste Arzneimittel in der Behandlung des malignen Melanoms im Jahr 2015 im Vergleich zum Jahr 2011 bei BARMER-Versicherten

ATC-Kode	Wirkstoff*	Kosten je DDD** (Euro)	Therapie-kosten pro Patient (Prozent)	Therapiekosten pro Patient (Euro)
2011				
L01XC02	Rituximab	130,85	50,1	656
L01XX05	Hydroxycarbamid	6,69	18,4	241
L01CH01	Mistelkraut	2,99	16,4	215
L01XX35	Anagrelid	22,55	5,8	76
L01AX04	Dacarbazin	21,42	3,2	42
L01CP01	Mistelkraut	2,82	1,3	17
L01BA01	Methotrexat	9,27	0,6	8
L01DB07	Mitoxantron	3,54	0,6	8
L01AA01	Cyclophosphamid	1,63	0,3	4

ATC-Kode	Wirkstoff*	Kosten je DDD** (Euro)	Therapie-kosten pro Patient (Prozent)	Therapiekosten pro Patient (Euro)
Therapiekosten je Empfänger gesamt				1.309
2015				
L01XE23	Dabrafenib***	264,58	32,8	3.743
L01XC11	Ipilimumab***	783,92	16,2	1.849
L01XC02	Rituximab	126,33	15,1	1.723
L01XE18	Ruxolitinib***	151,38	10,1	1.153
L01XE25	Trametinib***	305,22	8,0	913
L01XE15	Vemurafenib***	270,31	5,6	639
L01XE01	Imatinib***	141,43	4,1	468
L01XC18	Pembrolizumab***	293,35	2,4	274
L01XX05	Hydroxycarbamid	5,41	2,3	262
L01XX35	Anagrelid	22,19	1,2	137
L01XE38	Cobimetinib***	255,89	0,8	91
L01CH01	Mistelkraut	3,09	0,5	57
L01AX04	Dacarbazin	21,41	0,3	34
L01XC17	Nivolumab***	218,78	0,3	34
Therapiekosten je Empfänger gesamt				11.411

* aufgeführt sind Wirkstoffe, die zusammen zu mindestens 95 Prozent der Therapiekosten pro Patient beitragen
** DDD = defined daily dose (definierte Tagesdosis); Anzahl behandelter Personen, 2015 n = 80, 2011 n = 81
***im Jahr 2014 noch nicht verfügbar

Die dargestellte Entwicklung der Behandlung des malignen Melanoms zeigt Trends, die für die Therapie vieler anderer onkologischer Erkrankungen ebenfalls gelten:

- Neue Arzneimittel führen nicht zu einer Heilung, sondern zu einer geringen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um wenige Monate und nur selten zu einer signifikanten und noch seltener zu einer relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.
- Die Therapiekosten für neue Onkologika liegen regelmäßig im Bereich von 100.000 Euro pro Patient und Jahr.
- Der Trend geht zur Kombination und zu konsekutivem Einsatz neuer Arzneimittel, wodurch Therapiekosten noch einmal erheblich erhöht werden.

Wesentliche ökonomische Effekte der Ende 2015 und danach zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms werden erst ab 2016 und den Folgejahren wirksam. Eine weitere drastische Verteuerung der Therapie der Patienten mit malignem Melanom ist abzusehen.

2.5.3 Kosten der Behandlung des Lungenkrebses 2015 gegenüber 2011

52.000 Menschen erkranken jedes Jahr am Bronchialkarzinom (Lungenkrebs). Das Bronchialkarzinom ist für die größte Anzahl tumorbedingter Todesfälle – in etwa jedem vierten tumorbedingten Todesfall – verantwortlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben mehr als 50 Prozent der Erkrankten bereits ein metastasiertes Erkrankungsstadium erreicht. Die klassische Platin-basierte Chemotherapie ermöglicht bei diesen Patienten eine mittlere Überlebenszeit von zwölf Monaten. Vor diesem Hintergrund können kleine Fortschritte der Therapie für Patienten durchaus relevant sein.

Was ist relevant? Die amerikanische Fachgesellschaft der Onkologen (ASCO) hat für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 3,25 bis 4 Monaten als relevanten Fortschritt bezeichnet, betont aber auch, dass Toxizität und Effekte auf tumorbedingte Beschwerden und therapiefreie Zeiten in die Bewertung einzubeziehen sind (hierzu der Beitrag von Basch und Grandt zu Patient-Reported Outcomes in diesem Report).

Verändert hat sich vor allem die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das für 80 Prozent der Erkrankungsfälle verantwortlich ist. Nach der ICD 10-GM besteht nicht die Möglichkeit, mittels der Kodierung kleinzelliges von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu unterscheiden. Da die medikamentösen Therapien unterschiedlich sind, kann über die Analyse der Arzneimittel eine Einordnung des Lungenkarzinoms erfolgen. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom werden identifiziert über die Diagnosen C43 und mindestens eine Verordnung von Vincristin (ATC: L01CA02) oder Etoposid (L01CB01). Patienten mit mindestens einer Verordnung von Bevacizumab (L01X C07), Pemetrexed (L01BA04), Gemcitabin (L01BC05) oder einem Taxan (L01CD) und einer Lungenkrebs-ICD-Kodierung werden der Gruppe „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom" zugewiesen. Im Unterschied zu den oben dargestellten Auswertungen wird für die beiden Arten des Lungenkarzinoms keine Behandlungsprävalenz ausgewiesen, da die Definition der Patienten – ihre Zuordnung zur jeweiligen Erkrankung – anhand der Arzneimitteltherapie erfolgt und damit jeder hier betrachtete Patient medikamentös therapiert wird.

Die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich im Vergleich der Jahre 2011 bis 2015 wenig verändert. Dies deuten die unveränderten Kosten von durchschnittlich um 1.750 Euro pro Patient und Jahr an. Die zur Anwendung kommenden Substanzen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 2.37: Patienten mit ambulant medikamentös behandeltem kleinzelligen Lungenkarzinom und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011

BARMER-Versicherte Prävalenz Tumortherapie (pro 100.000)		Patienten mit Therapie Kosten je Empfänger (Euro)		Veränderung Kosten je Empfänger (Prozent)
2011	2015	2011	2015	2011 bis 2015
0,70	0,52	1.781	1.724	- 3,2

Anmerkung: Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen keine andere Krebserkrankung kodiert war. Grundgesamtheit durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

Tabelle 2.38: Kleinzelliges Lungenkarzinom – verordnete Wirkstoffe 2015

ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten je DDD* (Euro)	Anteil an Therapie-Gesamtkosten (Prozent)
L01AA01	Cyclophosphamid	5,15	0,3
L01CA02	Vincristin	8,08	0,8
L01CA04	Vinorelbin	21,32	0,4
L01CB01	Etoposid	12,21	44,2
L01CH01	Mistelkraut	2,77	0,3
L01DB03	Epirubicin	20,7	2,9
L01XA01	Cisplatin	6,21	5,6
L01XA02	Carboplatin	13,6	32,9
L01XX17	Topotecan	53,34	12,6

* DDD = defined daily dose (definierte Tagesdosis); Anzahl behandelter Personen, 2015 n = 43

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Kosten pro Patient innerhalb von 5 Jahren um 53 % gestiegen

Ganz anders sieht die Situation beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom aus. Das erkennt man bereits an den Behandlungskosten. 2011 betrugen die Ausgaben pro behandeltem Patienten durchschnittlich schon fast 17.000 Euro. Bis 2015 stiegen sie um etwa 53 Prozent auf 25.982 Euro pro Patient an.

Tabelle 2.39: Patienten mit ambulant medikamentös behandeltem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011

BARMER-Versicherte Prävalenz Tumortherapie (pro 100.000)		Patienten mit Therapie Kosten je Empfänger (Euro)		Veränderung Kosten je Empfänger (Prozent)
2011	2015	2011	2015	2011 bis 2015
1,12	1,13	16.998	25.982	52,8

Anmerkung: Es wurden nur Patienten einbezogen, bei denen keine andere Krebserkrankung kodiert war. Grundgesamtheit durchgängig Versicherte oder 365 Tage vor dem Tod durchgängig versicherte Verstorbene, 2015 N = 8.330.365, 2011 N = 8.284.452

Diese Kostensteigerung weist auf die Einführung neuer Wirkstoffe in die Therapie hin, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind. Vier der zehn umsatzstärksten Arzneimittel in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Jahr 2015 waren 2011 noch nicht verfügbar oder noch nicht so kostenrelevant.

Tabelle 2.40: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: verordnete Wirkstoffe 2011 und 2015 nach Anteil an den Therapiekosten geordnet

Wirkstoff	Kosten je DDD* (Euro)	Anteil an Therapie-Gesamtkosten (Prozent)	Anteil an Therapie-kosten pro Patient (Euro)
2011			
Pemetrexed	215,36	48,2	8.193
Bevacizumab	190,34	23,9	4.063
Erlotinib	83,11	7,2	1.224
Gemcitabin	37,1	6,4	1.088
Gefitinib	115,68	4,8	816
Docetaxel	63,79	3,5	595
Carboplatin	14,84	2,2	374
Paclitaxel	62,62	1,7	289
Vinorelbin	43,08	1,3	221
Cisplatin	6,49	0,4	68
Therapiekosten je Empfänger insgesamt			16.998

Wirkstoff	Kosten je DDD* (Euro)	Anteil an Therapie-Gesamtkosten (Prozent)	Anteil an Therapie-kosten pro Patient (Euro)
2015			
Pemetrexed	217,50	52,2	13.563
Bevacizumab	190,16	31,2	8.106
Nintedanib**	121,83	2,9	753
Paclitaxel	60,21	2,6	676
Crizotinib**	202,93	2,5	650
Docetaxel	59,11	2,4	624
Gemcitabin	27,16	2,0	520
Carboplatin	13,58	1,3	338
Nivolumab**	219,30	1,0	260
Afatinib**	127,88	0,9	234
Therapiekosten je Empfänger insgesamt			25.982

* DDD = defined daily dose (definierte Tagesdosis); Anzahl behandelter Personen, 2015 n = 94 , 2011 n = 93
** im Jahr 2011 noch nicht verfügbar

2006 wurde der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor gerichtete monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Behandlung des NSCLC zugelassen, nachdem eine zweimonatige Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie gezeigt werden konnte (12,3 gegenüber 10,2 Monate) (Sandler et al. 2006). Es folgte Pemtrexed (Tomasini et al. 2016), das 2011 mit Bevacizumab für 70 Prozent der Arzneimittelausgaben verantwortlich war . Hierzu trägt bei, dass beide Substanzen nicht nur für einige Zyklen, sondern als Erhaltungstherapie dauerhaft gegeben werden können.

Seit 2011 sind nun eine Reihe weiterer Substanzen für das NSCLC zugelassen worden:

- Nintedanib (Vargatef®), ein Multiangiokinase-Inhibitor für Patienten mit pulmonalem Adenokarzinom: für diese Untergruppe Verlängerung des Gesamtüberlebens auf 12,6 gegenüber 10,3 Monate (Hazard Ratio - HR = 0,83, Signifikanz = 0,036) (Reck et al. 2014; Hall et al. 2015; Popat et al. 2015).

- Crizotinib (Xalkori®), ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben verlängert (Hong et al. 2017; Shaw et al. 2013; Solomon et al. 2014).
- Nivolumab (Opdivo®), ein „Programmed-Death-Receptor-1-Inhibitor" und damit ein Vertreter der neuen Klasse der „Checkpoint-Inhibitoren" (Brahmer et al. 2015). Diese heben die zelluläre Immuntoleranz gegenüber dem Tumor auf, was zu einer lang anhaltenden Kontrolle des Tumorwachstums führen kann. Nivolumab ist seit Juli 2015 für das vorbehandelte, fortgeschrittene pulmonale Plattenepithelkarzinom zugelassen, wo es gegenüber der Standardtherapie das Gesamtüberleben um 3,2 Monate (9,2 gegenüber 6 Monate, Hazard Ratio - HR = 0,59, Signifikanz < 0,001) verbessert (Brahmer et al. 2015).

Auch nach 2015 sind weitere Substanzen für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen worden, die einen Fortschritt darstellen und weitere Kostensteigerungen bewirken. So ist Pembrolizumab (Keytruda®) als weiterer Checkpoint-Inhibitor im August 2016 zur Zweitlinientherapie vorbehandelter PD-L1 exprimierende NSCLC zugelassen worden, da ein Überlebensvorteil (17,3 gegenüber 8,2 Monate, Signifikanz < 0,001) gegenüber Docetaxel gefunden wurde (Garon et al. 2015). Seit Anfang dieses Jahres ist Pembrolizumab auch für die Erstlinientherapie (Monotherapie) metastasierten PD-L1 positiven NSCLC zugelassen (Reck und Brahmer 2017; Sorscher 2017; Herbst et al. 2016).

Die dargestellten Entwicklungen zeigen nachfolgend dargestellte generelle Tendenzen auf, die absehbar zu erheblichen weiteren Ausgabensteigerungen für onkologische Arzneimittel führen werden.

Mechanismen des rasanten Kostenanstiegs der onkologischen Arzneitherapie

Für neue Onkologika sind typischerweise Behandlungskosten von 8.000 Euro pro Monat, das heißt etwa 100.000 Euro pro Jahr aufzuwenden, auch wenn keine Lebensverlängerung, sondern nur eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann.

- Der Trend geht von der zeitlich begrenzten zur Dauertherapie. Die Behandlung erfolgt häufig nicht mehr über eine begrenzte Anzahl von Zyklen, sondern bis zur Erkrankungsprogression.
- Der Einsatz zumindest einiger neuer Onkologika erfolgt früher, das heißt nicht mehr erst in der Zweitlinientherapie, sondern bereits in der Erstlinientherapie.
- Neue Onkologika werden häufiger kombiniert eingesetzt, was zu einer Vervielfachung der Behandlungskosten führt.

Am Beispiel des NSCLC verdeutlicht bedeutet dies, dass PDL-1 positive Patienten seit Februar 2017 mit Pembrolizumab bis zur Erkrankungsprogession behandelt werden statt mit bis zu sechs Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie (Kosten etwa 2.000 Euro pro Zyklus). In diesen etwa zehn Monaten fallen dafür etwa 80.000 Euro an.

Die Therapiekosten der Erstlinientherapie bei metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom bis zur Erkrankungsprogression werden sich für mehr als 50 Prozent der Betroffenen durch die neuen Onkologika im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie versechsfachen.

2.6 Verordnungshäufigkeit onkologischer Arzneimittel

Nachfolgend wird die Häufigkeit der Verordnung von beliebigen onkologischen Arzneimitteln betrachtet. Insgesamt nimmt die Verordnungshäufigkeit ab dem Alter von 50 bis 60 Jahren deutlich zu. Während über alle Altersgruppen durchschnittlich 1.300 von 100.000 Versicherten im Jahr 2015 ein onkologisches Arzneimittel erhalten haben, liegt die Verordnungsprävalenz ab dem 70. Lebensjahr bei 3.600 pro 100.000 und darüber.

Männer erhalten im Alter ab 70 Jahren häufiger onkologische Arzneimitteltherapie als Frauen, wobei die Verordnungshäufigkeit mit dem Alter steigt und bei über 80-jährigen Männern bei 6.000 pro 100.000 liegt. Hier ist insbesondere das Prostatakarzinom verursachend. Frauen erhalten im Alter von 40 bis 70 Jahren häufiger onkologische Arzneimitteltherapie. Dies korreliert mit dem Auftreten von Brustkrebs. Die alters- und geschlechtsabhängigen Behandlungsprävalenzen fasst die folgende Tabelle zusammen.

Tabelle 2.41: Anzahl der BARMER-Versicherten pro 100.000 mit mindestens einer Verordnung eines Onkologikums im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015

	Männer		Frauen		insgesamt	
Altersgruppen	Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000
0-19	341	44,7	339	46,7	680	45,7
20-29	323	62,6	349	64,7	672	63,7
30-39	518	106,3	1.318	238,2	1.836	176,4
40-49	1.064	225,9	5.878	876,0	6.942	607,9
50-59	3.593	636,4	16.259	1.872,4	19.852	1.385,5
60-69	8.014	1.775,2	20.706	2.894,1	28.720	2.461,2
70-79	15.786	3.939,6	24.212	3.447,7	39.998	3.626,4
80 +	11.930	6.010,2	10.162	2.429,7	22.092	3.582,0
insgesamt	41.569	1.079,0	79.223	1.525,3	120.792	1.335,3

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag im Jahr 2015 BARMER-Versicherte: insgesamt N = 9.046.258, Männer N = 3.852.421, Frauen N = 5.193.837

Verordnungshäufigkeit nach Wirkstoffgruppen

Mit > 68.000 behandelten Versicherten 2015 werden endokrine Onkologika häufiger eingesetzt als antineoplastische Onkologika (53.000).

Nachfolgend wird analysiert, welche onkologischen Arzneimittel die Patienten erhalten. Die Onkologika werden in die Gruppen antineoplastische Mittel (ATC L01) und endokrine Therapie (ATC L02) unterteilt. Letztere umfasst Hormone wie Östrogene, Gestagene, Antiöstrogene und Antiandrogene sowie Hormonantagonisten (zum Beispiel Buserelin oder Goserelin), die bei Tumoren eingesetzt werden, deren Wachstum hormonabhängig ist. Behandelt werden hier Patienten mit Prostatakrebs und Patientinnen mit Brustkrebs und Krebs des Gebärmutterkörpers.

Bei den antineoplastischen Mitteln (ATC L01) unterscheidet man die klassischen (konventionellen) Zytostatika wie Alkylantien (L01A), Antimetabolite L01B), pflanzliche Alkaloide (L01C wie Podophyllotoxin-Derivate und Taxane), zytotoxische Antibiotika (L01D wie zum Beispiel Anthrazykline oder Bleomycin) und Platinverbindungen (L01XA) von neueren, zielgerichteten Therapien wie monoklonale Antikörper L01XC und Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE).

Zytostatika gemeinsam ist, dass sie nicht nur die Krebszellen, sondern auch andere (sich schnell teilende) Zellen schädigen, woraus ein breites Spektrum an Nebenwirkungen resultiert (Schwächung der Immunabwehr, erhöhte Blutungsneigung und Anämien, Schäden an Schleimhäuten, Haarausfall und andere). Zytostatika weisen eine geringe therapeutische Breite auf.

Durch neue molekularbiologische Erkenntnisse zur Tumorentstehung konnten neue – und auch spezifischere, das heißt nicht alle Körperzellen betreffende – therapeutische Ansätze entwickelt werden. Diese sind häufig nur bei einem Teil der Patienten mit einer Tumorerkrankung wirksam, häufig abhängig vom Vorhandensein beziehungsweise Fehlen bestimmter Mutationen.

So werden Antikörper therapeutisch eingesetzt, um beispielsweise eine körpereigene Immunreaktion gegen das Tumorgewebe zu stimulieren und die Tumorzellen dadurch abzutöten (Rituximab in der Non-Hodgkin-Therapie, Oftatumumab bei CLL). Sogenannte Checkpoint-Inhibitoren verhindern, dass Tumorzellen Checkpoints, die die körpereigene

Immunreaktion kontrollieren, ausschalten können (Boussiotis 2016). Hierzu zählen aktuell die Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. Das Paul-Ehrlich Institut (PEI) weist darauf hin, dass als Nebenwirkung überschießende Immunreaktionen auftreten können und als Spontanmeldung Fälle einer Panzytopenie beziehungsweise Agranulozytose gemeldet wurden, die als Risikosignal zu werten sind (Tabchi et al. 2016). Mittels monoklonaler Antikörper können auch Signalwege im Stoffwechsel von Krebsgewebe beeinflusst werden. So blockieren Trastuzumab und Pertuzumab den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) (Lambertini et al. 2017; Gerratana et al. 2017; Perez et al. 2017), Cetuximab und Panitumumab hemmen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR und induzieren dadurch den Zelltod (Ciardiello und Tortora 2008). Allerdings ist vor der Therapie zu prüfen, ob nicht-genetische Mutationen vorliegen, die die Wirkung der Therapie verhindern. Andere monoklonale Antikörper verhindern die Neubildung von Gefäßen, die den Tumor mit Blut versorgen und reduzieren dadurch das Tumorwachstum (Bevacizumab, Aflibercept). Auch können mittels Antikörper Zellgifte gezielt an die Krebszelle herangeführt werden (Trastuzumabemtansin) (Dieras et al. 2017).

Proteinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Imatinib, Nilotinib und andere) zählen ebenfalls zu den zielgerichteten Therapien. Sie hemmen einige tumorspezifische Signaltransduktionskaskaden und werden inzwischen bei verschiedenen Krebserkrankungen (Leukämien, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Darmkrebs und Melanom) eingesetzt (Cataldo et al. 2011; Daste et al. 2014; Minuti et al. 2014). Durch die Kombination mehrerer Onkologika (konsekutive oder gleichzeitige Therapie) soll die Resistenzentwicklung verzögert und die Wirksamkeit unter Vermeidung toxischer Dosen erhöht werden.

Die Behandlungsprävalenz nach Wirkstoffgruppen im Vergleich der Jahre 2011 und 2015 zeigt die Tabelle 2.42.

Tabelle 2.42: Anteil der Versicherten pro 100.000 mit mindestens einer Verordnung eines Onkologikums im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Wirkstoffgruppen (2011 und 2015)

ATC-Kode	ATC-Gruppe	behandelte Patienten			
		2011		2015	
		Anzahl	pro 100.000	Anzahl	pro 100.000
L01	antineoplastische Mittel	52.497	578	52.756	583
L01A	- Alkylantien	9.449	104	8.536	94
L01B	- Antimetabolite	17.233	190	14.790	163
L01C	- pflanzliche Alkaloide/ andere natürliche Mittel	19.467	215	15.486	171
L01D	- zytotoxische Antibiotika/ verwandte Substanzen	8.886	98	8.271	91
L01XA	-- Platinverbindungen	8.336	92	9.402	104
L01XC	-- monoklonale Antikörper	10.393	115	14.759	163
L01XE	-- Proteinkinase-Inhibitoren	4.182	46	6.147	68
L01XX	-- andere antineoplastische Mittel	8.367	92	9.542	105
L02	endokrine Therapie	67.650	745	68.671	759
L02AE	- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	18.173	200	17.454	193
L02BA	- Antiöstrogene	20.307	224	24.859	275
L02BG	- Aromataseinhibitoren	29.482	325	26.967	298

Anmerkung: Wirkstoffgruppen: antineoplastische Mittel (ATC L01), Alkylantien (L01A), Antimetabolite (L01B), pflanzliche Alkaloide (L01C), zytotoxische Antibiotika (L01D wie etwa Anthrazykline oder Bleomycin und Platinverbindungen (L01XA), monoklonale Antikörper (L01XC) und Proteinkinaseinhibitoren (L01XE) und andere antineoplastische Mittel (L01XX), endokrine Therapie (L02) und die Untergruppen Gestagene (L02AB), Antiöstrogene (L02BA), Aromatase-inhibitoren (L02BG)

Von allen 52.756 im Jahr 2015 mit antineoplastisch wirkenden Mitteln behandelten Patienten erhielten 28 Prozent eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Der Stellenwert ergibt sich durch die Indikation bei Brustkrebs. An zweiter Stelle stehen in Bezug auf die Behandlungshäufigkeit pflanzliche Alkaloide – hier in erster Linie Taxane, die bei verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt werden. An dritter Stelle stehen Antimetabolite mit dem schon lange in der Therapie verschiedener Krebserkrankungen eingeführten 5-Fluorouracil, das die DNA-Synthese hemmt. Bei der endokrinen Therapie werden vor allem Aromataseinhibitoren und das antiöstrogene Tamoxifen eingesetzt. Da die Aromatase für die Östrogensynthese erforderlich ist, wird durch ihre Hemmung der Östrogenspiegel gesenkt und bei den hormonsensitiven Tumoren die Zellproliferation. Diese Substanzen werden in der Brustkrebstherapie eingesetzt.

Verordnungshäufigkeit nach Wirkstoffen

Die höchste Behandlungsprävalenz der im ambulanten Sektor verordneten onkologischen Wirkstoffe weist Tamoxifen auf, ein Östrogen-Rezeptorantagonist, der – wie auch die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol – zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt wird. Im Vergleich mit Tamoxifen wurden für Anastrozol und Letrozol bei der Therapie von Patientinnen mit frühem Brustkrebs ohne antiöstrogene Vorbehandlung sowohl in Bezug auf den Endpunkt „Gesamtüberleben" als auch auf den Endpunkt „Rezidivfreiheit" ein Zusatznutzen festgestellt. Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ergab die Datenlage keinen Zusatznutzen der Aromatasehemmer im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen (Ryden et al. 2016; van de Velde et al. 2010; John-Baptiste et al. 2013).

Tabelle 2.43: TOP 20 Onkologika mit höchster Behandlungsprävalenz im ambulanten Sektor

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	behandelte Patienten (Anzahl)	Veränderung 2011 bis 2015	
				Patienten (Anzahl)	Prozent
1	L02BA01	Tamoxifen	23.374	4.391	23,1
2	L02AE02	Leuprorelin	12.660	- 49	- 0,4
3	L02BG04	Letrozol	11.713	821	7,5
4	L02BG03	Anastrozol	10.759	- 3.351	- 23,7
5	L01CD01	Paclitaxel	6.808	3.348	96,8
6	L02BB03	Bicalutamid	6.680	169	2,6
7	L01BC02	Fluorouracil	5.570	- 1.623	- 22,6
8	L02BG06	Exemestan	5.442	- 229	- 4,0
9	L01AA01	Cyclophosphamid	5.208	- 602	- 10,4
10	L01XA02	Carboplatin	4.549	1.041	29,7
11	L01XC02	Rituximab	4.245	923	27,8
12	L01XX05	Hydroxycarbamid	4.242	620	17,1
13	L01XC07	Evacizumab	3.669	1.158	46,1
14	L01BC05	Gemcitabin	3.519	- 23	- 0,6
15	L01XC03	Trastuzumab	3.234	91	2,9
16	L01XA03	Oxaliplatin	3.188	122	4,0
17	L01DB03	Epirubicin	3.148	- 396	- 11,2
18	L01CD02	Docetaxel	2.742	- 1.902	- 41,0
19	L01CH01	Mistelkraut	2.646	- 3.672	- 58,1
20	L01BC06	Capecitabin	2.629	- 521	- 16,5

Anmerkung: Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

In der folgenden Tabelle werden die Onkologika nach der Anzahl der verordneten Tagesdosen sortiert. Im Vergleich mit der Behandlungsprävalenz zeigen sich Unterschiede in der Rangfolge als Ausdruck unterschiedlicher Therapiedauer und Intensität. Mistelpräparate, durch die GKV erstattet, werden eingesetzt, obwohl es bei keiner mit Mistelpräparaten behandelter onkologischer Erkrankung einen Beleg für

eine Wirkung auf das Tumorwachstum gibt. Sie rangieren bei der Behandlungsprävalenz unter den Top 20 auf Rang 19 und nach Anzahl der Tagesdosen auf Rang 12.

Tabelle 2.44: TOP 20 Onkologika mit den meisten verordneten Tagesdosen im ambulanten Sektor

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff				Veränderung 2011 zu 2015 (Prozent)		
			Tagesdosen insgesamt	Tagesdosen pro Empfänger	Kosten je DDD*	Tagesdosen insgesamt	Tagesdosen pro Empfänger	Kosten je DDD*
1	L02BA01	Tamoxifen	6.685.630	286	0,21	30,1	6	1,0
2	L02AE02	Leuprorelin	3.280.291	259	5,32	-12,6	-12	12,3
3	L02BG04	Letrozol	3.202.948	273	0,76	8,1	0	-84,7
4	L02BG03	Anastrozol	3.030.132	282	0,87	-20,6	4	-72,9
5	L01BC02	Fluorouracil	1.709.802	307	0,63	0,8	30	-9,1
6	L02BG06	Exemestan	1.411.984	259	1,27	2,2	6	-76,7
7	L02BB03	Bicalutamid	1.353.870	203	3,18	-1,1	-4	-14,2
8	L01XC03	Trastuzumab	638.559	197	116,22	4,8	2	0,6
9	L01CD01	Paclitaxel	554.125	81	64,81	101,7	3	1,0
10	L02AE01	Buserelin	549.218	252	5,89	-7,8	1	-2,1
11	L01XX05	Hydroxycarbamid	529.917	125	5,72	17,5	0	-14,9
12	L01CH01	Mistelkraut	526.730	199	3,08	-55,5	6	7,2
13	L02AE04	Triptorelin	500.816	247	6,01	13,5	9	-1,6
14	L01XC07	Bevacizumab	441.520	120	190,08	92,6	32	-0,5
15	L01XC02	Rituximab	373.325	88	130,62	26,4	-1	-0,3
16	L01XA02	Carboplatin	314.078	69	13,81	24,9	-4	-5,0
17	L02BA03	Fulvestrant	298.350	183	35,40	33,3	15	-3,1
18	L01XE01	Imatinib	263.064	234	141,25	-2,5	1	0,4
19	L02AE03	Goserelin	249.060	231	5,95	-38,5	6	-3,4
20	L01DB03	Epirubicin	238.053	76	21,08	-12,7	-2	-5,2

* DDD = defined daily dose (definierte Tagesdosis); Grundgesamtheit mindestens an einem Tag BARMER-Versicherte, 2015 N = 9.046.258, 2011 N = 9.074.859

2.7 Tumortherapie in den letzten Lebensmonaten

Krebserkrankungen gehören mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. In den letzten Jahren gibt es in der (Fach-)Öffentlichkeit eine verstärkte Aufmerksamkeit für die letzte Phase des Lebens und das Versterben. Ausdruck dessen sind die Verankerung der Palliativmedizin in der ärztlichen Ausbildung, der Ausbau von Hospizen und nicht zuletzt gesetzliche Regelungen zum Anspruch auf eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung.

Ziel palliativmedizinischer Maßnahmen ist es, eine an den Bedürfnissen der schwerkranken Patienten ausgerichtete Versorgung zu gewährleisten mit dem Fokus, die Symptome kontrollieren zu können und damit zu einer Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität beizutragen. Allerdings – so stellen Experten fest – fehle es noch an strukturellen Voraussetzungen sowie fachlichen Kenntnissen palliativmedizinischer Versorgung bei Ärzten und Pflegenden. In Bezug auf palliativmedizinische Maßnahmen werden nicht nur regionale Unterschiede, sondern auch ein Nebeneinander von (kurativer) Über- und (palliativer) Unterversorgung beobachtet (Radbruch et al. 2015). Palliativmedizin bedeutet auch, Nutzen und Belastung von Maßnahmen „offen und ehrlich" mit dem Patienten zu besprechen. Die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung benennt einige Qualitätsindikatoren basierend auf Expertenkonsens. Ein Indikator (QI 6) bezieht sich auf die Durchführung tumorspezifischer Maßnahmen innerhalb von 14 Tagen vor Versterben. Dieser Anteil sollte niedrig sein. Der Indikator ist vor dem Hintergrund der Erfahrung zu sehen, dass in der letzten Lebensphase noch Onkologika der Dritt- und Viertlinientherapie eingesetzt werden. Diese belasten die Patienten unnötig.

Wie weiter oben ausgeführt, liegt der Schwerpunkt der onkologischen Versorgung – so auch im letzten Lebensjahr – im ambulanten Sektor. Es zeigt sich in allen Sektoren eine Zunahme der onkologischen Behandlung über die Zeit. Hierbei muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass nicht in allen Fällen von einer Überversorgung ausgegangen werden kann, da zum einen die Erkrankung einen unerwartet fulminanten Verlauf nehmen kann, Patienten auch unter Therapie versterben oder Maßnahmen palliativmedizinisch durchgeführt werden (Radbruch et al. 2015). Letzteres wird jedoch kontrovers

diskutiert. In Deutschland hat die Initiative „Klug entscheiden“[1] (choosing wisely) Kriterien benannt, wann bei Patienten mit soliden Tumoren eine tumorspezifische Therapie nicht mehr durchgeführt werden soll[2]. Aus palliativmedizinischer Sicht wurde die Empfehlung ausgesprochen, in der Sterbephase keine Maßnahmen durchzuführen, die nicht dem Therapieziel bestmöglicher Lebensqualität dienen (Fölsch und Hasenfuss 2016; Hasenfuss et al. 2016).

Die nachstehenden Tabellen zeigen für Versicherte der BARMER mit einer Tumordiagnose, die 2015 beziehungsweise 2012 verstorben sind, den Anteil mit onkologischer Behandlung im letzten Lebensjahr differenziert nach Quartalen vor ihrem Tod, wobei die Todesursache in den Routinedaten nicht dokumentiert ist. Die Tabellen – differenziert für den ambulanten und stationären Sektor sowie für gesamt – weisen einerseits die Behandlungsprävalenz im zeitlichen Abstand zum Tod aus, zum anderen die Anzahl der Behandlungsquartale mit Onkologika im letzten Lebensjahr. Zusätzlich zeigt eine weitere Tabelle die Behandlungsprävalenz in den letzten 90 Lebenstagen.

Tabelle 2.45: Ambulante Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod

Zeitraum	Behandlungsprävalenz mit Onkologika in vier Quartalen zu 91 Tagen vor dem Versterben (Prozent)								
	im ... Quartal vor dem Versterben				Anzahl Quartale mit onkologischer Therapie				
	letzten Quartal	zweit-letzten Quartal	dritt-letzten Quartal	viert-letzten Quartal	null	eins	zwei	drei	vier
Jahr 2012	25,5	26,8	24,4	21,6	60,8	9,7	9,8	9,7	9,9
Jahr 2015	25,3	25,8	23,4	21,2	62,4	9,3	8,8	8,9	10,5
Veränderung 2012 bis 2015	- 0,7	- 3,5	- 3,8	- 1,7	2,6	- 4,6	- 9,6	- 8,2	5,8

Anmerkung: Versicherte mit Tumordiagnose verstorben im Jahr 2012 N = 31.456, im Jahr 2015 N = 34.387

1 „Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Sie stellt Empfehlungen für sinnvolle Leistungen zusammen, die bislang zu wenig umgesetzt werden und gibt Hinweise zu Leistungen, die mangels Evidenz unterlassen werden sollten.
2 DGHO: a) schlechter Allgemeinzustand (WHO/ECOG > 2); b) kein Ansprechen bei vorherigen evidenzbasierten Tumortherapien; c) keine harte Evidenz, die den klinischen Nutzen einer weiteren Tumortherapie unterstützt.

Tabelle 2.46: Stationäre Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod

Zeitraum	Behandlungsprävalenz mit Onkologika in vier Quartalen zu 91 Tagen vor dem Versterben (Prozent)								
	im ... Quartal vor dem Versterben				Anzahl Quartale mit onkologischer Therapie				
	letzten Quartal	zweit-letzten Quartal	dritt-letzten Quartal	viert-letzten Quartal	null	eins	zwei	drei	vier
Jahr 2012	11,6	8,5	6,6	5,2	80,9	10,9	4,8	2,3	1,1
Jahr 2015	11,2	8,1	6,1	4,6	81,7	10,6	4,5	2,2	1,0
Veränderung 2012 bis 2015	- 3,0	- 4,8	- 7,8	- 11,0	1,1	- 2,6	- 7,2	- 3,6	- 14,0

Anmerkung: Versicherte mit Tumordiagnose verstorben im Jahr 2012 N = 31.456, im Jahr 2015 N = 34.387

Tabelle 2.47: Ambulante und/oder stationäre Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod

Zeitraum	Behandlungsprävalenz mit Onkologika in vier Quartalen zu 91 Tagen vor dem Versterben (Prozent)								
	im ... Quartal vor dem Versterben				Anzahl Quartale mit onkologischer Therapie				
	letzten Quar-tal	zweit-letzten Quar-tal	dritt-letzten Quar-tal	viert-letzten Quar-tal	null	eins	zwei	drei	vier
Jahr 2012	33,5	32,5	28,8	25,1	51,8	12,5	11,7	11,8	12,2
Jahr 2015	32,9	31,1	27,5	24,4	53,8	12,2	10,7	10,7	12,5
Veränderung 2012 bis 2015	- 1,9	- 4,2	- 4,3	- 2,8	3,8	- 2,6	- 8,7	- 8,7	3,1

Anmerkung: Versicherte mit Tumordiagnose verstorben im Jahr 2012 N = 31.456, im Jahr 2015 N = 34.387

Tabelle 2.48: Behandlungsprävalenz mit Onkologika im letzten Quartal vor dem Versterben

Zeitraum	Behandlungsprävalenz mit Onkologika im letzten Quartal vor dem Versterben (Prozent) Tage vor dem Versterben		
	1 bis 30 Tage	31 bis 60 Tage	61 bis 90 Tage
Jahr 2012	15,2	20,3	21,5
Jahr 2015	15,2	20,0	21,0
Veränderung 2012 bis 2015	- 0,1	- 1,4	- 2,1

Anmerkung: Versicherte mit Tumordiagnose verstorben im Jahr 2012 N = 31.456, im Jahr 2015 N = 34.387

In der Auswertung wird deutlich, dass rund die Hälfte der im Beobachtungsjahr verstorbenen Krebspatienten keine Chemotherapie erhalten hat. Etwa zwölf Prozent standen hingegen alle vier Quartale unter medikamentöser onkologischer Therapie. Im letzten Quartal vor dem Versterben waren es immerhin noch fast ein Drittel der Patienten. Seit 2012 ist die zytostatische Behandlung im letzten Lebensquartal etwas zurückgegangen. Betrachtet man die Therapie in den letzten 30 Tagen vor dem Tod, so zeigt sich gegenüber 2012 keine Veränderung in der Häufigkeit, mit der Onkologika noch im Verlauf des letzten Quartals eingesetzt werden.

2.8 Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose

Der Bertelsmann Faktencheck Spotlight Gesundheit zur Palliativversorgung berichtete, dass laut einer repräsentativen Umfrage 76 Prozent der Deutschen den Wunsch haben, zu Hause zu sterben (zehn Prozent geben Hospiz, sechs Prozent das Krankenhaus, zwei Prozent das Altenheim als Ort an, sechs Prozent Sonstiges/weiß nicht. Knapp die Hälfte (46 Prozent) stirbt jedoch im Krankenhaus, ein hoher Prozentsatz (2013: 31 Prozent) im Pflegeheim. Es zeigten sich bei dieser Untersuchung starke regionale Unterschiede, doch konnten nur wenige erklärende Faktoren identifiziert werden.

Die Gründe sind wahrscheinlich multifaktoriell. Sie können auf einer Entscheidung des Patienten beruhen, der trotz seines grundsätzlichen Wunsches, zu Hause zu versterben, bei Verschlechterung seines Zustands Symptomlinderung durch stationäre

Krankenhausbehandlung wünscht. Auch kann es Angst vor dem Tod oder Sterbeprozess sein, der Patienten dann doch in das Krankenhaus führt. Aber nicht immer ist es der Patient, der über den Sterbeort entscheidet. Häufig sind es Angehörige oder Pflegende im Heim, die eine stationäre Aufnahme bewirken, weil sie sich durch die Begleitung des Sterbeprozesses überfordert fühlen. Dass palliativmedizinische Angebote und Pflege zu Hause auch fehlen können und für die stationäre Einweisung ausschlaggebend sind, ist eine weitere Erklärungsmöglichkeit, deren Bedeutung im Rahmen dieser Untersuchung nicht abgeschätzt werden kann.

Tabelle 2.49: Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose

Jahr	Tumorpatienten verstorben im jeweiligen Jahr		
	insgesamt (Anzahl)	im Krankenhaus	
		Anzahl	Prozent
2012	31.456	16.000	50,9
2015	34.387	17.171	49,9

In der hier durchgeführten Untersuchung war für 49,9 Prozent der Versicherten der BARMER mit einer Tumorerkrankung im Jahr 2015 der Sterbeort das Krankenhaus, 2012 war der Anteil gleich groß (50,9 Prozent). Auch Zich und Sydow (2015) berichten weitgehend stabile Werte für die Jahre 2008 bis 2013. Dasch et al. (2015) berichten in ihrer Analyse von Todesbescheinigungen ausgewählter Regionen in Westfalen-Lippe einen leichten Rückgang des Sterbeortes Krankenhaus zwischen 2001 und 2011 hin zu einer Verlagerung des Sterbeortes in Alten- oder Pflegeheime, Palliativstationen und Hospize.

Dies ist ein methodischer Schwachpunkt der vorliegenden Analyse: Als Sterbeort Krankenhaus wird auch das Versterben auf eine speziell dafür im Krankenhaus eingerichtete Palliativstation gezählt. Dies ist zwar formal korrekt, inhaltlich aber nicht.

Es stellt sich auch die Frage, ob es regionale Unterschiede beim Sterbeort gibt. Die folgende Tabelle zeigt den Sterbeort nach KV-Region. Der Anteil der im Krankenhaus

versterbender Krebspatienten unterscheidet sich zwischen den KV-Regionen. Den niedrigsten Anteil weist Schleswig-Holstein mit rund 46 Prozent – und etwa neun Prozent unter dem Durchschnitt –auf, den höchsten Bayern mit 55 Prozent und damit neun Prozent über dem Durchschnitt aller KV-Regionen. Bis auf drei Regionen war bei den übrigen seit 2011 ein Rückgang des Versterbens im stationären Sektor zu beobachten. Ein deutlicher Anstieg zeigt sich nur für Versicherte im Saarland. Hier ist der Ausbau palliativmedizinischer Angebote im Krankenhaus die wahrscheinliche Ursache.

Tabelle 2.50: Sterbeort Krankenhaus im Jahr 2015 verstorbener BARMER-Versicherter im Vergleich zum Jahr 2011 nach KV-Regionen

Rang	KV-Region	2015 (Prozent)	Veränderung 2012 bis 2015 (Prozent)
1	Schleswig-Holstein	46,2	-1,7
2	Baden-Württemberg	47,7	-0,2
3	Niedersachsen	47,7	-3,6
4	Sachsen-Anhalt	47,9	-9,8
5	Hamburg	48,2	0,3
6	Bremen	49,3	-13,1
7	Rheinland-Pfalz	49,3	-5,1
8	Hessen	49,9	5,1
9	Mecklenburg-Vorpommern	50,4	-0,6
10	alle KV-Regionen	50,5	-2,0
11	Berlin	51,2	-0,7
12	Westfalen-Lippe	51,5	-1,1
13	Brandenburg	52,1	-3,2
14	Sachsen	52,6	-3,4
15	Thüringen	52,7	-8,2
16	Nordrhein	52,8	-3,9
17	Saarland	54,2	25,3
18	Bayern	55,0	-3,5

Anmerkung: BARMER-Versicherte verstorben im Jahr 2012 N = 31.456, im Jahr 2015 N = 34.387; die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands des Jahres 2015 standardisiert.

2.9 Verwurf bei onkologischen Rezeptur-Arzneimitteln

Die Zubereitung applikationsfertiger Zytostatika-Infusionen (Rezepturen) geschieht patientenindividuell, da sich die Dosierung dieser Arzneimittel nach der Körperoberfläche oder dem Gewicht des Patienten richtet. In welchem Umfang hierbei nicht verwertbare Restsubstanz („Verwurf") übrigbleibt, hängt von der Praxistauglichkeit der verfügbaren Einzeldosisstärken der Arzneimittel ab. Da auch der nicht für den Patienten benötigte verworfene Teil der Arzneimittel bezahlt werden muss, können pharmazeutische Hersteller ihren Umsatz und Gewinn dadurch steigern, dass sie nur Packungsgrößen anbieten, die zu relevantem Verwurf führen.

Eine Möglichkeit, diesen patientenindividuell resultierenden Verwurf zu minimieren, ist die Nutzung der Restsubstanz für die Zubereitung von Zytostatika-Rezepturen weiterer Patienten. Laut Hilfstaxe ist dies in Deutschland so vorgesehen, sodass Verwurf nur bei dem (letzten) Patienten des Tages je Wirkstoff resultiert und dessen Krankenkasse in Rechnung gestellt wird, bei dem die Restsubstanz nicht mehr für einen weiteren Patienten verwendet werden kann. Diese Möglichkeit zur Verringerung des Verwurfs bei onkologischen Rezepturarzneimitteln ist nur nutzbar, wenn zeitgleich mehrere Patienten durch eine Apotheke mit demselben Wirkstoff versorgt werden müssen. Zudem limitiert die begrenzte Haltbarkeit angebrochener onkologischer Arzneimittel die Nutzbarkeit der Restsubstanz für weitere Patienten. Pharmazeutische Hersteller können ihren Umsatz daher auch dadurch steigern, dass sie entweder keine Angaben zur Haltbarkeit angebrochener Arzneimittel machen, oder aber Angaben, die unter der tatsächlichen Haltbarkeit der Anbrüche liegen.

Ausgaben für Verwurf bei onkologischen Rezepturarzneimitteln für BARMER-Versicherte

Da die Abrechnungsdaten für onkologische Rezepturarzneimittel Angaben zum nicht mehr verwertbaren und in Rechnung gestellten Verwurf enthalten, kann die quantitative Dimension des Problems durch Analyse von Krankenkassendaten ermittelt werden.

In der folgenden Tabelle wird nach onkologischer Wirkstoffgruppe dargestellt, welcher Anteil von Patienten von nicht mehr für andere Patienten weiterverwendbarem Verwurf betroffen ist und welche Kosten für die Therapie und für den Verwurf für die BARMER im Jahr 2015 dadurch entstanden sind. Über alle onkologischen Rezepturen betrachtet, entstand bei knapp 13 Prozent der Versicherten mit einer onkologischen Rezeptur im Jahr 2015 ein Verwurf, bezogen auf alle Kosten für onkologische Rezepturen lag der Kostenanteil für den Verwurf bei 2,4 Prozent.

2015 wurden im Rahmen der onkologischen Behandlung ~10 Mio. € für Arzneimittel ausgegeben, die die Patienten weder brauchten noch erhalten haben.

Tabelle 2.51: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Patienten			Kosten (Euro)		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf		insgesamt (Euro)	für Verwurf	
			Anzahl	Prozent		Euro	Prozent
L01A	Alkylantien	6.680	1.355	20,3	4.810.082	213.774	4,4
L01B	Antimetabolite	10.911	927	8,5	32.669.715	1.806.620	5,5
L01C	pflanzliche Alkaloide/andere natürliche Mittel	13.099	1.512	11,5	56.136.654	1.597.161	2,8
L01D	zytotoxische Antibiotika/ verwandte Substanzen	6.168	730	11,8	13.145.406	301.451	2,3
L01X	andere antineoplastische Mittel	26.928	3.444	12,8	298.472.410	5.995.792	2,0

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Patienten			Kosten (Euro)		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf		insgesamt (Euro)	für Verwurf	
			An-zahl	Pro-zent		Euro	Pro-zent
-L01XA	Platinverbindungen	9.693	577	6,0	14.836.427	69.208	0,5
-L01XC	monoklonale Antikörper	12.935	1.786	13,8	250.674.699	2.588.789	1,0
-L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren	72	51	70,8	1.201.826	125.733	10,5
-L01XX	andere antineo-plastische Mittel	4.228	1.030	24,4	31.759.459	3.212.062	10,1
	insgesamt	63.786	7.968	12,5	405.234.268	9.914.797	2,4

Anmerkung: Die Anzahl der Patienten entspricht verschiedenen Patienten je Wirkstoff, dabei kann ein Patient mehrere Rezepturen mit dem gleichen Wirkstoff erhalten haben. Je Wirkstoffgruppe wird ein Patient, der mehrere Wirkstoffe erhalten hat, mehrfach gezählt.

Nach Angaben des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenkassen beliefen sich die Kosten für den Verwurf onkologischer Rezepturarzneimittel im Jahr 2015 auf mehr als 60 Millionen Euro. Für die USA berechnet eine aktuelle Analyse, dass zehn Prozent der Ausgaben für onkologische Arzneimittel, das sind 1,8 Milliarden US-Dollar jährlich, auf den Verwurf entfallen (Bach et al. 2016).

Die folgende Tabelle zeigt den Umfang und die Kosten des Verwurfs onkologischer Rezepturarzneimittel aufgeschlüsselt nach einzelnen Wirkstoffen für BARMER-Versicherte im Jahr 2015.

Tabelle 2.52: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten

ATC-Kode	Wirkstoff	Patienten		Kosten in Euro		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf (Prozent)	insgesamt (Euro)	für Verwurf	
					Euro	Prozent
L01XX32	Bortezomib	1.106	51,3	17.701.634	2.817.584	15,9
L01BC07	Azacitidin	368	74,5	5.541.643	956.261	17,3
L01CD01	Paclitaxel	6.797	12,2	35.830.450	944.612	2,6
L01BC08	Decitabin	146	93,2	2.406.855	660.016	27,4
L01XC03	Trastuzumab	3.015	12,3	66.538.499	586.375	0,9
L01CD04	Cabazitaxel	152	92,8	2.551.522	513.820	20,1
L01XC14	Trastuzumab emtansin	277	58,1	9.941.746	508.280	5,1
L01XC11	Ipilimumab	112	60,7	6.110.562	385.508	6,3
L01DB01	Doxorubicin	2.322	15,8	7.642.400	263.822	3,5
L01XC07	Bevacizumab	3.641	10,0	83.022.549	258.494	0,3
L01XC12	Brentuximab vedotin	35	68,6	1.636.599	188.763	11,5
L01XX41	Eribulin	353	43,6	2.895.327	176.349	6,1
L01XC08	Panitumumab	430	32,8	7.432.189	171.584	2,3
L01BA04	Pemetrexed	879	20,7	17.210.399	164.994	1,0
L01XC02	Rituximab	3.571	9,5	41.603.520	157.028	0,4
L01AA09	Bendamustin	1.310	66,6	3.659.240	152.060	4,2
L01XX44	Aflibercept	252	56,0	1.752.238	125.992	7,2
L01XE09	Temsirolimus	72	70,8	1.201.826	125.733	10,5
L01XC21	Ramucirumab	138	47,1	2.608.277	82.865	3,2
L01XC06	Cetuximab	747	14,5	11.644.575	76.828	0,7
L01XC18	Pembrolizumab	73	46,6	1.439.476	68.963	4,8
L01XX02	Asparaginase	6	33,3	202.436	60.503	29,9
L01XA03	Oxaliplatin	3.182	6,5	9.901.023	58.718	0,6
L01XC17	Nivolumab	256	38,7	3.407.777	57.732	1,7
L01CD02	Docetaxel	2.731	8,4	12.575.663	56.115	0,4
L01AA03	Melphalan	158	91,1	101.505	53.100	52,3

ATC-Kode	Wirkstoff	Patienten		Kosten in Euro		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf (Prozent)	insgesamt (Euro)	für Verwurf	
					Euro	Prozent
L01CX01	Trabectedin	110	48,2	2.366.330	47.330	2,0
L01XC15	Obinutuzumab	77	9,1	1.563.145	40.368	2,6
L01BB04	Cladribin	48	37,5	117.087	15.765	13,5
L01DB11	Pixantron	21	81,0	162.860	14.867	9,1
L01CA01	Vinblastin	126	31,0	95.973	12.310	12,8
L01CA05	Vinflunin	80	35,0	777.867	10.889	1,4
L01DB03	Epirubicin	3.141	6,2	5.011.495	10.503	0,2

Anmerkung: Nur Wirkstoffe mit Verwurfkosten über 10.000 Euro; die Anzahl der Patienten entspricht verschiedenen Patienten je Wirkstoff, dabei kann ein Patient mehrere Rezepturen mit dem gleichen Wirkstoff erhalten haben. Je Wirkstoffgruppe wird ein Patient, der mehrere Wirkstoffe erhalten hat, mehrfach gezählt.

Die höchsten Kosten für den Verwurf entstanden bei Bortezomib: 16 Prozent der Ausgaben entfallen auf den Verwurf, entsprechend 2,8 Millionen Euro jährlich nur bei diesem, für die Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzten Arzneimittels (Velcade®, Janssen-Cilag). Für vier Wirkstoffe betragen die Kosten des Verwurfs mehr als 20 Prozent der Ausgaben für das Arzneimittel. Bei Melphalan sind die Kosten für den Verwurf sogar größer (52 Prozent) als die Kosten für den benötigten Wirkstoff. Für fünf weitere Wirkstoffe liegen die Kosten für den Verwurf zwischen zehn und 20 Prozent der Gesamtkosten.

Unvermeidbare Restmengen oder Marketingstrategie der Hersteller?

Dass hier nicht unvermeidbarer Verwurf, sondern eine Strategie zur Gewinnmaximierung pharmazeutischer Hersteller durch Anbieten praxisuntauglicher Einzeldosisstärken vorliegt, soll am Beispiel von Bortezomib dargestellt werden.

Die einzige in Deutschland marktgängige Einzeldosisstärke von Bortezomib enthält 3,5 mg Wirkstoff. Die durchschnittlich für einen Patienten benötigte Wirkstoffmenge beträgt 2,2 mg Wirkstoff (1,3 mg/m^2 Körperoberfläche). Damit verbleibt durchschnittlich ein Rest von 37 Prozent der Gesamtmenge als Verwurf. Die bis vor fünf Jahren von

Janssen-Cilag angebotene 1 mg Dosisstärke von Bortezomib nahm der Hersteller vom Markt, wodurch der Verwurf um fast 50 Prozent gesteigert worden ist. Ökonomisch ist diese Strategie für Janssen-Cilag durchaus lukrativ, da sich der vom GKV-Spitzenverband berechnete jährliche Verwurf von Bortezomib auf 16 Millionen Euro beläuft.

Dass diese Strategie auch landesspezifisch möglich ist, zeigt das Beispiel von Pembrolizumab (Keytruda®, MSD). In den USA hat der Hersteller die 50 mg-Einzeldosis durch eine 100-mg-Einzeldosis ersetzt. Bei einer durchschnittlich benötigten Dosis von 140 mg pro Patient (Clark et al. 2011) konnte so der Verwurf von 10 mg auf 60 mg, das heißt auf das Sechsfache gesteigert werden. In Deutschland ist weiterhin die 50-mg-Einzeldosisstärke auf dem Markt.

Fehlende oder falsche Angaben zur Haltbarkeit als Umsatztreiber

Die Verwendung von Restmengen für weitere Patienten findet ihre Grenze in der Haltbarkeit der angebrochenen Stammlösung. Hier müssen mikrobiologische und physiko-chemische Aspekte berücksichtigt werden. Während mikrobiologische Aspekte von der Apotheke gut und regelhaft geprüft werden können, stützt sich der Apotheker üblicherweise auf Angaben des Herstellers zur physiko-chemischen Haltbarkeit der Anbrüche. Der pharmazeutische Hersteller ist jedoch nicht verpflichtet, die physiko-chemische Haltbarkeit zu untersuchen und die Ergebnisse mitzuteilen. Nicht nur, dass er nicht zur Durchführung dieser Analysen verpflichtet ist, er kann auch durch Angabe einer unrealistisch kurzen Haltbarkeit die Weiterverwendung der Restmengen ohne sachlichen Grund verhindern.

Auch hier ist Bortezomib ein prägnantes Beispiel. Bereits die nur an den Tagen 1, 4, 8 und 11 des 21-tägigen Zyklus erfolgende Applikation ermöglicht die Verwendung von Restmengen für mehrere Patienten allenfalls in großen Zentren. Darüber hinaus gibt Janssen-Cilag die Haltbarkeit der Anbrüche mit acht Stunden an und erschwert so die Weiterverwendung deutlich.

Hiergegen wäre nichts einzuwenden, wenn nicht zahlreiche unabhängige Untersuchungen eine deutlich längere physiko-chemische Stabilität von Bortezomib-Anbrüchen zeigen würden. Die 2017 von Nissen und Mitarbeitern in dem European Journal of Hospital Pharmacy veröffentlichte Studie zeigt eine Stabilität von Bortezomib-Lösung ohne Wirkverlust oder Degradationsprodukte über zwölf Tage bei üblicher Lagerung bei 5 Grad Celsius und bestätigt damit ältere Untersuchungen (Walker et al. 2014; Vanderloo et al. 2011).

Kein Einzelfall, wie der Expertenbeitrag von Krämer, Leiterin der Apotheke der Universitätsklinik Mainz, im vorliegenden Arzneimittelreport zeigt. Krämer und ihre Mitarbeiter haben für zahlreiche onkologische Rezepturarzneimittel zeigen können, dass die tatsächliche Stabilität der Anbrüche die Herstellerangaben – oder bei fehlenden Angaben des Herstellers die ersatzweise angenommene Haltbarkeit von 24 Stunden – weit überschreitet.

Die Nicht-Untersuchung der physiko-chemischen Haltbarkeit der Anbrüche von onkologischen Rezepturarzneimitteln und die falsche Angabe einer nur kurzen Haltbarkeit sind praktizierte Strategien pharmazeutischer Hersteller zur Maximierung des Verwurfs, das heißt zum Verkauf von Arzneimittelwirkstoff, den der Patient nicht braucht.

Lösungsstrategien zur Minimierung von Kosten für Verwurf

Wie der dargestellte Umfang von und die daraus resultierenden Kosten für Verwurf onkologischer Rezepturarzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 zeigen, ist die Strategie der patienten- und krankenkassenübergreifenden Nutzung von Restmengen unzureichend wirksam.

Es ist inakzeptabel, dass die BARMER jährlich für vermeidbaren Verwurf zehn Millionen Euro für Arzneimittel, die die Versicherten gar nicht erhalten, an pharmazeutische Unternehmen bezahlt. Diese medizinisch nutzenfreien Ausgaben der Solidargemeinschaft können nicht von Heilberuflern und Krankenkassen, aber durch politische Entscheidungen vermieden werden:

Praxistaugliche Einzeldosisstärken als Voraussetzung für die Zulassung von onkologischen Rezepturarzneimitteln durchsetzen

Verwurf ist durch sinnvolle Auswahl verfügbarer Einzeldosisstärken zu minimieren. Clark und Mitarbeiter haben für Bortezomib gezeigt, dass allein die Reduktion der Wirkstoffmenge in der einzig angebotenen Wirkstärke von 3,5 mg auf 3,0 mg den Verwurf um 36 Prozent verringern würde. Bei Verfügbarkeit von zwei Einzeldosisstärken mit 2,5 mg und 0,5 mg würde der Verwurf um 62 Prozent reduziert (Clark et al. 2011). Bach und Mitarbeiter haben berechnet, dass bei Verfügbarkeit einer weiteren Einzeldosisstärke bei 18 der 20 führenden onkologischen Rezepturarzneimittel der Verwurf auf drei Prozent der Gesamtmenge reduziert werden kann (Bach et al. 2016). Ein unvermeidbarer Verwurf dürfte damit in der Größenordnung von drei Prozent liegen.

Eine Untersuchung aus den USA wendet diesen Ansatz auf Olaratumab an und zeigt, dass der Verwurf um 87,6 Prozent reduziert werden könnte (Sheffield et al. 2017).

Obligate Durchführung von Untersuchungen zu physiko-chemischer Stabilität als Voraussetzung für die Zulassung von onkologischen Rezepturarzneimitteln

Die mit Geldern der Solidargemeinschaft finanzierten Untersuchungen zur Stabilität der Anbrüche onkologischer Rezepturarzneimittel sind aus zwei Gründen nicht als Lösung des Problems anzusehen: Erstens werden Kosten, die der pharmazeutische Hersteller im Rahmen des Zulassungsprozesses tragen müsste, auf die Versichertengemeinschaft oder den Steuerzahler verlagert. Zweitens können diese Untersuchungen unbeschadet ihrer fachlichen Qualität dem Apotheker nicht die verbindliche Rechtssicherheit einer offiziellen Angabe des pharmazeutischen Herstellers bieten. In einer 2014 publizierten Umfrage unter Krankenhausapothekern gaben über 90 Prozent der Apotheker an, sich bezüglich der Stabilität nicht nur auf die Fachinformationen zu stützen. Gleichzeitig gaben aber auch 67 Prozent an, einen Unterschied darin zu sehen, ob Angaben aus Fachinformationen oder anderen Quellen stammen.

Nationale Handlungsmöglichkeiten unabhängig vom Zulassungsverfahren

Für pharmazeutische Hersteller ist es ökonomisch nachteilig, Einzeldosisstärken mit dem geringsten möglichen Verwurf auf den Markt zu bringen. Auch ist ihr Gewinn größer, wenn sie die tatsächliche physiko-chemische Haltbarkeit der Anbrüche ihrer Arzneimittel nicht untersuchen oder unrealistisch kurz angeben. Ohne rechtliche Verpflichtung der Hersteller ist daher keine Problemlösung zu erwarten. Die Verpflichtung zur Minimierung des Verwurfs könnte wie dargestellt im Zulassungsverfahren verankert werden. Da Zulassungen heute auf europäischer Ebene erfolgen und die notwendigen Änderungen einen langen Vorlauf benötigen, ist dieser Weg – nicht zuletzt wegen der Einflussnahme pharmazeutischer Hersteller – nicht sicher erfolgreich.

Kurzfristig national und auch für bereits zugelassene Arzneimittel wirksam wäre eine Regelung über den Erstattungspreis: Wenn pharmazeutische Hersteller für die Kosten des Verwurfs aufgrund inadäquater Einzeldosisstärke aufkommen müssten, wäre es erstmals auch für sie ökonomisch vorteilhaft, praxistaugliche Einzeldosisstärken anzubieten.

Wie das Beispiel Pembrolizumab in den USA zeigt, werden ansonsten pharmazeutische Hersteller nicht darauf verzichten, durch beliebige Veränderung der verfügbaren Einzeldosisstärken ihren Gewinn zu adjustieren.

2.10 Versorgungsengpässe bei onkologischen Arzneimitteln

Es gibt onkologische Erkrankungen, deren erfolgreiche Behandlung auf einem nicht durch gleichwertige Alternativen ersetzbaren Wirkstoff beruht. So ist beispielsweise Melphalan in der Hochdosistherapie von Patienten mit multiplem Myelom nicht durch andere Substanzen ersetzbar. Zumindest bei 48 Patienten in Deutschland führte ein Versorgungsengpass von Melphalan zur Verschiebung der autologen Stammzelltransplantation. Für Patienten ist dies mit dem Risiko des Fortschreitens der Erkrankung und der Verschlechterung der Behandlungsprognose verbunden. Nachvollziehbar stellt dies eine Katastrophe bei und für Patienten dar, bei denen bei zeitgerechter Therapie Aussicht auf Heilung der Erkrankung besteht. In dem Expertenbeitrag von Wörmann im

vorliegenden Arzneimittelreport werden Versorgungsengpässe in der Onkologie aus Sicht der Deutschen Krebsgesellschaft beschrieben. Der Autor berichtet unter anderem von den Ergebnissen einer Umfrage unter 36 Transplantationszentren, die alle Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Melphalan angaben.

Versorgungsengpässe können also ein potenziell lebensbedrohliches Problem für Patienten mit onkologischen Erkrankungen (und nicht nur für diese) sein. Versorgungsengpässe resultieren aus Lieferengpässen, dürfen aber nicht mit diesen gleichgesetzt werden: Von einem Lieferengpass spricht man, wenn ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und nicht im gewünschten Umfang lieferbar ist. Von einem Versorgungsengpass spricht man, wenn durch den Lieferengpass eines bestimmten Präparates bei Fehlen einer gleichwertigen Alternative eines anderen Herstellers aus dem In- oder Ausland die Versorgung von Patienten beeinträchtigt ist.

Probleme bei der Herstellung der Wirkstoffe haben mit einem Anteil von etwa 70 Prozent die größte Bedeutung für Lieferengpässe. Betroffen sind vor allem preiswerte Arzneimittel, deren Patentschutz abgelaufen ist, insbesondere wenn deren Produktion durch einen einzigen Hersteller außerhalb Europas erfolgt (Tidmarsh 2012). Für eine detaillierte Beschreibung der Ursachen von Lieferengpässen wird auf den Beitrag von Wörmann in diesem Report verwiesen.

Im Jahr 2013 wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit ein Lieferengpassregister eingerichtet. Pharmazeutische Unternehmen sind aufgefordert, auf freiwilliger Basis Lieferengpässe für Arzneimittel zu melden, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit besteht. Versorgungsrelevanz liegt nach Auffassung des BfArM vor, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient, oder der Patient würde bei fehlender Behandlung schwer geschädigt.
- Das Arzneimittel ist für die Gesamtbevölkerung relevant.
- Es sind keine therapeutischen Alternativen verfügbar.

- Das Versorgungsrisiko ist relevant erhöht.
- Von einem erhöhten Versorgungsrisiko ist insbesondere dann auszugehen, wenn nur ein Wirkstoff- oder Fertigproduktthersteller vorhanden ist oder nur ein pharmazeutischer Unternehmer das Arzneimittel in den Verkehr bringt.

Das seit April 2017 geltende Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) hat darüber hinaus eine Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen eingeführt, Lieferengpässe an die belieferten Krankenhäuser zu melden. Ein Unterlassen der Meldung ist allerdings nicht strafbesetzt.

Betroffen von Versorgungsengpässen sind vor allem Patienten, deren Behandlung stationär im Krankenhaus erfolgt. Insofern ist es nicht möglich, die Anzahl von durch Lieferengpässe gefährdeter Patienten auf der Basis ambulanter Abrechnungsdaten zu ermitteln. Diese Einschränkung vorausgeschickt wird nachfolgend die Anzahl der im ambulanten Bereich mit onkologischen Arzneimitteln behandelten BARMER-Versicherten dargestellt, für die bereits ein Lieferengpass bestanden hat.

Tabelle 2.53: Verordnungshäufigkeit in den Jahren 2014 und 2015 im ambulanten Bereich bei onkologischen Arzneimitteln für die in den Jahren 2011 bis 2016 ein Lieferengpass bestand (BARMER-Versicherte)

Wirkstoff	ATC-Kode	Patienten mit Therapie		Anteil an Patienten mit Onkologika-Therapie		verordnete DDD		DDD pro Empfänger	
		2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Carmustin	L01AD01	2	1	0,0	0,0	41	35	20,5	35,0
Thiotepa	L01AC01	3	3	0,0	0,0	1	0	0,3	0,0
Daunorubicin	L01DB02	7	9	0,0	0,0	38	44	5,5	4,9
Bosutinib	L01XE14	12	24	0,0	0,0	1.366	2.569	113,9	107,0
Cytarabin	L01BC01	105	128	0,1	0,1	4.418	4.376	42,1	34,2
Melphalan	L01AA03	298	316	0,3	0,3	40.864	43.357	137,1	137,2
Etoposid	L01CB01	581	853	0,5	0,8	42.387	52.491	73,0	61,5

Wirkstoff	ATC-Kode	Patienten mit Therapie		Anteil an Patienten mit Onkologika-Therapie		verordnete DDD		DDD pro Empfänger	
		2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Vinorelbin	L01CA04	987	1.420	0,9	1,3	46.614	60.222	47,2	42,4
Doxorubicin	L01DB01	2.070	2.400	1,9	2,2	142.706	153.672	68,9	64,0
Capecitabin	L01BC06	2.156	2.629	1,9	2,4	166.979	190.909	77,4	72,6
Carboplatin	L01XA02	3.189	4.549	2,9	4,1	244.714	314.010	76,7	69,0
Fluorouracil	L01BC02	4.381	5.570	3,9	5,0	1.369.381	1.709.672	312,6	306,9
Paclitaxel	L01CD01	4.737	6.808	4,3	6,1	402.537	553.644	85,0	81,3
insgesamt		15.174	19.651	13,7	16,7	2.462.047	3.085.000		

Anmerkung: Versicherte mit ambulanter Onkologika-Therapie im Jahr 2014 N = 110.676, im Jahr 2015 N = 111.965; Zusammenstellung der Wirkstoffe nach Expertenbeitrag Wörmann in diesem Report

Die Tabelle zeigt, dass für zahlreiche Onkologika bereits ein zeitweiliger Versorgungsengpass bestanden hat. Insgesamt wurden im Jahr 2015 knapp 20.000 BARMER-Versicherte mit rund drei Millionen Tagesdosen onkologischer Arzneimittel, für die bereits einmal ein dokumentierter Versorgungsengpass bestand, behandelt.

Politischer Handlungsbedarf zur Verhinderung von Versorgungsengpässen unverzichtbarer onkologischer Arzneimittel ist in Anbetracht der Bedeutung dieser Versorgungsengpässe für betroffene Patienten gegeben. Notwendig sind neben den sinnvollen von BfArM und Paul-Ehrlich Institut (PEI) ergriffenen Maßnahmen gesetzgeberische Regelungen: In Anbetracht der potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen für betroffene Patienten ist eine bei Missachtung strafbesetzte Meldepflicht drohender Liefer- und Versorgungsengpässe bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln einzuführen.

Auch reicht die Aufforderung des BfArM an pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittelgroßhandlungen, geeignete Vorkehrungen zur Gewährleistung der Verfügbarkeit der versorgungskritischen und melderelevanten Arzneimittel zu

ergreifen, nicht aus. Nach der Apothekenbetriebsordnung sind sowohl öffentliche Apotheken (für bestimmte Arzneimittel) und Krankenhausapotheken verpflichtet, Arzneimittel entsprechend ihres Bedarfs für ein beziehungsweise zwei Wochen vorrätig zu halten. Weiterhin sind Arzneimittelgroßhändler nach § 52 b AMG verpflichtet, einen Arzneimittelvorrat für zwei Wochen vorzuhalten. Dies hat die aufgeführten Versorgungsengpässe nicht verhindert.

Erforderlich ist die Einführung einer Vorratshaltung durch Hersteller für unverzichtbare onkologische Arzneimittel, als Konkretisierung ihrer Verpflichtung zur bedarfsgerechten und kontinuierlichen Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen nach § 52 b Arzneimittelgesetz. Es darf nicht vorausgesetzt werden, dass unternehmerische Entscheidungen die Verpflichtung des pharmazeutischen Herstellers nach § 52 b Arzneimittelgesetz, eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels sicherzustellen, damit der Bedarf von Patienten im Geltungsbereich dieses Gesetzes gedeckt ist, immer ausreichend berücksichtigen.

Vermieden werden könnten dadurch auch exorbitante Preissteigerungen für von Lieferengpässen betroffene Arzneimittel. Während Melphalan normalerweise 150 Euro pro 50 mg kostet, wurden zum Zeitpunkt des Lieferengpasses 4.170 Euro pro 50 mg eines Melphalan-Generikums verlangt.

Literatur

Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dreno, B., Atkinson, V., Liszkay, G., Di Giacomo, A. M., Mandala, M., Demidov, L., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Yan, Y., Wongchenko, M., Chang, I., Hsu, J. J., Koralek, D. O., Rooney, I., Ribas, A., Larkin, J. (2016): Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 17. S. 1248–1260.

Bach, P. B., Conti, R. M., Muller, R. J., Schnorr, G. C., Saltz, L. B. (2016): Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. BMJ 352. i788.

Baker, H. (2017): Trastuzumab biosimilar shows potential for breast cancer. Lancet Oncol 18. e4.

Basch, E. (2013): Toward patient-centered drug development in oncology. N Engl J Med 369. S. 397–400.

Basch, E. (2016): Toward a patient-centered value framework in oncology. JAMA 315. S. 2073–2074.

Beale, S., Dickson, R., Bagust, A., Blundell, M., Dundar, Y., Boland, A., Marshall, E., Plummer, R., Proudlove, C. (2013): Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 31. S. 1121–1129.

Boussiotis, V. A. (2016): Molecular and biochemical aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. N Engl J Med 375. S. 1767–1778.

Bracarda, S., Negrier, S., Casper, J., Porta, C., Schmidinger, M., Larkin, J., Gross Goupil, M., Escudier, B. (2017): How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 17. S. 227–233.

Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Aren Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., Reck, M., Baudelet, C., Harbinson, C. T., Lestini, B., Spigel, D. R. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373. S. 123–135.

Breccia, M. (2010): Hematology: Nilotinib and dasatinib-new ‚magic bullets' for CML? Nat Rev Clin Oncol 7. S. 557–558.

Cataldo, V. D., Gibbons, D. L., Perez-Soler, R., Quintas-Cardama, A. (2011): Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. N Engl J Med 364. S. 947–955.

Chapman, T. M., Perry, C. M. (2004): Everolimus. Drugs 64. S. 861-872; discussion 873–874.

Ciardiello, F., Tortora, G. (2008): EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 358. S. 1160–1174.

Clark, L., Castro, A. P., Fortes, A. F., Santos, F., Clark, O., Engel, T., Pegoretti, B., Teich, V., Vianna, D., Puty, F. (2011): Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. Value Health 14. S. 82–84.

Cortes, J., O'Shaushnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., Chollett, P., Manikas, A., Dieras, V., Delozier, T., Vladimorov, V., Cardoso, F., Koh, H., Bougnoux, P., Dutcus, C. E., Seegobin, S., Mir, D., Meneses, N., Wanders, J., Twelves, C., EMBRACE (2011): Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 377. S. 914–923.

D'Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbe, C., Brady, B., Neyns, B., Schmidt, H., Hassel, J. C., Hodi, F. S., Lorigan, P., Savage, K. J., Miller, W. H., Jr., Mohr, P., Marquez-Rodas, I., Charles, J., Kaatz, M., Sznol, M., Weber, J. S., Shoushtari, A. N., Ruisi, M., Jiang, J., Wolchok, J. D. (2017): Efficacy and safety of Nivolumab alone or in combination with Ipilimumab in patients with mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. J Clin Oncol 35. S. 226–235.

Daste, A., Grellety, T., Gross-Goupil, M., Ravaud, A. (2014): Protein kinase inhibitors in renal cell carcinoma. Expert Opin Pharmacother 15. S. 337–351.

Deeks, E. D. (2017): CT-P10 (Truxima): A Rituximab Biosimilar. BioDrugs.

Dieras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., Krop, I. E., Blackwell, K., Hoersch, S., Xu, J., Green, M., Gianni, L. (2017): Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.

Disis, M. L. N. (2017): JAMA Oncology-The Year in Review, 2016. JAMA Oncol 3. S. 450–451.

Falchook, G. S., Lewis, K. D., Infante, J. R., Gordon, M. S., Vogelzang, N. J., Demarini, D. J., Sun, P., Moy, C., Szabo, S. A., Roadcap, L. T., Peddareddigari, V. G., Lebowitz, P. F., Le, N. T., Burris, H. A., 3rd, Messersmith, W. A., O'Dwyer, P. J., Kim, K. B., Flaherty, K., Bendell, J. C., Gonzalez, R., Kurzrock, R., Fecher, L. A. (2012): Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol 13. S. 782–789.

Fallowfield, L. J., Fleissig, A. (2011): The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. Nat Rev Clin Oncol 9. S. 41–47.

Folsch, U. R., Hasenfuss, G. (2016): Choosing wisely together with the patient. Internist (Berl) 57. S. 540–550.

Galvan-Banqueri, M., Ubago-Perez, R., Molina-Lopez, T. (2016): The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. J Clin Pharm Ther 41. S. 285–289.

Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., Zhang, J., Lunceford, J. K., Rangwala, R., Lubiniecki, G. M., Roach, C., Emancipator, K., Gandhi, L., EMBRACE (2015): Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372. S. 2018–2028.

Gerratana, L., Bonotto, M., Bozza, C., Ongaro, E., Fanotto, V., Pelizzari, G., Puglisi, F. (2017): Pertuzumab and breast cancer: another piece in the anti-HER2 puzzle. Expert Opin Biol Ther 17. S. 365–374.

Giannopoulou, C., Sideris, E., Wade, R., Moe-Byrne, T., Eastwood, A., McKenna, C. (2015): Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant Melanoma: A critique of the evidence. Pharmacoeconomics 33. S. 1269–1279.

Goulden, S., Sutcliffe, F., Stevens, A. (2012): NICE guidance on dasatinib, high-dose imatinib, and nilotinib for patients with CML who are resistant or intolerant to imatinib. Lancet Oncol 13. S. 127–128.

Gulacsi, L., Brodszky, V., Baji, P., Rencz, F., Pentek, M. (2017): The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries. Adv Ther 34. S. 1128–1144.

Hall, C. J., Hay, N., George, E., Adler, A. I. (2015): NICE guidance on nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 16. S. 1019–1020.

Hanes, V., Chow, V., Zhang, N., Markus, R. (2017): A randomized, single-blind, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of proposed biosimilar ABP 980 and trastuzumab in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 79. S. 881–888.

Hasenfuss, G., Marker-Hermann, E., Hallek, M., Folsch, U. R. (2016): Choosing wisely in internal medicine. Internist (Berl) 57. S. 521–526.

Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Jr., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., Garon, E. B. (2016):

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 3 8 7 . S. 1540–1550.

Hong, X., Chen, Q., Ding, L., Liang, Y., Zhou, N., Fang, W., Chen, X., Wu, H. (2017): Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Oncotarget.

Horn, H., Nink, K., McGauran, N., Wieseler, B. (2014): Early benefit assessment of new drugs in Germany - results from 2011 to 2012. Health Policy 116. S. 147–153.

John-Baptiste, A. A., Wu, W., Rochon, P., Anderson, G. M., Bell, C. M. (2013): A systematic review and methodological evaluation of published cost-effectiveness analyses of aromatase inhibitors versus tamoxifen in early stage breast cancer. PLoS One 8. e62614.

Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., Tanaka, C., Manley, P., Rae, P., Mietlowski, W., Bochinski, K., Hochhaus, A., Griffin, J. D., Hoelzer, D., Albitar, M., Dugan, M., Cortes, J., Alland, L., Ottmann, O. G. (2006): Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 354. S. 2542–2551.

Korn, R. L., Crowley, J. J. (2013): Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. Clin Cancer Res 19. S. 2607–2612.

Lambertini, M., Ponde, N. F., Solinas, C., de Azambuja, E. (2017): Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. Expert Rev Anticancer Ther 17. S. 61–74.

Lee, C. I., Goodwin, A., Wilcken, N. (2017): Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 1. CD011093.

Lin, N. U., Burstein, H. J. (2011): EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. Lancet 377. S. 878–880.

Liu, M., Yang, X., Liu, J., Zhao, B., Cai, W., Li, Y., Hu, D. (2017): Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 8. S. 32258–32269.

Ludwig, W. D., Schott, G. (2013): New drugs in oncology-features of clinical trials for market authorisation and arguments for the rapid implementation of independent clinical trials following approval. Onkologie 36 Suppl 2. S. 17–22.

Luke, J. J., Hodi, F. S. (2013): Ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, and trametinib: synergistic competitors in the clinical management of BRAF mutant malignant melanoma. Oncologist 18. S. 717–725.

Minuti, G., D'Incecco, A., Landi, L., Cappuzzo, F. (2014): Protein kinase inhibitors to treat non-small-cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother 15. S. 1203–1213.

Perez, E. A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y. H., Conte, P., Martin, M., Pienkowski, T., Pivot, X., Burris, H., 3rd, Petersen, J. A., Stanzel, S., Strasak, A., Patre, M., Ellis, P. (2017): Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab plus Taxane for human epidermal growth factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. J Clin Oncol 35. S. 141–148.

Popat, S., Mellemgaard, A., Fahrbach, K., Martin, A., Rizzo, M., Kaiser, R., Griebsch, I., Reck, M. (2015): Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 11. S. 409–420.

Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H., Cortes, J. (2009): Imatinib and beyond-exploring the full potential of targeted therapy for CML. Nat Rev Clin Oncol 6. S. 535–543.

Ramaekers, B. L., Riemsma, R., Tomini, F., Van Asselt, T., Deshpande, S., Duffy, S., Armstrong, N., Severens, J. L., Kleijnen, J, Joore, M. A. (2017): Abiraterone Acetate for the treatment of Chemotherapy-Naive metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics 35. S. 191–202.

Reck, M., Brahmer, J. R. (2017): Pembrolizumab in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 376. S. 997.

Reck, M., Kaiser, R., Mellemgaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S., Krzakowski, M., von Pawel, J., Gottfried, M., Bondarenko, I., Liao, M., Gann, C. N., Barrueco, J., Gaschler-Markefski, B., Novello, S., Group, L. U.-L. S. (2014): Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 15. S. 143–155.

Ribas, A., Gonzalez, R., Pavlick, A., Hamid, O., Gajewski, T. F., Daud, A., Flaherty, L., Logan, T., Chmielowski, B., Lewis, K., Kee, D., Boasberg, P., Yin, M., Chan, I., Musib, L.,

Choong, N., Puzanov, I., McArthur, G. A. (2014): Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol 15. S. 954–965.

Ritchie, C. S., Kvale, E., Fisch, M. J. (2011): Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. J Oncol Pract 7. S. 371–374.

Roviello, G., Bachelot, T., Hudis, C. A., Curigliano, G., Reynolds, A. R., Petrioli, R., Generali, D. (2017): The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 75. S. 245–258.

Ruro, H. S., Barve, A., Waller, C. F., Hernandez-Bronchud, M., Herson, J., Yuan, J., Sharma, R., Baczkowski, M., Kothekar, M., Loganathan, S., Manikhas, A., Bondarenko, I., Mukhametshina, G., Nemsadze, G., Parra, J. D., Abesamis-Tiambeng, M. L., Baramidze, K., Akewanlop, C., Vynnychenko, I., Sriuranpong, V., Mamillapalli, G., Ray, S., Yanez Ruiz, E. P., Pennella, E., Heritage Study Investigators (2017): Effect of a proposed Trastuzumab Biosimilar compared with Trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317. S. 37–47.

Ryden, L., Heibert Arnlind, M., Vitols, S., Hoistad, M., Ahlgren, J. (2016): Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. Breast 26. S. 106–114.

Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzen, F., Cassidy, J. (2008): Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 26. S. 2013–2019.

Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., Lilenbaum, R., Johnson, D. H. (2006): Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355. S. 2542–2550.

Sanford, M. (2013): Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer. Drugs 73. S. 1605–1615.

Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. J., de Pas, T., Besse, B., Solomon, B. J., Blackhall, F., Wu, Y. L., Thomas, M., O'Byrne, K. J., Moro-Sibilot, D.,

Camidge, D. R., Mok, T., Hirsh, V., Riely, G. J., Iyer, S., Tassell, V., Polli, A., Wilner, K. D., Janne, P. A. (2013): Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368. S. 2385–2394.

Sheffield, K. M., Beyrer, J. K., Watson, I. A., Stafford, K., Mills, B. J., Ale-Ali, A. (2017): Minimization of olaratumab drug waste using real-world data. Am J Health Syst Pharm.

Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., Iyer, S., Reisman, A., Wilner, K. D., Turi, J., Blackhall, F., Investigators, P. (2014): First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371. S. 2167–2177.

Sorscher, S. (2017): Pembrolizumab in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 376. S. 996–997.

Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., McArthur, G. A., Hutson, T. E., Moschos, S. J., Flaherty, K. T., Hersey, P., Kefford, R., Lawrence, D., Puzanov, I., Lewis, K. D., Amaravadi, R. K., Chmielowski, B., Lawrence, H. J., Shyr, Y., Ye, F., Li, J., Nolop, K. B., Lee, R. J., Joe, A. K., Ribas, A. (2012): Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 366. S. 707–714.

Specenier, P. (2016): Ipilimumab in melanoma. Expert Rev Anticancer Ther 16. S. 811–826.

Tabchi, S., Weng, X., Blais, N. (2016): Severe agranulocytosis in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. Lung Cancer 99. S. 123–126.

Tidmarsch, G. (2012): The generic drug shortage. Clin Adv Hematol Onc 10. S. 118–119.

Tomasini, P., Barlesi, F., Mascaux, C., Greillier, L. (2016): Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. Ther Adv Med Oncol,8. S. 198–208.

van de Velde, C. J., Verma, S., van Nes, J. G., Masterman, C., Pritchard, K. I. (2010): Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer. Cancer Treat Rev 36. S. 54–62.

Vanderloo, J. P., Pomplun, M. L., Vermeulen, L. C., Kolesar, J. M. (2011): Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials. J Oncol Pharm Pract 17. S. 400–402.

Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P., Pedersen, H. B., Dedet, G., Babar, Z. U. (2017a): How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. Appl Health Econ Health Policy 15. S. 307–321.

Vogler, S., Vitry, A., Babar, Z. U. (2016a): Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. Lancet Oncol 17. S. 39–47.

Vogler, S., Zimmermann, N., Babar, Z. U. (2017b): Price comparison of high-cost originator medicines in European countries. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 17. S. 221–230.

Vogler, S., Zimmermann, N., de Joncheere, K. (2016b): Policy interventions related to medicines: Survey of measures taken in European countries during 2010-2015. Health Policy 120. S. 1363–1377.

Voutsadakis, I. A. (2017): A systematic review and pooled analysis of retrospective series of eribulin in metastatic breast cancer. Anticancer Drugs 28. S. 557–564.

Wagner, A. D., Thomssen, C., Haerting, J., Unverzagt, S. (2012): Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, CD008941.

Walker, S. E., Charbonneau, L. F., Law, S. (2014): Stability of Bortezomib 2.5 mg/mL in Vials and Syringes Stored at 4 degrees C and Room Temperature (23 degrees C). Can J Hosp Pharm 67.S. 102–107.

Winstone, J., Chadda, S., Ralston, S., Sajosi, P. (2015): Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. Orphanet J Rare Dis 10. S. 139.

Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R. A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., Hong, Q., Korman, A. J., Wigginton, J. M., Gupta, A., Sznol, M. (2013): Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 369. S. 122–133.

Zhou, Z. R., Liu, S. X., Zhang, T. S., Xia, J., Li, B. (2014): Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 15. S. 1313–1320.

Kapitel 3

Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt Onkologika

Ethan Basch und Daniel Grandt

„Wie haben sich Patienten bei dieser Behandlung gefühlt?“ Die Bedeutung der von Patienten berichteten Behandlungserfahrungen (Patient-Reported Outcomes) für das Verständnis der Patientenperspektive bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen

PROs messen erkrankungsspezifische Aspekte der Lebensqualität.

Patient-Reported Outcomes (PROs) spiegeln die Erfahrungen von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung und ihrer Therapie wider: Sie berücksichtigen sowohl die durch die onkologische Erkrankung verursachten Symptome und erkrankungsbedingten körperlichen Beeinträchtigungen als auch die unerwünschten Wirkungen der Therapie und deren Konsequenzen für die Lebensqualität der Behandelten. PROs messen im Unterschied zu generischen Instrumenten erkrankungsspezifische Aspekte der Lebensqualität, denn die aus Sicht der Patienten relevanten Dimensionen der Lebensqualität unterscheiden sich erkrankungsspezifisch beispielsweise bei Prostata-, Bronchial- oder Mammakarzinom erheblich.

PROs werden über vom Patienten auszufüllende Fragebögen erfasst, welche in gedruckter oder elektronischer Form eingesetzt werden, oder können durch telefonische Befragung des Patienten erhoben werden. In der Onkologie entwickeln sich drei Schwerpunkte für den Einsatz von PROs: Bei der klinischen Prüfung zur Zulassung onkologischer Arzneimittel wird die Messung von PROs zunehmend von Zulassungsbehörden wie der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) gefordert. Dann gibt es ein wachsendes Interesse am Einsatz von PROs in klinischen Studien nach der Zulassung, insbesondere zur vergleichenden Betrachtung von Nutzen und Schaden alternativ einsetzbarer onkologischer Arzneimittel. Darüber

hinaus können PROs auch im Rahmen der Routinebehandlung von Tumorerkrankungen wichtige Informationen über Symptome des Patienten liefern, Therapieentscheidungen unterstützen und das Therapieergebnis verbessern.

PROs können Entscheidungen unterstützen und Therapieergebnisse verbessern.

Patient-Reported Outcomes im Rahmen der Entwicklung onkologischer Arzneimittel

Bei zunehmender Überlebenszeit von Patienten mit Tumorerkrankungen stellt sich immer häufiger die Frage der Entscheidung zwischen verschiedenen onkologischen Arzneimitteln und damit die Notwendigkeit, die jeweiligen Effektivitäts-/Toxizitätsverhältnisse gegeneinander abzuwägen. Da viele neue Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen nur geringe durchschnittliche Überlebensverlängerungen bewirken (oft nur um Wochen oder um wenige Monate), ist es für Patienten wichtig zu erfahren, wie sich andere Patienten mit gleicher Erkrankung während und nach der jeweiligen Therapie gefühlt haben.

Informationen über die vom Patienten erlebten Effekte einer Therapie stammen aber häufig aus Zulassungsstudien, die darauf angelegt sind, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie zu belegen, um die Zulassung zu unterstützen, nicht aber um Patientenerfahrungen nachvollziehbar zu erfassen. Informationen zur PROs sind daher häufig weder in den Publikationen der Studien noch in der Fachinformation zum Arzneimittel enthalten.

Um Patientenerfahrungen im Rahmen von Zulassungsstudien nachvollziehbar zu erfassen, hat die FDA vor Kurzem den Einsatz von PROs in Zulassungsstudien zur Erfassung von Krankheitssymptomen, körperlicher Beeinträchtigung und symptomatischen Nebenwirkungen der Therapie gefordert (Kluetz et al. 2016).

Es gibt Beispiele onkologischer Arzneimittel, für die PROs bereits im Rahmen von Zulassungsstudien gut untersucht wurden und eine wichtige Rolle bei der Zulassung gespielt haben, so etwa bei Ruxolitinib und Abirateron-Acetat. Diese Beispiele und die Erfahrungen bei Arzneimitteln außerhalb der Onkologie, bei denen ebenfalls PROs für den Zulassungsprozess wichtige Informationen beigesteuert haben, verdeutlichen sechs notwendige Schritte, um eine stärkere Patientenorientierung im Entwicklungs-

und Zulassungsprozess von Arzneimitteln zu erreichen. Diese sind erforderlich, damit pharmazeutische Hersteller und Zulassungsbehörden systematisch bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Studien die Patientenperspektive berücksichtigen.

Notwendige Schritte zu einer patientenzentrierten Arzneimittel-Entwicklung

6 Schritte zu einer patientenzentrierten Arzneimittel-Entwicklung

- Das Identifizieren aus Patientenperspektive relevanter Endpunkte (Symptome, Körperfunktionen und Veränderungen durch die Erkrankungen oder durch die Therapie, die der Patient für bedeutsam hält) durch direktes Befragen von Patienten
- Die Diskussion und Planung der Messung und Bewertung patientenzentrierter Endpunkte in systematischen Gesprächen zwischen entwickelndem pharmazeutischem Unternehmen und Zulassungsbehörden
- Auswahl oder Entwicklung von Messmethoden für patientenrelevante Endpunkte mithilfe etablierter qualitativer und quantitativer Verfahren
- Berücksichtigung von PROs und weiteren patientenzentrierten Endpunkten im Protokoll von Zulassungsstudien. Spezifizierung des statistischen Analyseplans und von Strategien zur Minimierung von und Umgang mit fehlenden Daten
- Einbeziehung von Patienten mit der jeweiligen Erkrankung in die Entwicklung von PROs
- Einbeziehung der Messung von PROs in die Zulassungs- und Fachinformationen, um Patienten und Behandler bei den Entscheidungsprozessen zu unterstützen

PROs liefern essenzielle Informationen zur Beurteilung von Arzneimitteln.

Um diese wichtigen Schritte als selbstverständlichen Bestandteil des Entwicklungs- und Zulassungsprozesses von onkologischen Arzneimitteln zu etablieren, muss ein fundamentales Umdenken bei pharmazeutischen Herstellern und Zulassungsbehörden erfolgen: Die Erfahrungen von Patienten bei der Behandlung mit einem Medikament müssen als essenzielle Informationen zum Arzneimittel angesehen werden, ohne die eine adäquate Risiko-/Nutzen-Bewertung nicht erfolgen kann (Basch 2013). PRO-Messungen können in jeder Phase der Entwicklung eines Arzneimittels als primäre, sekundäre oder explorative Endpunkte vorgesehen werden, um die Effekte der Behandlung mit dem Arzneimittel aus Sicht der Patienten zu erfassen. Das ist besonders notwendig, wenn

Arzneimittel keine Heilung, sondern nur Palliation bewirken können, da hier die Auswirkungen auf die Lebensqualität prioritäre Bedeutung haben (Basch und Dueck 2016).

Hingewiesen werden sollte in diesem Zusammenhang auch auf die internationale Zusammenarbeit zur Entwicklung von Standards für die statistische Analyse und das Berichten von PROs. Hier ist die Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data-Initiative (SISAQOL) führend (Bottomley et al. 2016).

Daten aus der Routineversorgung (Real-World-Data) werden heute zunehmend zur Beurteilung von Arzneimitteln verwendet. Auch hier ermöglicht die Messung von PROs wichtige Einblicke in den Wert der Therapie aus Patientensicht unter Bedingungen der Routineversorgung. Empfehlungen für das Design und die Implementierung der Messung von PROs für diesen Anwendungszweck sind ebenfalls entwickelt worden und verfügbar (Basch et al. 2012).

PROs für das Berichten von Nebenwirkungen

Ärzte beurteilen Nebenwirkungen oft anders als Patienten.

Von Patienten berichtete symptomatische Nebenwirkungen der Therapie, wie etwa Übelkeit oder Schleimhautentzündung, ermöglichen einen Einblick in die Wirkungen eines Arzneimittels, den die vom Arzt erfassten und berichteten Nebenwirkungen nicht in gleicher Weise zulassen. In den hierzu vorliegenden Studien wurde eine schlechte Korrelation von den vom Arzt und vom Patienten berichteten Nebenwirkungen gefunden. Insbesondere die Schwere der Nebenwirkungen wurde von Arzt und Patient unterschiedlich beurteilt (Falchook et al. 2016). Fehlende Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient fand sich auch bei der Einschätzung des Ausmaßes der funktionellen Beeinträchtigung (Lee et al. 2014).

Bemerkenswerterweise werden symptomatische Nebenwirkungen typischerweise vom Arzt dokumentiert und partiell berichtet und hängen damit von seiner Einschätzung der Beeinträchtigung des Patienten ab, anstatt diese von Patienten selbst beurteilen und berichten zu lassen (Basch 2010).

Um dies zu ändern, braucht man ein standardisiertes Vokabular von (Neben-)Wirkungen in Laiensprache. Für den anglo-amerikanischen Sprachraum hat das U.S. National Cancer Institute kürzlich eine Patientenversion der Common Terminology Criteria for Adverse Events, die sogenannte PRO-CTCAE herausgegeben, die frei verfügbar ist (https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae) und sowohl von FDA als auch von der EMA pharmazeutischen Herstellern zur Nutzung empfohlen wird.

PROs in der Routineversorgung von Tumorpatienten

Auch außerhalb von klinischen Studien werden PROs zunehmend eingesetzt, um patientenrelevante Endpunkte während der Tumortherapie zu messen, Symptome auch quantitativ zu erfassen und diese den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal zu kommunizieren, da hierdurch das Behandlungsergebnis verbessert werden kann (Kotronoulas et al. 2014).

Zum Beispiel wurden in einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie Patienten, bei denen PROs erhoben und zur Therapiesteuerung eingesetzt wurden, seltener als Notfall im Krankenhaus behandelt (34 gegenüber 41 Prozent; Signifikanz = 0,02), seltener stationär aufgenommen (45 gegenüber 49 Prozent; Signifikanz = 0,08) und konnten länger protokollgerecht chemotherapeutisch behandelt werden (8,2 gegenüber 6,3 Monaten; Signifikanz = 0,002). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit PRO-gestützter Therapiesteuerung betrug 75 Prozent im Vergleich zu 69 Prozent Überleben bei Standardbehandlung (Signifikanz = 0,05). Diese Differenz bestand auch, wenn man das lebensqualitätsadjustierte Überleben betrachtete (8,7 gegenüber 8,0 Monaten; Signifikanz = 0,004) (Basch et al. 2016).

Schlussfolgerungen

PROs unverzichtbar für die Arzneimittelentwicklung

Vom Patienten berichtete Effekte – Patient-Reported Outcomes – liefern einzigartige Informationen über Symptome des Patienten unter Therapie und die Auswirkungen der Behandlung auf das Befinden des Patienten und die für ihn wichtigen Dimensionen der Lebensqualität. Diese Informationen sind unverzichtbar für die Arzneimittelentwicklung, um die Wirkungen des Arzneimittels aus Patientensicht zu verstehen. Nach der Zulassung ermöglichen PROs die Beurteilung des Nutzens und des Schadens aus Patientensicht

unter Bedingungen der Routineversorgung und unterstützen die vergleichende Beurteilung von Arzneimitteln und therapeutischen Entscheidungen. Auch im Rahmen der Routineversorgung sollten PROs eingesetzt werden, um die Therapiesteuerung zu optimieren. Dass neue Technologien das Erheben von PROs vereinfachen werden und die damit verbundenen Kosten senken, wird die Verbreitung des Einsatzes von PROs weiter unterstützen.

Literatur

Basch, E. (2010): The missing voice of patients in drug-safety reporting. N Engl J Med 362. S. 865–869.

Basch, E. (2013): Toward patient-centered drug development in oncology. N Engl J Med 369. S. 397–400.

Basch, E., Abernethy, A. P., Mullins, C. D., Reeve, B. B., Smith, M. L., Coons, S. J., Sloan, J., Wenzel, K., Chauhan, C., Eppard, W., Frank, E. S., Lipscomb, J., Raymond, S. A., Spencer, M., Tunis, S. (2012): Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. J Clin Oncol 30. S. 4249–4255.

Basch, E., Deal, A. M., Kris, M. G., Scher, H. I., Hudis, C. A., Sabbatini, P., Rogak, L., Bennett, A. V., Dueck, A. C., Atkinson, T. M., Chou, J. F., Dulko, D., Sit, L., Barz, A., Novotny, P., Fruscione, M., Sloan, J. A., Schrag, D. (2016): Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 34. S. 557–565.

Basch, E., Dueck, A. C. (2016): Patient-reported outcome measurement in drug discovery: a tool to improve accuracy and completeness of efficacy and safety data. Expert Opin Drug Discov 11. S. 753–758.

Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., Basch, E., Bonnetain, F., Calvert, M., Campbell, A., Cleeland, C., Cocks, K., Collette, L., Dueck, A. C., Devlin, N., Flechtner, H. H., Gotay, C., Greimel, E., Griebsch, I., Groenvold, M., Hamel, J. F., King, M., Kluetz, P. G., Koller, M., Malone, D. C., Martinelli, F., Mitchell, S. A., Moinpour, C. M., Musoro, J., O'Connor, D., Oliver, K., Piault-Louis, E., Piccart, M., Pimentel, F. L., Quinten, C., Reijneveld, J. C., Schurmann, C., Smith, A. W., Soltys, K. M., Taphoorn, M. J., Velikova, G., Coens, C., Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported, O., Quality of Life Endpoints Data, C.

(2016): Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. Lancet Oncol 17. e510–e514.

Falchook, A. D., Green, R., Knowles, M. E., Amdur, R. J., Mendenhall, W., Hayes, D. N., Grilley-Olson, J. E., Weiss, J., Reeve, B. B., Mitchell, S. A., Basch, E. M., Chera, B. S. (2016): Comparison of Patient- and Practitioner-Reported Toxic Effects Associated With Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 142. S. 517–523.

Kluetz, P. G., Slagle, A., Papadopoulos, E. J., Johnson, L. L., Donoghue, M., Kwitkowski, V. E., Chen, W. H., Sridhara, R., Farrell, A. T., Keegan, P., Kim, G., Pazdur, R. (2016): Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. Clin Cancer Res 22. S. 1553–1558.

Kotronoulas, G., Kearney, N., Maguire, R., Harrow, A., Di Domenico, D., Croy, S., Macgillivray, S. (2014): What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. J Clin Oncol 32. S. 1480–1501.

Lee, C. F., Ng, R., Luo, N., Cheung, Y. B. (2014): Patient-reported outcomes are associated with patient-oncologist agreement of performance status in a multi-ethnic Asian population. Support Care Cancer 22. S. 3201–3208.

Wolf-Dieter Ludwig

Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller

Orphan Drugs: Anforderungen an die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden und an die Zulassung

Orphan Drugs sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen.

Orphan Drugs (OD) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es weltweit etwa 7.000 seltene Krankheiten, von denen nach Schätzungen in Europa etwa 30 Millionen und in Nordamerika etwa 25 Millionen Menschen betroffen sind (Joppi et al. 2013). Von den zu 80 Prozent genetisch bedingten seltenen Krankheiten sind etwa 50 Prozent der Kinder und Jugendlichen betroffen (Schieppati et al. 2008; Haffner et al. 2008).

Das Spektrum seltener Leiden reicht von Krankheiten mit geringer Prävalenz und kurzem Überleben (etwa schweres kombiniertes Immundefizit-Syndrom) über Krankheiten mit geringer Prävalenz und langem Überleben (beispielsweise zystische Fibrose, Duchenne-Muskeldystrophie) bis hin zu Krankheiten mit relativ hoher Prävalenz und sehr kurzem Überleben (verschiedene onkologische Erkrankungen).

Die Entwicklung von Orphan Drugs wurde von pharmazeutischen Unternehmern (pU) wegen hoher Kosten für Forschung und Entwicklung und geringer Umsatzerwartungen lange Zeit vernachlässigt (Haffner et al. 2008; Cote und Keating 2012). Deshalb wurde bereits 1983 in den USA der Orphan Drug Act verabschiedet, um durch gezielte finanzielle Anreize die Entwicklung von Orphan Drugs zu fördern. Diese Gesetzgebung diente auch als Vorbild für die anschließend in Japan (1993) und später auch in der Europäischen Union verabschiedeten Regelungen (Haffner et al. 2008).

Pharmazeutische Hersteller erhalten für Orphan Drugs Erleichterungen bei der Zulassung und finanzielle Anreize.

Entsprechend der in der Europäischen Gemeinschaft (EG) gültigen Verordnung Nr. 141/2000 müssen pU zunächst für das betreffende Arzneimittel eine Ausweisung (designation) als Orphan Drug beantragen (Verordnung EG 2000). Voraussetzungen hierfür sind, dass das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind (Prävalenzkriterium).

Alternativ kann, falls mehr Patienten von der Krankheit betroffen sind, ein Arzneimittel als Orphan Drug ausgewiesen werden, wenn es sich um ein lebensbedrohendes, zu schwerer Invalidität führendes oder um ein schweres und chronisches Leiden handelt und das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der EG ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen (Wirtschaftlichkeitskriterium).

Während diese beide Voraussetzungen alternativ zueinanderstehen (Sträter et al. 2014), ist eine weitere, grundsätzlich (kumulativ) zu erfüllende Voraussetzung, dass noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung (oder Diagnose beziehungsweise Verhütung) der betreffenden seltenen Krankheit besteht oder – sofern eine solche Behandlung besteht – das neue Arzneimittel von erheblichem Nutzen sein wird.

Die Europäische Gemeinschaft fordert, dass Orphan Drugs dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten.

Konkrete finanzielle Anreize beziehungsweise Erleichterungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 im Zusammenhang mit der Zulassung von Orphan Drugs sind vor allem:

- -das dem pharmazeutischen Unternehmer gewährte zehnjährige Marktexklusivitätsrecht,
- -die Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren beim Zulassungsverfahren und
- -eine beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrages.

In dieser Verordnung wurde auch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „Patienten mit solchen Leiden denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln haben wie andere Patienten und deshalb Orphan Drugs dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten".

Onkologische Arzneimittel werden vermehrt als Orphan Drugs zugelassen.

Von den in Europa zwischen den Jahren 2000 und 2015 mehr als 1.500 als Orphan Drugs ausgewiesenen Arzneimitteln sind inzwischen mehr als 100 Orphan Drugs von der Europäischen Kommission zugelassen worden (European Commission 2016), darunter mehr als ein Drittel für die Behandlung onkologischer oder hämatologischer Krankheiten.

Was wissen wir zu Wirksamkeit und Sicherheit von Orphan Drugs zum Zeitpunkt der Zulassung?

Mehrere Untersuchungen in Europa und auch in den USA in den letzten zehn Jahren haben verdeutlicht, dass der Nutzen und die Sicherheit von Orphan Drugs zum Zeitpunkt der Zulassung häufig in klinischen Studien unzureichend belegt sind. Untersuchungen zu den in der ersten Dekade – zwischen 2000 und 2010 – zugelassenen 63 Orphan Drugs zeigen, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) nur für 38 der 63 Orphan Drugs durchgeführt wurden und Placebo als Vergleichsarm bei etwa der Hälfte der zugelassenen Orphan Drugs verwendet wurde (Joppi et al. 2013). Ein Drittel der Orphan Drugs wurde in klinischen Studien mit weniger als 100 Patienten untersucht und mehr als die Hälfte der zugelassenen Orphan Drugs an 100 bis 200 Patienten (ebenda). Diese Ergebnisse bestätigen auch Untersuchungen, die in den USA bei Orphan Drugs zur Behandlung von onkologischen beziehungsweise neurologischen Krankheiten durchgeführt wurden (Kesselheim et al. 2011; Mitsumoto et al. 2009).

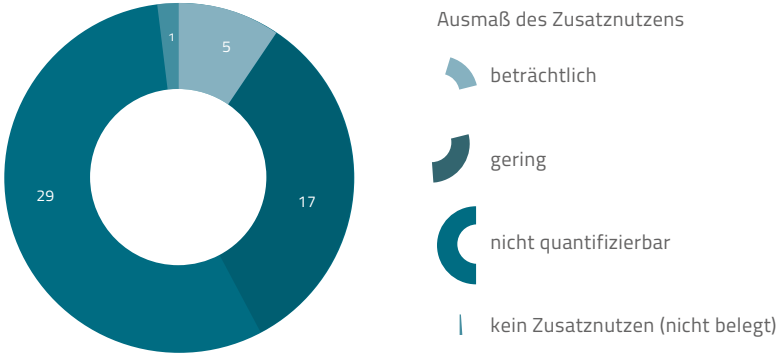
Häufig sind < 100 Patienten zum Zeitpunkt der Zulassung mit dem Orphan Drug behandelt worden.

Im Vergleich der für die Zulassung relevanten (pivotal) klinischen Studien zur Behandlung onkologischer Krankheiten wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2010 die 15 Orphan Drugs in Studien mit signifikant weniger Patienten (im Median n = 96) untersucht als die zwölf Nicht-Orphan Drugs (Median n = 290). Außerdem wurden für die Orphan Drugs häufiger klinische Studien mit unkontrollierten nicht verblindeten Designs und Surrogate als klinische Endpunkte verwendet. Ähnliche Ergebnisse zeigte ein Vergleich von 19 Orphan Drugs mit 20 Nicht-Orphan Drugs zur Behandlung neurologischer Krankheiten (Mitsumoto et al. 2009). Während Nicht-Orphan Drugs immer in zumindest zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien getestet wurden, war dies bei den Orphan Drugs signifikant seltener der Fall, und auch die durchschnittliche Zahl der Patienten in den Studien (n = 506 gegenüber n = 164, jeweils pro Studie) war signifikant kleiner.

Dies hat zur Folge, dass die Zulassung von Orphan Drugs häufig auf schwacher Evidenz für klinischen Nutzen und/oder Sicherheit des betreffenden Arzneimittels basiert und Patienten mitunter erheblicher Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit beziehungsweise Nebenwirkungen der Orphan Drugs ausgesetzt sind.

Angesichts dieser Mängel in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien überrascht es auch nicht, dass in den ersten fünf Jahren der frühen Nutzenbewertung bei mehr als der Hälfte der Orphan Drugs vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar beurteilt wurde (Abbildung 1).

Abbildung 1: Ausmaß des Zusatznutzens in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs



Anmerkung: Zeitraum 1. Oktober 2011 bis 31. Dezember 2016 (52 Verfahren)

Es wurde deshalb wiederholt gefordert, dass diese Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan Drugs geschlossen werden sollte – entweder durch strengere regulatorische Anforderungen an die Zulassung oder die Verpflichtung, weitere klinische Studien nach der Zulassung rasch durchzuführen (Joppi et al. 2013; Cote und Keating 2012; Dupont und van Wilder 2011).

Auch aktuelle Untersuchungen verdeutlichen die Berechtigung dieser bis heute leider nicht umgesetzten Forderungen. Am Beispiel von sechs alle im Jahr 2004 von der

Problem: Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan Drugs wird auch später nicht geschlossen.

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen Orphan Drugs, darunter drei onkologische Wirkstoffe, konnte gezeigt werden, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer reklamierte, angeblich durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen auch zehn Jahre nach der Zulassung nicht durch aussagekräftige Erkenntnisse aus klinischen Studien nachgewiesen werden konnte und wichtige Ergebnisse zur Wirksamkeit beziehungsweise Sicherheit dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten weiterhin fehlten (Joppi et al. 2016). Dies gilt auch für fünf Orphan Drugs zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, die seit 2006 aufgrund von begrenzten klinischen Daten zunächst nur eine bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation - CMA) erhalten hatten, die teilweise auch fünf Jahre nach Zulassung noch nicht in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurde (European Medicines Agency 2017).

Erforderlich sind deshalb eindeutige Auflagen der EMA in Bezug auf die nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien bei Orphan Drugs, ein verschärftes Monitoring hinsichtlich einer Erfüllung der Auflagen und gegebenenfalls geeignete Sanktionen, falls die Auflagen nicht erfüllt werden – beispielsweise Marktrücknahme beziehungsweise Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach Zulassung durchzuführen. Außerdem sollte bei Orphan Drugs im Rahmen des AMNOG eine reguläre Nutzenbewertung erfolgen und nicht, wie in der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG festgelegt, von einem fiktiven durch die Zulassung belegten Zusatznutzen ausgegangen werden (Bekanntmachung des G-BA 2011).

Wachstumsraten und Umsätze von Orphan Drugs: Status quo und Prognose

Orphan-Drug-Strategie als lukrativer Marktzugang für Onkologika

Während sich ursprünglich nur wenige pharmazeutische Unternehmer im Bereich der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs engagiert hatten, bewirkten die mit der Gesetzgebung in den USA, in Japan und Europa eingeräumten finanziellen Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs, ebenso wie die heute anhand von Biomarkern mögliche Unterscheidung kleiner Patientenuntergruppen (sogenannte Präzisionsmedizin) – vor allem in der Onkologie –, dass zunehmend auch große pharmazeutische Unternehmer Orphan Drugs als sehr lukratives Geschäftsfeld erkannten. Dies verdeutlichen die Analysen im Arzneiverordnungs-Report 2016 zum Verordnungsvolumen (DDD) und

Umsatz von Orphan Drugs im GKV-Markt, ebenso wie die aktuellen Prognosen der Marktforschungsfirma Evaluate Pharma® im Orphan Drug Report 2017 sowohl für den weltweiten als auch für den US-amerikanischen beziehungsweise europäischen Markt (Schwabe und Paffrath 2016; Orphan Drug Report 2017). Etwa ein Drittel der Neueinführungen 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt waren Orphan Drugs. Dabei erreichten Orphan Drugs naturgemäß nur kleine Verordnungsvolumina (9,8 Millionen DDD), jedoch bereits ein Umsatzvolumen von 1.384 Milliarden Euro. Das besonders dynamische Wachstum im Umsatz der Orphan Drugs (in Deutschland vierfacher Anstieg in den letzten zehn Jahren) wird laut der aktuellen Prognosen von Evaluate auch in den kommenden Jahren sicher anhalten.

Kosten von Orphan Drugs 5 x höher als für Nicht-Orphan-Drugs

Der Umsatz mit Orphan Drugs wird weltweit bis zum Jahr 2022 jährlich um etwa elf Prozent wachsen; dies entspricht einer doppelt so hohen Wachstumsrate wie für andere patentierte (verschreibungspflichtige) Arzneimittel. Bis zum Jahr 2022 wird der globale Umsatz auf etwa 209 Milliarden US-Dollar pro Jahr ansteigen und somit etwa 21 Prozent des weltweiten Umsatzes für verschreibungspflichtige Arzneimittel (ohne Generika) ausmachen. Die durchschnittlichen Kosten für ein Orphan Drug pro Patient lagen in den USA 2016 mit 140.443 US-Dollar pro Jahr bereits fast fünffach höher als die für ein Nicht-Orphan Drug (27.756 US-Dollar). Unter den zehn Orphan Drugs mit dem höchstem Umsatz im Jahr 2016 in den USA befanden sich sechs Wirkstoffe für die Behandlung onkologischer Indikationen. Das Geschäft mit Orphan Drugs wird zunehmend von Big Pharma (beispielsweise Celgene, Bristol-Myers Squibb, Novartis und Roche) dominiert. Kein Wunder: Acht der zehn umsatzstärksten Orphan Drugs werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt (Orphan Drug Report 2017).

Nicht im Mittelpunkt der Forschung und Entwicklung von pharmazeutischen Unternehmern stehen jedoch leider die seltenen genetisch bedingten Krankheiten, für die heute meist noch medikamentöse Therapien fehlen.

Fazit

Die mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 verknüpften Anreize (beispielsweise eine Zehn-Jahre-Marktexklusivität) haben bewirkt, dass seit dem Jahr 2000 mehr als 100

Patienten müssen besser vor schlecht geprüften Orphan Drugs geschützt werden.

Orphan Drugs zugelassen wurden – mitunter allerdings basierend auf unzureichender Evidenz für ihre Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Kosteneffizienz. Gleichzeitig haben pharmazeutische Unternehmer die Orphan Drugs als sehr lukratives Geschäftsfeld entdeckt – unter anderem wegen niedriger Entwicklungskosten, finanzieller Anreize und Orphanisierung von Krankheiten (Gottwald und Huster 2013), vor allem in der Onkologie. Es gilt jetzt, einen weiteren Missbrauch bestehender Regularien zu vermeiden und sinnvolle Maßnahmen zu ergreifen, die dem ursprünglichen Geist der Verordnung für Orphan Drugs entsprechen: Förderung der Entwicklung von Orphan Drugs mit großem Aufwand für die klinische Erforschung und bei geringer Nachfrage. Außerdem müssen Patienten vor schlecht geprüften Wirkstoffen besser geschützt und unangemessene finanzielle Belastungen für unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem verhindert werden.

Adaptive Pathways – Konzept, Ziele und unbeantwortete Fragen

Adaptive Zulassungsverfahren werden für schwere Erkrankungen ohne bisher adäquate medikamentöse Behandlungsoption erprobt.

Adaptive Pathways (AP), früher auch bezeichnet als Adaptive Licensing (AL) (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015) oder Medicine Adaptive Pathways to Patients (MAPPs) (Schulthess et al. 2014), werden derzeit noch im Rahmen von Pilotprojekten der EMA untersucht. Sie sollen besonders bei Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit schweren Krankheiten zur Anwendung kommen, bei denen ein hoher und durch zugelassene Arzneimittel nicht gedeckter medizinischer Bedarf (high unmet medical need; etwa in der Onkologie) besteht. Aus Sicht der EMA war es in der Vergangenheit schwierig, relevante Ergebnisse für Patienten mit derartigen Krankheiten im Rahmen der regulären Zulassungsverfahren zu erheben.

Bereits im Jahr 2010 wurde von Vertretern der EMA und Pharmakologen auf den potenziellen Nutzen von adaptiven Studiendesigns hingewiesen und vorgeschlagen, dass bereits nach dem Nachweis der Überlegenheit eines neuen Wirkstoffs gegenüber Placebo beziehungsweise Standardtherapie in einer kleinen Patientenpopulation die Zulassung beantragt werden kann. Weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit beziehungsweise zur Sicherheit sollten dann unter Bedingungen der täglichen ärztlichen Praxis generiert werden (Eichler et al. 2010). Potenzielle Vorteile der adaptiven Designs für pharmazeutische Unternehmer (etwa deutlich geringere Investitionen in die klinische

Forschung vor Zulassung) wurden in diesem Zusammenhang ebenso erwähnt wie wichtige Vorbehalte: beispielsweise Probleme der statistischen Auswertungen in kleinen Patientensubgruppen und die Gefahr schwer kontrollierbarer Verzerrung der Studienergebnisse.

Ziel der Adaptive Pathways (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015; Schulthess et al. 2014; Eichler et al. 2010) ist es, vielversprechende neue medikamentöse Therapien rasch zu erkennen und weiterzuentwickeln beziehungsweise weniger gut wirksame oder sogar nebenwirkungsreiche Therapiestrategien frühzeitig zu stoppen – noch bevor sie an größeren Patientenkollektiven untersucht wurden. Gekennzeichnet sind Adaptive Pathways durch folgende Merkmale der verwendeten Studiendesigns beziehungsweise Vorgehensweisen:

- die Verwendung neuer, moderner Studiendesigns, bei denen auf Basis aktueller Studiendaten Aspekte des Studiendesigns (etwa Ein-/Ausschlusskriterien, Fallzahl, Dosis des zu prüfenden Wirkstoffs, Endpunkte) geändert werden können. Derartige Studiendesigns werden heute beispielsweise bereits in der Onkologie angewendet: Entweder erfolgt ein Screening verschiedener histologischer Tumorsubtypen nach molekularen Markern, und verschiedene zielgerichtete Therapien werden bei Patientensubgruppen mit identischen Markern getestet (sogenannte Basket-Studien,) oder verschiedene molekulare Subtypen einer Tumorentität werden jeweils einem experimentellen Arm zugeordnet und mit verschiedenen zielgerichteten Wirkstoffe behandelt werden (sogenannte Umbrella-Studien) (Rubin 2016),
- die schrittweise Entwicklung und bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation – CMA) (European Medicines Agency 2017) von neuen, einen therapeutischen Fortschritt versprechenden Arzneimitteln für – meist anhand von Biomarkern – gut definierte kleine Patientensubgruppen,
- nach bedingter Zulassung und Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses – häufig basierend auf Surrogaten als klinischen Endpunkten –, Generierung weiterer Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit in interventionellen klinischen Studien (entweder durch real world data aus Beobachtungsstudien beziehungsweise Registern oder im Rahmen von RCT) und gegebenenfalls Ausweitung der Indikation (life-cycle approach),

- die frühe Beteiligung von Vertretern der Health Technology Assessment-Einrichtungen (HTA), Gesundheitsberufe und Patientenorganisationen an Diskussionen zur klinischen Entwicklung sowie Zulassung dieser Arzneimittel (European Medicines Agency 2015).

Für diese Abkehr von altbewährten evidenzbasierten Anforderungen an die Zulassung neuer Arzneimittel und Hinwendung zu Adaptive Pathways werden von der EMA und den pharmazeutischen Unternehmern folgende wesentliche Gründe genannt (European Medicines Agency 2015):

- -die gesteigerte Nachfrage der Patienten nach rascher Verfügbarkeit neuer, vielversprechender medikamentöser Therapien bei schweren Krankheiten,
- -wissenschaftliche Entwicklungen – beispielsweise die Präzisionsmedizin mit zunehmender auf Biomarkern basierender Unterteilung von Krankheitsentitäten in kleine Subgruppen und das Vorhandensein moderner Studiendesgins,
- -der wachsende Druck auf pharmazeutische Unternehmer beziehungsweise Investoren, die Nachhaltigkeit der Arzneimittelentwicklung zu sichern (Eichler et al. 2015; Baird et al. 2014).

Als Grundlage der Adaptive Pathways dienen laut EMA die bereits in den gesetzlichen Rahmenbedingungen der EU festgelegten regulatorischen Verfahren. Hierzu zählen unter anderem:

- -die wissenschaftliche Beratung durch die EMA vor und nach Zulassung; die Möglichkeit des compassionate use,
- -die bedingte Zulassung für Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten und die nach Zulassung vorgesehene Einrichtung von Patientenregistern zur Gewinnung von sogenannten Real-world-data.

Gründe für die Hinwendung zu Adaptive Pathways

Besonderer Wert im Zusammenhang mit Adaptive Pathways wird auf den im Bereich der Pharmakovigilanz 2012 eingerichteten Ausschuss für Risikobewertung (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) gelegt, der für jeden neuen Wirkstoff neben Einführung eines verbindlichen Risikomanagement-Plans „die proaktive

Sammlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation von Nebenwirkungen unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens" von Arzneimitteln ermöglichen soll (Huber und Keller-Stanislawski 2013). Führende Vertreter der EMA und andere Experten haben sowohl in ihren Veröffentlichungen zu diesem Thema (Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015; Eichler et al. 2010) als auch anlässlich eines Workshops zu den Adaptive Pathways am 8. Dezember 2016 in London (European Medicines Agency 2016a) betont, dass es sich bei den Adaptive Pathways nicht um ein neues regulatorisches Verfahren handelt und deshalb auch nicht die Standards der Ermittlung von Wirksamkeit und Risiken verändert werden sollen. Ziel sei es vielmehr, mithilfe der Adaptive Pathways das Wirksamkeit-Risiko-Verhältnis in einer von der Patientenzahl her begrenzten, aber gut definierten Population zu ermitteln, für die ein hoher durch zugelassene Arzneimittel nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. Alle regulatorischen Entscheidungen sollen auf Evidenz basieren, und für die untersuchte Patientenuntergruppe soll eine bedingte Zulassung erfolgen mit der Verpflichtung, nach Marktzulassung rasch weitere Daten zu generieren.

Adaptive Pathways dürfen nicht zu geringeren Standards der Ermittlung von Wirksamkeit und Sicherheit führen.

Im Rahmen der für die Fachöffentlichkeit leider weitgehend intransparenten Pilotprojekte mit insgesamt 62 Anträgen wurden seit dem Jahr 2014 die Rahmenbedingungen für einen informellen Dialog zwischen den verschiedenen Interessengruppen, vor allem Patienten und HTA-Einrichtungen, untersucht und anhand konkreter Beispiele technische und wissenschaftliche Fragen geprüft. Etwa ein Drittel der Anträge betraf onkologische Arzneimittel. Der Abschlussbericht wurde im August 2016 veröffentlicht (European Medicines Agency 2016b). Bemerkenswert ist, dass am Ende des Pilotprojektes nur sieben Antragsteller für eine parallele Beratung durch die EMA und HTA-Einrichtungen oder formelle wissenschaftliche Beratung ausgewählt wurden.

Als wesentliche Lerneffekte dieser Pilotprojekte wurden im abschließenden Bericht der EMA genannt: die Förderung des Dialogs zwischen regulatorischen Behörden, HTA-Einrichtungen und allen beteiligten Interessengruppen, die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen als Grundlage der von Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen geforderten Evidenz sowie die Unterstützung der Arzneimittelentwicklung in therapeutischen Anwendungsgebieten, in denen Evidenzgenerierung besonders schwierig sei (beispielsweise seltene Tumor- oder Infektionskrankheiten, Alzheimer-Krankheit).

In Deutschland, ebenso wie auf europäischer Ebene, wird das Konzept der Adaptive Pathways derzeit aber auch mit großer Skepsis betrachtet, unter anderem von Vertretern der HTA-Einrichtungen (Windeler 2016; Jantschak 2016), Kostenträgern (Zentner und Haas 2016), renommierten Wissenschaftlern (Garattini et al. 2016) sowie Vertretern unabhängiger Patientenorganisationen (European Public Health Alliance 2016) beziehungsweise unabhängiger Informationsblätter zu Arzneimitteln (Health Action International et al. 2015).

Erhebliche Bedenken gegen Adaptive Pathways bei Experten

Insbesondere der Briefwechsel der Wissenschaftler (Grattini et al. 2016) (deren Kritik durch zahlreiche Literaturhinweise gestützt wurde) mit führenden Vertretern der EMA (European Medicines Agency 2016c) verdeutlicht die unterschiedlichen Positionen – vor allem hinsichtlich des Stellenwerts der Real-world-data, der zeitgerechten Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen und der gemäß EMA heute bereits etablierten und gut funktionierenden Pharmakovigilanz-Maßnahmen auf europäischer Ebene.

Auch aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft müssen vor Weiterverfolgung der Adaptive Pathways durch die EMA als neues Zulassungsverfahren die folgenden Fragen beantwortet und dabei sicher gewichtige Bedenken noch ausgeräumt werden:

- Wie werden Begriffe wie high unmet medical need beziehungsweise vielversprechende (promising) neue Wirkstoffe definiert?
- Welcher Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit beziehungsweise Schäden werden Patienten durch neue Arzneimittel ausgesetzt, die im Rahmen der Adaptive Pathways bei Einführung in den Markt nicht entsprechend heutigem Standard geprüft wurden?
- Wie kann garantiert werden, dass bei einer Verlagerung der Beweislast für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von der Prä- in die Postmarketingphase die mit der Zulassung verbundenen Auflagen rechtzeitig von pharmazeutischen Unternehmern erfüllt werden?
- Welche Sanktionen stehen zur Verfügung, falls entsprechende Daten nach der Zulassung von pharmazeutischen Unternehmern nicht fristgemäß vorgelegt werden?

- Welchen Stellenwert haben nach der Zulassung real world-Daten? Sind sie als Quelle für die Gewinnung weiterer Evidenz geeignet und spiegeln sie tatsächlich die Versorgungsrealität wider?
- Welche Konsequenzen für die frühe Nutzenbewertung ergeben sich aus dem schrittweisen Zulassungsverfahren mit meist lückenhafter Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit neuer Wirkstoffe?
- Wird als Folge der Adaptive Pathways das Risiko für Fehlinvestitionen von pharmazeutischen Unternehmern beziehungsweise die Verantwortung für die Finanzierung neuer unzureichend geprüfter Wirkstoffe auf das Gesundheitssystem beziehungsweise die Kostenträger verlagert?

Gefahr unbekannter Risiken für Patienten und Verlagerung von Kosten vom Hersteller auf die Krankenkassen

Zur Vorsicht bei der Etablierung der Adaptive Pathways mahnen auch Erfahrungen im Zusammenhang mit den in den USA und auch in Europa seit einigen Jahren zunehmend häufig praktizierten beschleunigten Zulassungsverfahren, vor allem für onkologische Wirkstoffe und Orphan Drugs (siehe oben) (Ludwig 2016). Aufgrund der lange bekannten Mängel in klinischen Studien für die Zulassung onkologischer Arzneimittel (etwa die meist [zu] restriktiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, die Nutzung von Surrogaten als primärem Endpunkt, der vorzeitige Abbruch der Studien mit Wechsel der Patienten aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm und die zu kurzen Zeiträume der Nachbeobachtung) ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag (externe Validität) nur selten möglich (Ludwig 2016).

Statt über ein neues Verfahren nachzudenken (wie Adaptive Pathways zur beschleunigten Zulassung von Arzneimitteln mit weitgehend unbekannten Risiken für die Patienten und vermutlich deutlich steigender finanzieller Belastung für die Kostenträger), wäre es deshalb vernünftig, eine Anpassung und Optimierung der bereits heute vorhandenen beschleunigten Zulassungsverfahren vorzunehmen – ausgehend von den vorliegenden Analysen zu ihrer praktischen Umsetzung (etwa CMA) und den offensichtlichen Unzulänglichkeiten dieser Verfahren.

Ausblick

Grundsätzlich verständlich ist der Wunsch nach rascher Zulassung vielversprechender neuer Arzneimittel bei seltenen und/oder lebensbedrohlichen Erkrankungen (beispielsweise in der Onkologie) mit nur sehr wenigen oder keinen Therapiealternativen. Dies erfordert aber Studiendesigns, für die wissenschaftlich überzeugend belegt wurde, dass sie geeignet sind, um zwischen gut wirksamen beziehungsweise weniger gut wirksamen und/oder zu schweren Nebenwirkungen führenden Wirkstoffen zu unterscheiden. Inwieweit dies auf Adaptive Pathways tatsächlich zutrifft, kann anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse aus Pilotprojekten nicht endgültig beurteilt werden. Unsicherheiten in Bezug auf wissenschaftliche Erkenntnisse aus der schrittweisen Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel beziehen sich vor allem aus der Definition der geeigneten Patientenkohorte, der im Rahmen der Adaptive Pathways nur schwer kontrollierbaren Verzerrung der Studienergebnisse, der deutlich schwächeren Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung und der fragwürdigen Bedeutung von in Postmarketing-Untersuchungen erhobenen Real-world-data. Erfahrungen aus beschleunigten Zulassungsverfahren – sowohl bei der FDA als auch bei der EMA – lassen zudem Zweifel aufkommen, dass pharmazeutische Unternehmer tatsächlich bereit sind, nach der Zulassung rasch dringend benötigte weitere Evidenz für klinischen Nutzen und Sicherheit der neuen Wirkstoffe zu liefern. Dies würde bedeuten, dass unzureichend geprüfte, meist sehr teure neue Arzneimittel unkontrolliert, mitunter auch als Off-label verschrieben und dadurch unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem stark belasten würden.

Literatur

Baird, L. G., Banken, R., Eichler, H. G. et al. (2014): Accelerated access to innovative medicines for patients in need. Clin Pharmacol Ther 96. S. 559–571.

Bekanntmachung des G-BA (2011): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einfügung eines Kapitels zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in die Verfahrensordnung vom 20. Januar 2011. BAnz 2000 63 (Nummer 95a). S. 3–78.

Cote, A., Keating, B. (2012): What is wrong with orphan drug policies? Value Health 15. S. 1185–1191.

Dupont, A. G., van Wilder, P. B. (2011): Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. Br J Clin Pharmacol 71. S. 488–496.

Eichler, H. G., Baird, L. G., Barker, R. et al. (2015): From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. Clin Pharmacol Ther 97. S. 234–246.

Eichler, H. G., Bloechl-Daum, B., Abadie, E. et al. (2010): Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. Nat Rev Drug Discov 9. S. 277–291.

Eichler, H. G., Oye, K., Baird, L. G. et al. (2012): Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. Clin Pharmacol Ther 91. S. 426–437.

European Commission (2016): Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products: State of Play 2015: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf (Download am 20. April 2017).

European Medicines Agency (EMA) (2017): Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf (Download am 20. April 2017). EMA/471951/2016 London.

European Medicines Agency (EMA) (2016a): Adaptive Pathways Workshop: Report on a meeting with stakeholders held at EMA on Thursday 8 December 2016: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500222153.pdf (Download am 20. April 2017). EMA/650/2017 London.

European Medicines Agency (EMA) (2016b): Final report on the adaptive pathways pilot: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf (Download am 20. April 2017). London 28. Juli 2016.

European Medicines Agency (EMA) (2016c): Adaptive pathways: Reply to Prof. Silvio Garattini, Peter C. Gøtzsche, Tom Jefferson MD MSc FFHPM MRCGP, Joan-Ramon Laporte, Joel Lexchin MD, Donald W. Light, Martin McKee CBE MD DSc FRCP FFPH F MedSci, Professor of European Public Health, Jean-Louis Montastruc, Sir Richard Thompson: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf (Download am 20. April 2017). London 16. Juni 2016.

European Medicines Agency (EMA) (2015): EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020: Working together to improve health: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199060.pdf (Download am 20. April 2017). London 17. Dezember 2015.

European Public Health Alliance (EPHA) (2016): https://epha.org/?s=Adaptive+Pathways (Abfrage: „Adaptive Pathways"). (Download am 20. April 2016).

Garattini, S., Gotzsche, P. C., Jefferson, T. et al. (2016): Letter to Prof. Rasi and Dr. Eichler: https://epha.org/wp-content/uploads/2016/05/Letter-to-Drs-Rasi-and-Eichler_-13-May-2016.pdf (Download am 20. April 2017). Brief vom 13. Mai 2016.

Gottwald, S., Huster, S. (2013): Personalisierte Medizin als Orphanisierung: rechtliche und ethische Fragen. Ethik Med 25. S. 259–266.

Haffner, M. E., Torrent-Farnell, J., Maher, P. D. (2008): Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? Lancet 371. S. 2041–2044.

Health Action International (HAI), International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (MiEF) et al. (2015): "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access: www.isdbweb.org/publications/download/210 (Download am 20. April 2017). Brüssel 16. Oktober 2015.

Huber, M., Keller-Stanislawski, B. (2013): Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2 (2). S. 18–20.

Jantschak, F. (2016): Nutzenbewertung nach beschleunigter Zulassung: Erfahrung und Perspektiven. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 2016; Heft 3. S. 36–47.

Joppi, R., Bertele, V., Garattini, S. (2013): Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. Eur J Clin Pharmacol 69. S. 1009–1024.

Joppi, R., Gerardi, C., Bertele, V., Garattini, S. (2016): Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. BMJ 353: i2978.

Kesselheim, A. S., Myers, J. A., Avorn, J. (2011): Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. JAMA 305. S. 2320–2326.

Ludwig, W.-D. (2016): Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg. S. 29–47.

Mitsumoto, J., Dorsey, E. R., Beck, C. A. et al. (2009): Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. Ann Neurol 66. S. 184–190.

Orphan Drug Report (2017): http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf (Download am 20. April 2017). 4. Auflage. EvaluatePharma®.

Rubin, R. (2016): A precision medicine approach to clinical trials. JAMA 316. S. 1953–1955.

Schieppati, A., Henter, J. I., Daina, E., Aperia, A. (2008): Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet 371. S. 2039–2041.

Schulthess, D., Chlebus, M., Bergstrom, R., Baelen, K. V. (2014): Medicine adaptive pathways to patients (MAPPs): using regulatory innovation to defeat Eroom's law. Chin Clin Oncol 3. S. 21.

Schwabe, U., Paffrath, D. (2016): Arzneiverordnungen 2015 im Überblick. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg. S. 3–27.

Sträter, B., Burgardt, C., Bickmann, M. (2014): Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der Europäischen Union. Arzneimittel & Recht, Ausgabe 5. S. 195–201.

Verordnung (EG) (2000): Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2000; Nr. L 018. S. 1–5.

Windeler, J. (2016): Real World Data – Adaptive Pathways: Wohin führt der Weg? Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 112. S. S3–S10.

Zentner, A., Haas, A. (2016): Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko: Folgen des beschleunigten Marktzugangs. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung Heft 3. S. 24–34.

Josef Hecken

Erfahrungen aus der frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel – Blickwinkel des G-BA

Zahlreiche therapeutische Fortschritte – oft aber nur begrenzt

75–80 % der neuen onkologischen Arzneimittel erhalten positive Nutzenbewertung.

Seit Beginn der frühen Nutzenbewertung im Januar 2011 wurden etwa 75 bis 80 Prozent der neuen onkologischen Arzneimittel bei verschiedenen Krebserkrankungen positiv bewertet, das heißt, es wurde ein Zusatznutzen gegenüber der bis dato etablierten Therapie festgestellt. Dies ist zunächst ein sehr erfreuliches Gesamtergebnis, das es hinsichtlich der konkreten, in der jeweiligen Indikation erzielten, therapeutischen Fortschritte allerdings differenziert zu betrachten gilt. Entsprechend der Schwerpunktsetzung der pharmazeutischen Unternehmen in der klinischen Entwicklung neuer onkologischer Wirkstoffe auf bestimmte Indikationen, kann auch in den Nutzenbewertungen bei bestimmten Krebserkrankungen eine teils sehr dynamische Entwicklung mit der Einführung von gleich mehreren neuen Arzneimitteln in die Versorgung gesehen werden, die teils deutliche therapeutische Fortschritte aufzeigen – beispielsweise bei Lungenkrebs, Brustkrebs, beim Melanom oder dem Prostatakarzinom.

Besonders erwähnenswert ist, dass in den letzten Jahren zahlreiche Arzneimittel mit neuen, in der Tat innovativen pharmakotherapeutischen Ansätzen eingeführt worden sind, beispielsweise die neuen Immuntherapien oder verschiedene Wirkstoffe, die zielgerichtet bei bestimmten Mutationen eingesetzt werden und die wertvolle Behandlungsoptionen gegenüber bisherigen Chemotherapien darstellen.

Bei aller Euphorie und teilweise bemerkenswerten Effekten der neuen Arzneimittel ist jedoch festzustellen, dass sich der Umfang der evidenzbasierten Fortschritte oft nur begrenzt darstellt.

Da die neuen onkologischen Arzneimittel ganz überwiegend auf die Behandlung in fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung abzielen ohne einen kurativen Ansatz,

besteht der Fortschritt oftmals (nur) in einer Verlängerung des Überlebens von Wochen oder Monaten oder in einer temporären Verbesserung der Symptomatik – eine Heilung wird nicht erzielt. Zudem treten mitunter mehr Nebenwirkungen auf, insbesondere wenn der neue Wirkstoff mit bisherigen Wirkstoffen kombiniert wird. Hier besteht oftmals eine Diskrepanz zwischen den evidenzbasierten Fortschritten einerseits und der Patientenerwartung an das neue Arzneimittel sowie einer sehr positiven Einschätzung durch Ärzte andererseits. Hier kommt der G-BA-Bewertung eine wichtige Rolle zu: Sie beinhaltet umfassende und differenzierte Ergebnisse zu den verschiedenen Aspekten einer patientenindividuellen Therapieentscheidung – neben der Mortalität auch zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen – und kann somit für eine differenzierte Arzt-Patient-Entscheidung herangezogen werden.

Keine Heilung – Lebensverlängerung nur Wochen oder Monate

Verfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung

In der Regel ist es die Zulassungsstudie, auf der dann auch die Nutzenbewertung basiert. Wünschenswert wäre es jedoch, was aber eher die Ausnahme darstellt, dass mehr als nur die eine pivotale Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. Zudem wird nach der Zulassungsstudie selten über diese hinausgehende, neue klinische Evidenz generiert, die aufgrund der zeitlichen Nachlagerung der Nutzenbewertung in dieser grundsätzlich berücksichtigt werden könnte. Erwähnenswert ist, dass die verfügbaren Studienergebnisse in den Verfahren sehr häufig aus Interimsanalysen aus noch laufenden Studien stammen, für die frühe Datenschnitte herangezogen werden. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung können dann oftmals reifere Daten aus späteren Datenschnitten herangezogen werden, insbesondere bei einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf eines zeitlich befristeten Beschlusses.

Ein diesbezüglich prominentes Beispiel ist der Zweitbeschluss zu Afatinib (Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms) nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses. Für diese spätere Zweitbewertung lag dann der finale Datenschnitt mit aussagekräftigeren Ergebnissen vor, insbesondere aus der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben. Darauf basierend wurde für eine Teilpopulation ein „erheblicher" Zusatznutzen von Afatinib festgestellt – der erste und bis heute einzige onkologische Wirkstoff, der mit dem Prädikat „erheblicher Zusatznutzen" bewertet worden ist.

Kritik an schnellen Zulassungen auf Basis einer frühreifen Datenlage

Problem: oftmals unreife Datenlage zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung

Infolge von beschleunigten Zulassungsverfahren der EMA (European Medicines Agency – Europäische Arzneimittel-Agentur), die insbesondere bei der Zulassung von onkologischen Arzneimitteln häufig zur Anwendung kommen, liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung oftmals eine unreife Datenlage nach frühen Studienphasen (Phase 2) mit wenig aussagekräftigen Daten vor. Hieraus ergibt sich ein handfestes Problem für die evidenzbasierte Bewertung und für die individuellen Entscheidungen auf der Arzt-Patient-Ebene. Aus diesem Grund ist die zunehmende Tendenz für schnelle Zulassungsverfahren oder auch die Zuschneidung der Zulassung auf kleine Patientenpopulationen, für welche die initialen Evidenzanforderungen deutlich gesenkt werden, Stichwort „medical need", sehr kritisch zu sehen.

Daten zur Lebensqualität – besser, aber noch immer weiterer Bedarf

Über die letzten sechs Jahre seit Beginn der frühen Nutzenbewertung kann erfreulicherweise beobachtet werden, dass in den Studien die Erhebung der Lebensqualität deutlich an Bedeutung gewonnen hat. In den Dossiers der Hersteller, die aktuell vorgelegt werden, sind in der Regel Daten zur Lebensqualität vorhanden, insbesondere bei neuen Therapien zur Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Hier hat offenbar ein Entwicklungsprozess beziehungsweise Umdenken stattgefunden, sicherlich auch infolge der Anforderungen aus der Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland und in anderen Ländern. Nichtsdestotrotz besteht Verbesserungsbedarf, zum Beispiel hinsichtlich der Datenqualität – häufig haben wir es mit dem Problem geringer Rücklaufquoten von Fragebögen zu tun. Zudem sind nicht für alle onkologischen Indikationen validierte Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität vorhanden.

Tendenz zu extremen Preisen – aktuell und zukünftig ein Problem

neue Arzneimittel: teilweise extrem hohe Preise

Die von den Herstellern verlangten, teilweise extrem hohen Preise für neue Arzneimittel sind derzeit und für die Zukunft als ein wichtiges Problem zu adressieren, dem sich alle Beteiligten annehmen müssen. Zurzeit wird sichtbar, dass neue, patentgeschützte Arzneimittel miteinander kombiniert werden, wodurch die Kosten nochmals gravierend steigen können. So liegen zum Beispiel die Jahrestherapiekosten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zur Behandlung des Melanoms bei derzeit 145.000 Euro.

Zudem zeigt die Entwicklung bei einigen Tumorerkrankungen durch die mittlerweile verfügbaren Therapien die Tendenz in Richtung einer chronischen Erkrankung, deren Behandlung unter anderem durch mehrere Therapielinien und/oder durch lang anhaltende Remissionen unter Therapie mit einem neuen Arzneimittel charakterisiert sind. Diese sehr positiv zu bewertenden Fortschritte gehen jedoch mit entsprechend hohen Ausgaben für einzelne Arzneimittel einher.

Sabine Vogler

Kostenintensive Krebsmedikamente – Preise im internationalen Vergleich

Onkologika belasten Budgets

Mondpreise neuer Arzneimittel gefährden finanzielle Nachhaltigkeit der Solidarsysteme.

Hochpreisige Medikamente stellen Politik und Zahler vor enorme Herausforderungen, weil die Versorgung der Bürger mit teuren neuen Arzneimitteln die finanzielle Nachhaltigkeit der Solidarsysteme gefährden kann. In den letzten Jahren brachten Hersteller neue Medikamente mit Mondpreisen auf den Markt. Für Patienten ist der medizinische Fortschritt zwar eine gute Nachricht, für die Zahler werden die neuen Medikamente aber immer mehr zur Belastung. Die Politik, selbst in wohlhabenden europäischen Ländern, ringt um Lösungen, da diese Medikamente für die dortigen Solidarsysteme nicht mehr leistbar sind (Council of the European Union 2014, 2015 und 2016) und den Erkrankten der Zugang zu dieser medikamentösen Therapie daher verschlossen bleibt.

Krebs ist eine jener Erkrankungen, für deren Behandlung in den vergangenen Jahren neue, aber teure Medikamente angeboten wurden (Gonçalves et al. 2016; WHO 2015). In einem viel beachteten Artikel monieren Experten im Bereich chronische myeloische Leukämie, dass Krebsmedikamente, konkret Tyrosinkinase-Inhibitoren, zu hohe Preise hätten, damit Patienten verwehrt blieben und die Nachhaltigkeit der nationalen Gesundheitssysteme gefährdeten (Abboud et al. 2013). US-amerikanische Studien dokumentieren im Übrigen drastische Preiserhöhungen bei Krebsmedikamenten in den letzten zwanzig Jahren (beispielsweise um mehr als das Zehnfache im letzten Jahrzehnt) (Kelly und Smith 2014; Howard et al. 2015).

Preise von Krebsmedikamenten im internationalen Vergleich

Preise onkologischer Arzneimittel in den letzten 10 Jahren um mehr als das 10-fache gestiegen

Eine im Lancet Oncology präsentierte Studie (Vogler et al. 2016) analysierte Preise von 31 Krebsmedikamenten in 16 europäischen Ländern, darunter Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und die Schweiz. Australien und Neuseeland waren auch Teil der Erhebungen. Alle in die Studie eingeschlossenen Medikamente waren

Originalpräparate. Für zwei von ihnen (Gemcitabin und Zoledronsäure) fanden sich zum Erhebungszeitpunkt (Juni 2013) in einigen wenigen Ländern generische Alternativen auf dem Markt. 26 der 31 untersuchten Arzneimittel wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA – European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) in den letzten zehn Jahren vor der Erhebung zugelassen (sieben davon in den Jahren 2010 bis 2012[1]). Zehn der untersuchten Arzneispezialitäten hatten Orphan-Status (das bedeutet, sie waren Arzneimittel gegen seltene Krankheiten).

Der Ländervergleich offenbart dramatische Preisunterschiede für Onkologika.

Das teuerste Medikament war Plerixafor mit einem Medianpreis von 5.671 Euro für eine Durchstechflasche mit 20 mg/ml Injektionslösung (Medianpreis bedeutet: Median der Preise dieser Arzneispezialität in den 18 untersuchten Ländern). Für sechs weitere Arzneispezialitäten lagen die Medianpreise bei über 1.000 Euro pro Handelspackung:

- Cabazitaxel (60 mg Konzentrat für Infusionslösung, 4.246 Euro)
- Panitumumab (20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1.700 Euro)
- Clofarabin (1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1.593 Euro)
- Pemetrexed (100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1.253 Euro)
- Bevacizumab (25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1.225 Euro)
- Bortezomib (3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1.142 Euro)

Die Studie deckte deutliche Unterschiede zwischen den Ländern auf:

Gemcitabin im teuersten Land fast 4 x so teuer wie im preiswertesten Land in Europa

- Die Preise von zehn Arzneispezialitäten (32 Prozent der Stichprobe) lagen im Höchstpreisland um 28 bis 50 Prozent höher als im Tiefstpreisland.
- Die Preise von 16 Arzneispezialitäten (52 Prozent) lagen im Höchstpreisland um 50 bis 100 Prozent höher als im Tiefstpreisland und von drei Arzneispezialitäten (10 Prozent) um 100 bis 200 Prozent höher.
- Das Originalpräparat zu Gemcitabin 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wies eine Preisdifferenz von 388 Prozent zwischen Höchst- und Tiefstpreisland auf und Interferon alfa-2b drei Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung eine Differenz von 223 Prozent.

1 EMA-Zulassung 2010: Bendamustin, Denosumab, Ofatumumab; 2011: Abirateron, Cabazitaxel, Eribulinmesilat; 2012: Vemurafenib

Deutschland ist das Hochpreisland in Europa.

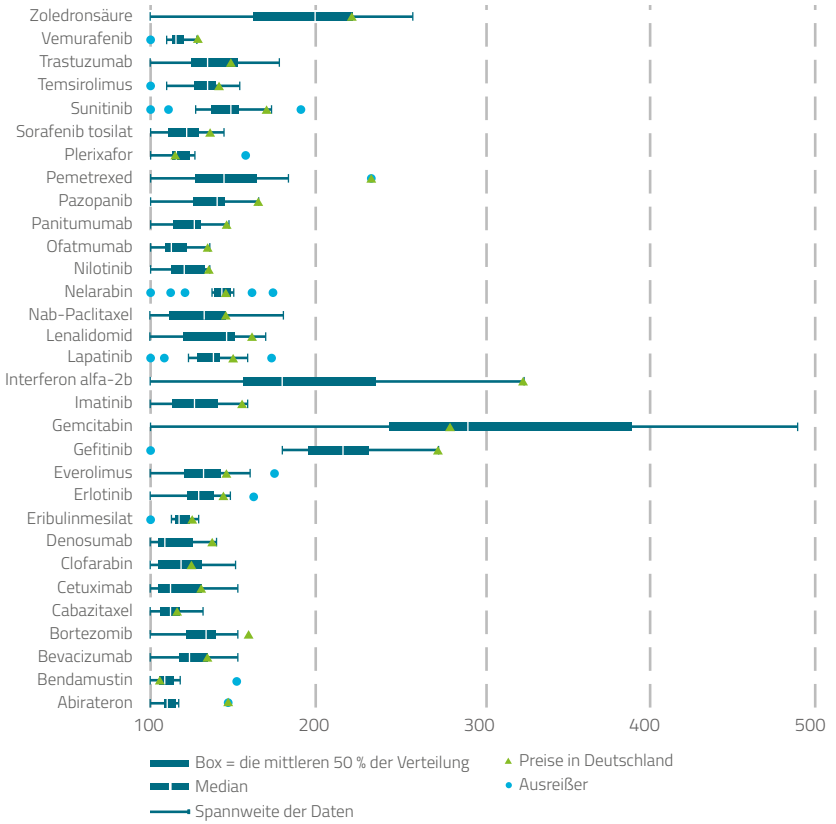
- Anders betrachtet: Der Preis von Gemcitabin im teuersten Land (Neuseeland) betrug das 1,68-Fache des Medianpreises, und der Medianpreis war das 2,9-Fache des Preises im günstigsten Land (Australien).[2] Bei Interferon alfa-2b erreichte in Deutschland (Höchstpreisland bei dieser Arzneispezialität) das 1,81-Fache des Medianpreises, und der Medianpreis betrug das 1,79-Fache des Preises in Griechenland (Tiefstpreisland).

In England liegen 83 %, in Frankreich 81 % der Preise unter, in Deutschland 90 % der Preise über dem Medianwert.

Wie auch aus Abbildung 1 hervorgeht, rangierten die Preise in Deutschland unter den höchsten: Die Preise in Deutschland lagen für 28 Arzneispezialitäten (90 Prozent) über dem Medianpreis im Ländervergleich und für 22 Arzneispezialitäten (71 Prozent) im vierten Quartil. Deutschland wies für die Krebsmedikamente Abirateron, Gefitinib, Interferon alfa-2b, Ofatumumab, Panitumumab, Pazopanib, Pemetrexed und Vemurafenib die höchsten Preise im Ländervergleich auf. Weitere Höchstpreisländer waren Schweden (94 Prozent der Arzneispezialitäten mit Preisen über dem Median, 84 Prozent im vierten Quartil), die Schweiz (77 Prozent über dem Median, 73 Prozent im vierten Quartil) und Österreich (77 Prozent über dem Median, 40 Prozent im vierten Quartil). Am anderen Ende der Skala rangierten Griechenland (Preise aller Arzneispezialitäten lagen im ersten Quartil), Großbritannien (83 Prozent der Arzneispezialitäten mit einem Preis unter dem Median, 67 Prozent im ersten Quartil) und Frankreich (81 Prozent unter dem Median, 38 Prozent im ersten Quartil).

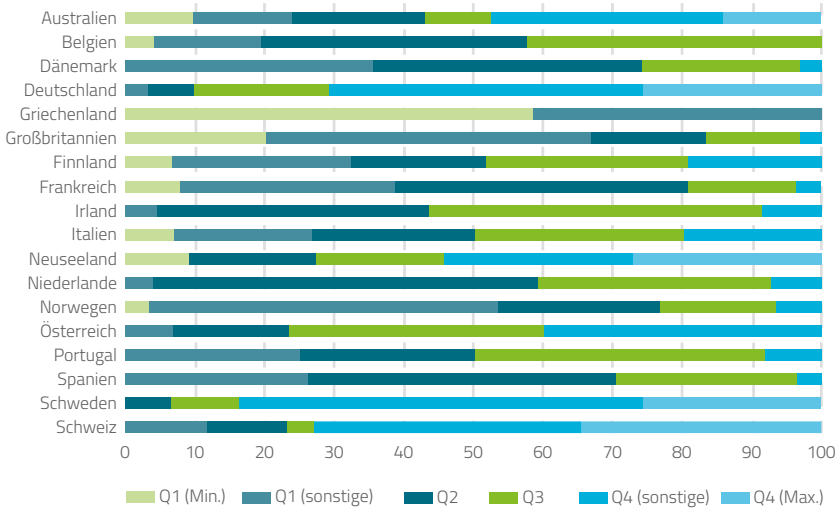
2 In einer alternativen Betrachtung ohne Berücksichtigung von Australien und Neuseeland waren die Werte wie folgt: Der Preis im teuersten europäischen Land (Dänemark) betrug das 1,52-Fache des Medianpreises, und der Medianpreis war das 2,85-Fache des Preises im günstigsten europäischen Land (Griechenland).

Abbildung 1: Fabrikabgabepreise von 31 Krebsmedikamenten im internationalen Vergleich



Quelle: Vogler et al. 2016, Darstellung der Autorin
Anmerkung: Boxplot von Pro-Stück-Fabrikabgabepreisen (Pro-Stück-FAP), per Juni 2013, in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Griechenland, Großbritannien, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Spanien, Schweden und die Schweiz. Die niedrigsten Preise jeder Arzneispezialität sind als Index (= 100) festgelegt. Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 Prozent der Daten liegen. Der weiße Strich beschreibt die Lage des Medians. Das grüne Dreieck beschreibt die Lage der Preise in Deutschland im Ländervergleich. Die Spannweiten rechts und links der Box sind mit 1,5-mal der Länge des Interquartilsabstands begrenzt. Die Punkte der Boxplot-Darstellung stehen für statistische Ausreißer.

Abbildung 2: Verteilung der Fabrikabgabepreise der untersuchten Krebsmedikamente in Prozent (nach Quartilen)



Quelle: Vogler et al. 2016, Darstellung der Autorin
Anmerkung: Bezogen auf Pro-Stück-Fabrikabgabepreise, per Juni 2013

Q1 = Bereich unter dem unteren Quartilswert (= Wert, für den gilt, dass 25 Prozent aller Preisdaten kleiner sind als dieser Wert), im Text als „erstes Quartil" bezeichnet

Q2 = Bereich zwischen unterem Quartilswert und Median (= Zentralwert, der die Stichprobe in zwei große Hälften teilt), im Text als „zweites Quartil" bezeichnet

Q3 = Bereich zwischen Median und oberem Quartilswert (= Wert, für den gilt, dass 75 Prozent aller Preisdaten kleiner sind als dieser Wert), im Text als „drittes Quartil" bezeichnet

Q4 = Bereich oberhalb des oberen Quartilswertes, im Text als „viertes Quartil" bezeichnet

Q1 (Minimum) = jene Arzneispezialitäten mit dem niedrigsten Preis im Ländervergleich (fallen in Q1); Q4 (Maximum) = jene Arzneispezialitäten mit dem höchsten Preis im Ländervergleich (fallen in Q4).

Datenverfügbarkeit: n = 31 in Dänemark, Deutschland, Finnland, Schweden; n = 30 in Großbritannien, Italien, Norwegen, Österreich; n = 27 in den Niederlanden und Spanien; n = 26 in Belgien, Schweiz, Frankreich; n = 24 in Griechenland; n = 23 in Irland; n = 21 in Australien; n = 12 in Portugal; n = 11 in Neuseeland

Lesehilfe: Beispiel Deutschland: Für 3,2 Prozent der Arzneispezialitäten (absolut: 1 Arzneispezialität) liegen die Preise in Q1 (darunter keine Arzneispezialität mit einem Preis, der der niedrigste im Ländervergleich ist), für 6,4 Prozent (absolut: 2) in Q2, für 19,4 Prozent (absolut: 6) in Q3 und für 71 Prozent

(absolut: 22) in Q4, darunter 25,8 Prozent (absolut: 8) mit dem höchsten Wert im Ländervergleich

Vertrauliche Rabatte

Gegen diese Preisstudie (Vogler et al. 2016) kann das Argument angeführt werden, dass dabei nicht die tatsächlich von den Sozialversicherungen und nationalen Gesundheitsdiensten bezahlten Preise verglichen würden, sondern lediglich offizielle Listenpreise.

Fast alle Preisstudien leiden unter der Limitation, dass rabattierte Preise nicht berücksichtigt werden (können). Zwar ist bekannt, dass Rabatte und weitere Abkommen zur Preissenkung zwischen Industrie und Zahlern in europäischen Ländern weitverbreitet sind (Vogler et al. 2012; Morgan et al. 2017), dennoch ist es nahezu unmöglich, Auskünfte zu Rabatten und ähnlichen vertraulichen Vereinbarungen zwischen Pharma-Unternehmen und öffentlichen Zahlern zu erhalten.

Evidenz zu Rabatten – auch bei Krebsmedikamenten – ist spärlich und widersprüchlich. Eine 2009 durchgeführte Erhebung von Listenpreisen und rabattierten Echtpreisen in 25 Krankenanstalten aus fünf Ländern (Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal und Slowakei) brachte zwar hohe Rabatte und in einigen Fällen sogar Gratisware an das Licht, aber ausschließlich für jene Arzneimittel mit therapeutischen Alternativen (Generika) auf dem Markt beziehungsweise in näherer Zukunft verfügbar. Für die in der Studie untersuchten patentgeschützten Monopolprodukte wurden keine Rabatte gewährt (Vogler et al. 2010; Vogler et al. 2013). Demgegenüber konstatierte eine Studie im Auftrag der Europäischen Kommission, dass Industrie und Zahler insbesondere für Krebsmedikamente sogenannte Managed Entry Agreements (MEA) eingehen würden (Ferrario und Kanavos 2013), die die Markteinführung von Medikamenten und Gesundheitstechnologien unter bestimmten Voraussetzungen ermöglichen. MEA können unterschiedlich gestaltet sein und werden insbesondere in der Preisbildung von Medikamenten mit erwartet hohen Ausgaben für öffentliche Zahler und gleichzeitiger Unsicherheit hinsichtlich therapeutischen Nutzens geschlossen.

Die scheinbare Diskrepanz zwischen den Studien-Ergebnissen mag unter anderem daran liegen, dass die Erhebung zu MEA im Herbst/Winter 2011/2012 durchgeführt wurde. Da zwischen 2009 und 2011/2012 einige neue Onkologika auf den Markt kamen, gingen Zahler vermutlich verstärkt MEA ein, insbesondere für Krebsmedikamente, an die Patienten und Ärzte hohe Erwartungen knüpfen. Krebstherapie ist ein sensibler Bereich speziell auch in der öffentlichen Wahrnehmung. Entscheidungsträger in europäischen Ländern dürften daher dem Zugang zur Krebsmedikation Priorität einräumen (Pauwels et al. 2013). Gleichzeitig sind unterschiedliche Rabatthöhen und bessere Verhandlungspositionen einzelner Länder vermutlich der Kaufkraft, Marktgröße und dem Patientenpool des jeweiligen Landes geschuldet.

Rabattgewährung: 0–3 % für Enzalutamid in allen Ländern außer in Italien: hier 53 % Rabatt

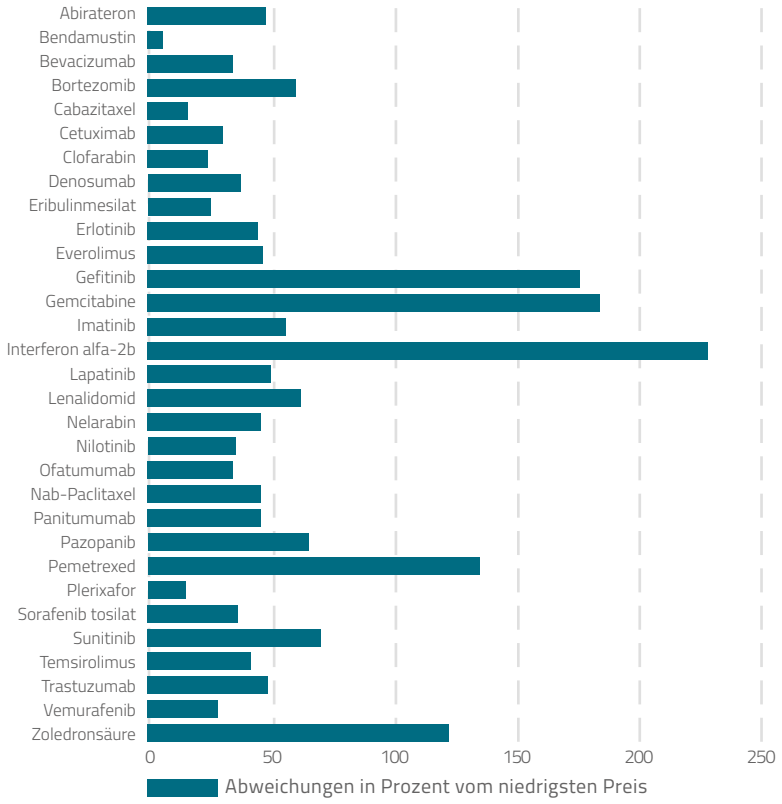
In einer jüngeren Studie (van Harten et al. 2016) wurden im Jahr 2015 Listen- und Echtpreise von neun Krebsmedikamenten in europäischen Ländern erhoben. Die Ergebnisse bestätigten Unterschiede in den Rabatten zwischen verschiedenen Krebsmedikamenten und insbesondere zwischen Ländern. Italien erhielt bei Enzalutamid 53 Prozent Rabatt, während die übrigen Länder keinen Rabatt beziehungsweise nur drei Prozent Rabatt bei diesem Medikament erhielten. Bei Imatinib wurden keine Rabatte beziehungsweise maximal 0,3 Prozent gewährt. Bis auf ein Medikament erhielt Italien jeweils mindestens 27 Prozent Rabatt, während Litauen die Produkte entweder nicht auf dem Markt hatte beziehungsweise dafür stets den vollen Preis zahlen musste (Tabelle 1).

Tabelle 1: Rabatte in Prozent bei Krebsmedikamenten in europäischen Ländern im Jahr 2015

Arzneimittel	BE	CZ	DE	ES	FR	HU	IT	LT	NL	NO	PL	RO	UK
Trastuzumab	3,5	4,2	-	11,6	0,0	18,1	38,9	0,0	0,2	4,9	-	3,8	0,0
Pertuzumab	3,0	2,2	-	11,0	0,0	-	30,7	-	-	-	-	0,0	0,0
Rituximab	3,7	-	-	11,6	0,0	-	33,7	-	2,9	3,1	-	3,9	0,0
Bevacizumab	3,3	-	-	15,4	0,0	-	27,3	0,0	-0,1	-	44,4	4,6	0,0
Ipilimumab	3,0	14,4	2,2	42,8		-	53,3	-	2,5	39,5	-	0,0	-
Imatinib	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,3	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0
Sunitinib	6,6	5,9	-	3,6	6,7	-	35,6	0,0	6,6	0,9	-	0,0	-
Vemurafenib	13,2	0,0	5,2	15,3	4,8	-	37,2	0,0	13,2	32,1	7,4	0,0	-
Enzalutamid	3,0	0,0	-	-3,2	3,0	-	52,8	-	3,0	-	-	0,0	-

Quelle: van Harten et al. 2016, Darstellung der Autorin
Anmerkung: Berechnung des Rabatts als Differenz zwischen Listenpreis (Fabrikabgabepreis) und Echtpreis. „-" bedeutet, hier konnten die Rabatte wegen fehlender Echtpreis-Daten (keine Auskunft wegen Vertraulichkeit; zentrale Ausschreibungen, daher keine rabattierten Preise) und/oder fehlender Listenpreise (in diesen Fällen waren laut Autorenteam die Medikamente in dem Land nicht am Markt) nicht berechnet werden.

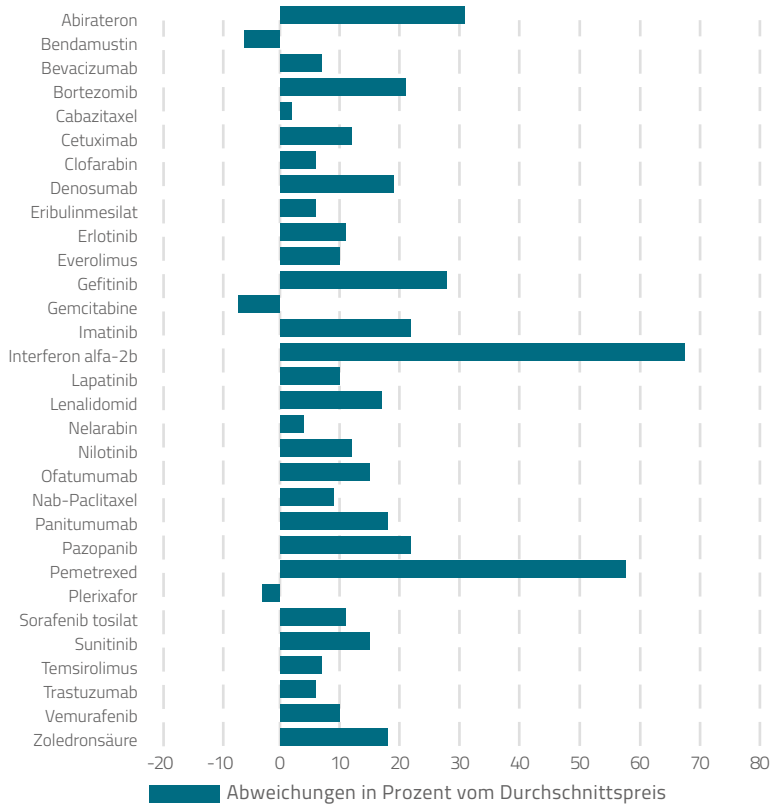
Abbildung 3: Abweichungen des Preises in Deutschland vom niedrigsten Preis



Preistransparenz für Arzneimittelpolitik

Arzneimittelpreisvergleiche sind auch für das Festsetzen von Medikamentenpreisen von zentraler Bedeutung, da sämtliche EU-Mitgliedsstaaten (außer Großbritannien und Schweden) Preisinformationen aus anderen Ländern zur Preisfestsetzung von zumindest einem Teil der Medikamente im Erstattungsmarkt heranziehen (Vogler et al. 2016; Toumi et al. 2014).

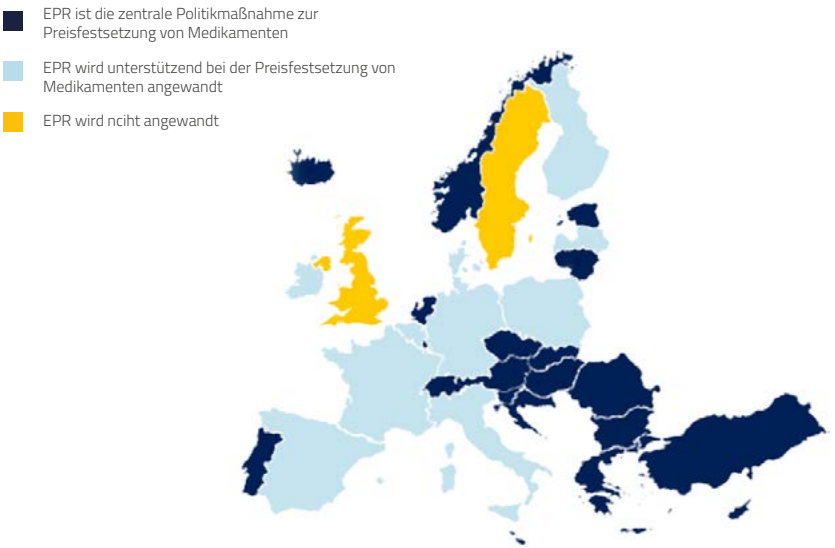
Abbildung 4: Abweichungen des Preises in Deutschland vom Durchschnittspreis



Diese Preispolitik, das External Price Referencing (EPR), wird in den europäischen Ländern mit unterschiedlicher Methodik und in unterschiedlichem Maße angewandt. In Deutschland wird EPR nur für jene Medikamente herangezogen, für die der G-BA Preisverhandlungen eröffnet. In vielen EU-Ländern (etwa den Niederlanden, Österreich, Portugal, der Tschechischen Republik) bildet das EPR allerdings die zentrale Preisfestsetzungsmethode für Medikamente im Erstattungsmarkt (Abbildung 5).

Dabei wird auf Basis der Preise eines Medikaments in definierten Referenzländern mit einem bestimmten Algorithmus der Referenzpreis für das eigene Land ermittelt. Der Umfang des Länderkorbs variiert zwischen den Ländern (Luxemburg zieht lediglich ein Referenzland heran, Ungarn und Polen vergleichen mit 30 Referenzländern). Unterschiede bestehen auch in der Berechnungsmethode, wenngleich der Referenzpreis am häufigsten auf Basis des Durchschnittswertes beziehungsweise eines gewichteten Durchschnitts der Preise in den Referenzländern ermittelt wird (Vogler et al. 2016).

Abbildung 5: Verwendung des internationalen Preisvergleichs (External Price Referencing) in europäischen Ländern (2016/2017)



Quelle: Vogler et al. 2016, Darstellung der Autorin

Mit einer Ausnahme referenzieren alle EU-Mitgliedsstaaten auf die offiziellen Listenpreise und berücksichtigen nicht die wirtschaftliche Situation der Referenzländer in der Berechnung. Lediglich in Deutschland ist vorgesehen, dass rabattierte Preise und eine Gewichtung nach Kaufkraftparitäten berücksichtigt werden können. Allerdings ist in Deutschland angesichts der frühen Nutzenbewertung EPR von weitaus geringerer

Bedeutung als in den übrigen Ländern – es liegen auch zum Zeitpunkt der Markteinführung in Deutschland meist keine Vergleichsdaten aus anderen Ländern vor.

Unkenntnis der vertraulichen Rabatte in den anderen Ländern zwingt die EPR-anwendenden Länder, auf offizielle Listenpreise zurückzugreifen. Für mehrere Länder sind aber die aus den Listenpreisen ermittelten Medikamentenpreise in einer Reihe von Fällen nicht leistbar. Hochpreisige Medikamente kommen daher in manchen Ländern überhaupt nicht auf den Markt, und in anderen Ländern handeln die öffentlichen Zahler in vertraulichen Abkommen (beispielsweise MEA) Rabatte aus. Da diese rabattierten Preise nicht kommuniziert werden, wird damit das Preisniveau in Europa langfristig hochgehalten.

Teure Medikamente werden in Deutschland zuerst eingeführt, um einen hohen Preis durchzusetzen.

EPR wirkt sich auch auf die Vorgehensweise der Pharmaindustrie aus, da das External Price Referencing Anreize für eine „strategische Markteinführung" setzt: Das Arzneimittel wird zunächst in wirtschaftlich starken Staaten, die eher hohe Preise zahlen können, eingeführt und erst später beziehungsweise gar nicht in Niedrigpreisländern, um den Durchschnittspreis nicht durch ein niedriges Preisniveau zu gefährden (Carone et al. 2012; OECD 2008; Danzone et al. 2005; Leopold et al. 2012). Deutschland ist ein typisches First-Launch-Land: Häufig werden teure Medikamente zuerst in Deutschland auf den Markt gebracht. Dies ist für Patienten in Deutschland positiv, da sie rasch Zugang zu neuen Medikamenten erhalten, allerdings mit dem Nachteil, dass Deutschland und weitere Hochpreisländer (beispielsweise Schweden, Österreich, Dänemark) einen hohen Ausgangswert der Preise für andere Länder mit kreieren.

Lösungsansätze

Preistransparenz könnte einen wichtigen Beitrag leisten, um Behörden fundierte Entscheidungen zur Preisfestlegung und Finanzierung von Medikamenten zu ermöglichen. Allein die Berücksichtigung der in drei europäischen Ländern bestehenden gesetzlichen Herstellerrabatte würde die durchschnittlichen Arzneimittelpreise in den EU-Mitgliedsstaaten um 27 Prozent senken (Simulation gegenüber einer Situation, bei der die aktuelle EPR-Methodik zehn Jahre lang angewandt wird und dies ebenfalls zu Preiserosion, aber in geringerem Maße, führt) (Vogler et al. 2016). Neben den hier beschriebenen verhandelten Rabatten zwischen Industrie und Zahlern, die der Vertraulichkeit unterliegen,

Preistransparenz ist zwingend erforderlich.

sehen Deutschland, Griechenland und Irland auf gesetzlicher Basis (beziehungsweise in einem Rahmenabkommen) Beiträge der Industrie in Form eines Rabatts auf den Fabrikabgabepreis vor. Diese gesetzlichen Rabatte sind öffentlich; sie liegen in den drei Ländern im einstelligen Prozentbereich.

Mittlerweile scheinen den Entscheidungsträgern in Europa die Auswirkungen von Rabatten und MEA bewusst zu sein; die Behörden und Zahler stecken aber in einem Gefangenendilemma: Kein Land will als Erstes die rabattierten Preise offenlegen, aus Sorge, benötige Medikamente dann nicht mehr geliefert zu bekommen.

Internationale Kooperation bei Preisverhandlungen könnte ein Lösungsweg sein.

Ein vielversprechender Ausweg liegt in der freiwilligen Kooperation von Staaten. So haben sich etwa Arzneimittelbehörden in Belgien, Luxemburg, den Niederlanden und Österreich zur „Beneluxa-Kooperation" zusammengeschlossen, um unter anderem gemeinsame Preisverhandlungen zu Medikamenten zu führen (Bundesministerium für Gesundheit 2016).

Preise und klinischer Nutzen onkologischer Medikamente klaffen auseinander.

Eine Nutzenbewertung von Medikamenten ist ein weiterer wichtiger Ansatz. Bei manchen Krebsmedikamenten scheinen die hohen Preise in keinem Verhältnis zu ihrem klinischen Nutzen zu stehen (beispielsweise Cetuximab – erwartete Steigerung der Überlebensrate von 1,2 Monaten; Bevacizumab – 1,5 Monate; Erlotinib – zehn Tage [Fojo et al. 2009]). Deutschland nimmt mit dem AMNOG-System zur frühen Nutzenbewertung international eine Vorreiterrolle ein. Kleinere und/oder ärmere Länder stehen allerdings vor der Herausforderung, dafür entsprechende Institutionen und Strukturen aufzubauen. Auch hier kann Kooperation (beispielsweise Wissenstransfer, Austausch über methodische Grundlagen), wie sie mit der EuNetHTA-Initiative auf europäischer Ebene gestartet wurde (European Commission DS 2016), wertvolle Unterstützung leisten.

Literatur

Abboud, C., Berman, E., Cohen, A., Cortes, J., DeAngelo, D., Deininger, M. et al. (2013): The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. Blood. 121 (22). S. 4439–4442.

Bundesministerium für Gesundheit (2016): Oberhauser: Österreich tritt Benelux-Kooperation für Arzneimittelpolitik bei. 17. Juni 2016. www.bmgf.gv.at/home/Startseite/aktuelle_Meldungen/Oberhauser_Oesterreich_tritt_Benelux_Kooperation_fuer_Arzneimittelpolitik_bei (Download am 8. Februar 2017).

Carone, G., Schwierz, C., Xavier, A. (2012): Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. Brussels: European Commission, Directorate-General for Economics and Financial Afairs.

Council of the European Union (2016): Council conclusions on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the EU and its Member States. 17. Juni 2016. www.consilium.europa.eu/press-releases-pdf/2016/6/47244642812_en.pdf (Download am 8. Februar 2017).

Council of the European Union (2015): Council conclusions on personalised medicine for patients. 7. Dezember 2015. http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-15054-2015-INIT/en/pdf (Download am 8. Februar 2017).

Council of the European Union (2014): Council conclusions on innovation for the benefit of patients. 1. Dezember 2014. www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/145978.pdf (Download am 8. Februar 2017).

Danzon, P. M., Wang, Y. R., Wang L. (2005): The impact of price regulation on the launch delay of new drugs—evidence from twenty-five major markets in the 1990s. Health economics 14 (3). S. 269–292.

European Commission DS (2016): Inception Impact Assessment – Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA).

Ferrario, A., Kanavos, P. (2013): Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. EMINet.

Fojo, T., Grady, C. (2009): How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non–Small Cell Lung Cancer, and the $440 Billion Question. Journal of the National Cancer Institute 101 (15). S. 1044–1048.

Gonçalves, A., Maraninchi, D., Vernant, J. P. (2016): Challenging the soaring price of cancer medicines: a call for equity and transparency. Annals of Oncology 27 (9). S. 1812–1813.

Howard, D. H., Bach, P. B., Berndt, E. R., Conti, R. M. (2015): Pricing in the market for anticancer drugs. National Bureau of Economic Research.

Kelly, R. J., Smith, T. J. (2014): Delivering maximum clinical benefit at an affordable price: engaging stakeholders in cancer care. The Lancet Oncology 15 (3):e112–e8.

Leopold, C., Vogler, S., Mantel-Teeuwisse, A. K., de Joncheere, K., Leufkens, H. G., Laing, R. (2012): Differences in external price referencing in Europe-A descriptive overview. Health policy 104 (1). S. 50–60.

Morgan, S., Vogler, S., Wagner, A. K. (2017): Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: a survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. Health Policy In Press Accepted Manuscript.

OECD (2008): Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. Paris: OECD.

Pauwels, K., Huys, I., Casteels, M., De Nys, K., Simoens, S. (2013): Market access of cancer drugs in European countries: improving resource allocation. Targeted oncology. S. 1–16.

Toumi, M., Rémuzat, C., Vataire, A.-L., Urbinati, D. (2014): External reference pricing of medicinal products: simulation-based considerations for cross-country coordination. Final Report. European Commission.

van Harten, W. H., Wind, A., de Paoli, P., Saghatchian, M., Oberst, S. (2016): Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. The Lancet Oncology 17 (1). S. 18–20.

Vogler, S., Habl, C., Leopold, C., Mazag, J., Morak, S., Zimmermann, N. (2010): PHIS Hospital Pharma Report. Vienna: Pharmaceutical Health Information System (PHIS); commissioned by the European Commission and the Austrian Federal Ministry of Health. (Download am 8. Februar 2017).

Vogler, S., Lepuschütz, L., Schneider, P., Stühlinger, V. (2016): Study on enhanced cross-country coordination in the area of pharmaceutical product pricing. Luxembourg: Gesundheit Österreich Forschungs- und Planungs GmbH; Publications Office of the European Commission.

Vogler, S., Vitry, A., Babar, Z-U-D (2016): Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. The Lancet Oncology 17 (1). S. 39–47.

Vogler, S., Zimmermann, N., Habl, C., Piessnegger, J., Bucsics, A. (2012): Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. Southern Med Review 5 (1). S. 38–46.

Vogler, S., Zimmermann, N., Leopold, C., Habl, C., Mazag, J. (2013): Discounts and Rebates Granted for Medicines for Hospital Use in Five European Countries. The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal 5. S. 1–10.

WHO Regional Office for Europe (2015): Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. Copenhagen.

Weyma Lübbe

Knappe Kassen und statistische Leben. Rationalität und Solidarität in der Gesetzlichen Krankenversicherung

Eine professionelle Krankenversorgung gehört zu den Leistungen, die die meisten reichen Gesellschaften inzwischen den Zufälligkeiten von privater Zahlungsfähigkeit oder karitativer Unterstützung entzogen haben. Im System der Gesetzlichen Krankenversicherung sind dabei zwei Prinzipien miteinander verknüpft. Erstens das Versicherungsprinzip, ein Klugheitsprinzip, das auch dem privaten Versicherungswesen zugrunde liegt:

- „Es ist vernünftig, dass ich regelmäßig einen begrenzten, für mich tragbaren Geldbetrag aufwende, um mich gegen das Risiko zu schützen, in eine schlimme Lage zu geraten."

Zweitens der Solidaritätsgedanke, ein moralisches Prinzip:

- „Es ist moralisch geboten, Menschen zu helfen, die sich in einer schlimmen Lage befinden, wenn sie sich daraus selbst nicht mehr befreien können."

Zwangsmitgliedschaft in einer Gesetzlichen Krankenversicherung und umverteilende Elemente bei der Ausgestaltung der Beiträge machen die verlässliche Umsetzung dieses moralischen Prinzips innergesellschaftlich, also auf nationaler Basis, finanzierbar. Und erst dann – wenn die Finanzierbarkeit gesichert ist – kann das moralische Prinzip auch die Form einklagbarer Rechtsansprüche annehmen.

Unabhängig davon, wie knapp die Kassen der gesetzlichen Versicherungen derzeit sein mögen, wird in eben diesen reichen Gesellschaften seit Langem darüber debattiert, was zu tun wäre, wenn einmal nicht mehr alles für alle finanzierbar wäre. Während der Solidaritätsgedanke zu gebieten scheint, dass dann eben die Beiträge erhöht werden müssen, legt das Klugheitsprinzip das nur in Grenzen nahe. Denn es bindet die Bereitschaft

zur Absicherung gegen die schlimme Lage an die Tragbarkeit der regelmäßigen Belastung, die dazu zu übernehmen ist. Und da gilt nun keineswegs einfach (weder in finanzieller noch in sonstiger Hinsicht), dass man eine regelmäßige Belastung stets tragbar finden muss, solange nur die alltägliche Lage, in die sie Menschen versetzt, noch etwas besser ist als die schlimme Lage, gegen die sich Menschen absichern.

Wer streng nach diesem Muster verfährt, der gilt keineswegs als klug. Er gilt als neurotisch. Er gleicht dem, der nur für wirklich lebensnotwendige Besorgungen ins Auto steigt, weil man im Straßenverkehr tödlich verunglücken kann. Der Solidaritätsgedanke freilich scheint diese Logik nicht mit zu vollziehen. Er gebietet die Hilfe in Not unabhängig davon, ob es ex ante betrachtet klug oder neurotisch gewesen wäre, besser vorzusorgen. Das bringt reiche Gesellschaften, die mittlerweile sehr viele und sehr teure Mittel zur Behandlung gesundheitlicher Not entwickelt haben, anscheinend in eine schwierige Lage. Die Solidarität mit dem Bürger als Patienten scheint zu gebieten, dass Hilfe im Bedarfsfall bedingungslos bezahlt wird, während die Rücksicht auf den Bürger als Beitragszahler gebietet, im Auge zu behalten, dass er sein gesundes Leben nicht komplett in den Dienst der Absicherung hoch professioneller Versorgung im Krankheitsfall stellen möchte.

Andere Länder haben auf diese Lage bereits mit Finanzierungsausschlüssen reagiert. Zum Beispiel in Großbritannien – einem nicht auf dem Versicherungsgedanken begründeten Gesundheitswesen, aber eine Priorisierungsdebatte gibt es auch dort – kommt es regelmäßig zu Erstattungsausschlüssen für hochpreisige Arzneimittelinnovationen, auch und gerade für Mittel, die bei schweren Erkrankungen eingesetzt werden. Diese Arzneimittel weisen gewöhnlich nur einen geringen Zusatznutzen auf; drastische Innovationen sind bei schweren Krankheiten ein seltener Fall. Die Logik der für die Finanzierungsausschlüsse zuständigen Instanz erschien zunächst nachvollziehbar: Die Bevölkerung, die letztlich das Gesundheitswesen finanziert, wolle „value for money" – sie wolle, dass ihr Geld anstatt für marginal Wirksames, für Produkte mit hohem Gesundheitsnutzen ausgegeben wird. Die von den Ausschlüssen betroffenen Patienten sahen das freilich anders. Denn die einzigen Produkte, die ihnen überhaupt noch nützlich werden konnten, waren eben jene hochpreisigen Mittel, die man ausgeschlossen hatte. Unsolidarischerweise, wie sie fanden.

Ein aufschlussreiches von britischen Gesundheitsökonomen vorgebrachtes Argument aus dieser Debatte wird im Folgenden vorgestellt und kritisch kommentiert. Es bietet Anlass, den hinter dem Argument stehenden Ansatz zur Bewertung von Ressourcenverteilungen grundsätzlicher zu hinterfragen, als das bislang ganz überwiegend geschieht.

Besondere Solidarität mit Schwerkranken

Das Argument, um das es geht, bestreitet nicht, dass Schwerkranke in besonderem Maße Anspruch auf gesellschaftliche Solidarität haben. Das lasse sich durchaus mit Rekurs auf verbreitet anerkannte Gerechtigkeitspostulate begründen. Aber: Wer dafür optiere, Arzneimittel für Schwerkranke vorrangig zu finanzieren und demgegenüber zum Beispiel Präventionsmaßnahmen hinten anzustellen, der differenziere genau genommen nicht nach der Schwere der Erkrankung. Er differenziere danach, ob ein schweres Leiden aktuell sei oder in der Zukunft liege. Auch bei Präventionsprogrammen gehe es nämlich meistens um schwere Erkrankungen. Wenn dem Solidarsystem der Kampf gegen schweres gesundheitliches Leid ein besonderes Anliegen zu sein scheint, dann müssten Präventionsprogramme, die schwere Krankheiten verhindern, grundsätzlich mit ebenso hoher Priorität finanziert werden wie Akutbehandlungen für Schwerkranke. Im Zitat: „[…] concern for severity applies to all severe illness – whether suffered by identified or unidentified individuals and whether suffered now or in the future" (Cookson et al. 2008: 541). Die hier apostrophierten, identifizierten Individuen sind, zum Beispiel, Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung, die hoffen, dass die Solidargemeinschaft auch die Behandlung mit dem jeweils neuesten Zytostatikum finanziert. Die nicht identifizierten Individuen sind jene uns unbekannten Menschen, die sich künftig in genau der gleichen Lage befinden werden, wenn ihr Primärtumor nicht gefunden und entfernt wird, bevor er metastasiert. Will man auch gegen deren schweres Leid kämpfen, so die Autoren, dann sollte man Präventionsmaßnahmen finanzieren. Stellt man solche Maßnahmen mit der Begründung hinten an, dass die begünstigten Personen gegenwärtig noch nicht schwer krank seien, dann bedeute das „[…] giving low priority to treatment for patients at mild to moderate stages of a progressive condition, and instead waiting until the condition becomes sufficiently severe to constitute immediate peril – by which time, of course, treatment may be less beneficial and/or more costly" (ebenda).

Man müsste dann zugespitzt auch die Entfernung eines malignen Melanoms, das noch nicht gestreut hat (eine ziemlich effiziente Maßnahme, aber an einem Patienten, dem es aktuell noch ausgezeichnet geht), gegenüber der Finanzierung von Arzneimitteln zurückstellen, die dem schon überall von Metastasen geplagten Patienten, dessen Melanom nicht entfernt wurde, statistische sechs Wochen zusätzliche Überlebenszeit versprechen. Ein Solidaritätsverständnis, das so etwas verlangt, könne nicht das richtige Verständnis sein.

Aktuell Schwerkranke versus künftig Schwerkranke

In folgendem Punkt haben die zitierten Autoren offenbar recht: Die Auffassung, dass einer solidarischen Gesellschaft der Kampf gegen schweres gesundheitliches Leid ein besonderes Anliegen sein müsse, ist rein als solche nicht geeignet, die vorrangige Finanzierung von marginal lebensverlängernden Arzneimitteln zu begründen. Denn oft kämpft es sich besser gegen schweres Leid, wenn man beim noch Gesunden ansetzt oder beim erst leicht Erkrankten. Bei konsistenter Anwendung generiert aber auch das Solidaritätsverständnis der zitierten Autoren heikle Antworten. Nach ihrem Verständnis verfährt am solidarischsten, wer am effektivsten Tod und schweres Leid verhindert, gleichgültig ob mit akutmedizinischen oder mit präventiven Mitteln. Betrachtet wird dazu folgendes Beispiel (ein konstruiertes, aber es hilft, den springenden Punkt in den Blick zu rücken):

> Peter arbeitet als Koch bei einem Musikfestival. Er ist akut erkrankt mit einer lebensbedrohlichen Infektion. 20.000 Teilnehmer des Festivals sind über das von ihm zubereitete Essen mit demselben Erreger in Kontakt gekommen. Die Wahrscheinlichkeit, dass man nach dem Kontakt erkrankt, ist allerdings sehr klein – sie beträgt nur 1/20.000. Die verfügbare Menge des Antidots reicht aus, um Peter zu retten. Alternativ könnte sie pulverisiert ins Trinkwasser der 20.000 Festivalteilnehmer gegeben werden und würde dann einen wirksamen Schutz gegen die Erkrankung darstellen.

Auf keiner Seite der Alternative seien epidemiologische Weiterungen zu befürchten. Dann sind dies die Konsequenzen der beiden Wege der Ressourcenverwendung:

Peter gerettet; ein statistisch erwartbarer Todesfall unter den Festivalteilnehmern.
Peter tot; kein Todesfall unter den Festivalteilnehmern.

Ist es gleichgültig, ob man den akut erkrankten Peter rettet oder das Mittel ins Trinkwasser gibt? Mir ist bislang kein Mediziner, Politiker oder Bürger begegnet, der diese Frage schlicht mit „Ja" beantwortet hätte. Dem Argument der zitierten Gesundheitsökonomen zufolge wäre es aber gleichgültig. Denn das Leiden des derzeit noch anonymen Festivalteilnehmers, der statistisch erwartbar erkranken wird, wenn man Peter rettet, ist nicht weniger schwer als das Leiden von Peter, das man vor Augen hat.

Verhinderung von Leid versus Umgang mit Leidenden

Was genau sträubt sich in den meisten Menschen gegen diese Argumentation? Natürlich ist das Leiden des künftigen Patienten, wenn er erst krank ist, nicht weniger schlimm als das gegenwärtige Leiden von Peter. Aber in der Situation, in der man über die Vergabe der fraglichen Ressource zu entscheiden hat, ist Peter die einzige Person, der man Leid und Tod wissentlich zumutet, wenn man sie unversorgt lässt. Auf der anderen Seite, der Seite der Festivalteilnehmer, gibt es keine Person, der man Leid und Tod wissentlich zumutet. Hier gibt es zwanzigtausend Personen. Wenn man sich fragt, was es ist, das man jeder dieser Personen wissentlich zumutet, wenn man das Antidot für Peter verwendet, dann ist die Antwort nicht: Leid und Tod. Die Antwort ist: ein Risiko von 1/20.000, zu leiden und zu sterben. Und das ist nicht dasselbe.

Leid und Tod für Peter.
Ein Risiko 1/20.000 von Leid und Tod für jeden der Festivalteilnehmer.

Was also bei den aktuellen Patienten anders ist als bei den sogenannten statistischen, ist das Verhältnis des Entscheiders zu ihrem Leid. Eine Kausalrelation, das ist richtig, besteht in beiden Fällen. Aber bloße Kausalrelationen sind ubiquitär. Sie bestehen zum Beispiel auch zwischen Peters eventuellem Tod und Peters Eltern, denn wer nicht erzeugt wurde, der kann auch nicht sterben. Für die normative Bewertung interessieren nicht bloße Kausalrelationen, sondern es interessiert, ob ein Geschehen zu verantworten ist. Juristen haben dafür eine eigene Kategorie – die der Zurechnung eines Geschehens

zur Tat. In der entscheidungstheoretischen Tradition, in der die zitierten Ökonomen stehen, gibt es die Kategorie der Zurechnung nicht. Nur Konsequenzen interessieren, nicht Taten – nur das verhinderte Leid, nicht die Art und Weise, wie mit leidenden Personen umgegangen wird.

Gesundheitsökonomische Evaluationen: „Optimale" Allokation?

Was meinen Ökonomen, wenn sie bestimmte Formen der Ressourcenallokation als rational und die zu erwartenden Ergebnisse als optimal bezeichnen? In einem verbreiteten Überblickswerk zur Gesundheitsökonomie berichtet der Autor des Einführungskapitels zunächst, 1988 sei die Beitragssatzstabilität für die Gesetzliche Krankenversicherung im Sozialgesetzbuch festgeschrieben worden; das bedeutet die dem Gesundheitswesen von der Gesellschaft zur solidarischen Verwendung zur Verfügung gestellte Geldmenge ist begrenzt worden. Damit könne es jetzt:

> „[...] nur darum gehen, die zur Verfügung stehenden knappen Mittel dort im Gesundheitswesen einzusetzen, wo das beste Ergebnis zu erwarten ist. [...] Hier ist das Betätigungsfeld von Wirtschaftswissenschaftlern. Sie beschäftigen sich ausschließlich mit Fragen der Knappheit und wie die negativen Auswirkungen der Knappheit möglichst gering gehalten werden. Jede Geldeinheit, die für das Gesundheitswesen ausgegeben wird, muss in dem Bereich verwendet werden, wo sie den größten Nutzen stiftet. [...] Daher wird es im Folgenden nur darum gehen, die exogen dem Gesundheitswesen zur Verfügung gestellten Mittel innerhalb des Gesundheitswesens rational zu verteilen, d. h. eine optimale Ressourcenallokation sicherzustellen" (Schöffski 2012: 6).

Das liest sich, als seien Ökonomen Experten für die Frage, wie man unter Bedingungen der Knappheit das beste Ergebnis erzielt. Mit gesundheitsökonomischen Evaluationen würde sich dann ein unmittelbarer normativer Anspruch verbinden: Wenn Nutzen, insbesondere auch Gesundheitsnutzen, etwas Gutes ist, dann ist mehr Nutzen besser als weniger Nutzen, und das Maximum ist am besten.

Gesundheit, wie anderer Nutzen auch, ist freilich nicht einfach etwas Gutes. Sie ist etwas Gutes für Personen – gegebenenfalls auch für Dritte, vor allem aber für die

Personen, um deren Gesundheit es sich handelt. Herr Meiers Gesundheit ist gut für Herrn Meier, Frau Schmidts Gesundheit ist gut für Frau Schmidt. Und mehr Gesundheit für Herrn Meier ist besser für Herrn Meier; analog für Frau Schmidt. Für wen aber ist es besser, wenn die Gesetzliche Krankenversicherung, falls dies einmal knappheitshalber konkurriert, die Therapie des Gesundheitsproblems von Herrn Meier finanziert und nicht die kostenineffizientere Therapie des Gesundheitsproblems von Frau Schmidt? Ist das besser für die Versichertengemeinschaft? Nein. So etwas ist besser für diejenigen Teile der Versichertengemeinschaft, deren Gesundheitsprobleme eine im Verhältnis zum erreichbaren Nutzen kostengünstige Therapie zulassen. Für die anderen ist es schlechter. Wie kommt man von dieser divergierenden Bewertung zu der Behauptung, es sei besser schlechthin? Der Übergang von der Rede davon, was gut, besser oder am besten für X oder Y ist, zur Rede vom Guten, Besseren oder Besten (Optimalen) schlechthin bedarf einer Begründung. In dem oben zitierten Text ist keine enthalten. Die Angemessenheit des Übergangs – im Fachjargon: Die, wie jeder Philosophiestudent im ersten Semester weiß, nichttriviale aggregationistische These, dass sich Gutes für X, Y … über Personengrenzen hinweg zu einem im unpersönlichen Sinne Guten aufsummieren lasse, das zu bewirken dann auch das Richtige sei – wird stillschweigend vorausgesetzt (vergleiche dazu Lübbe [2015], mit detaillierten Literaturnachweisen zu den relevanten philosophischen und philosophisch-ökonomischen [entscheidungstheoretischen] Debatten).

Fazit

Ich selbst vertrete nicht die Ansicht, dass Gesellschaften kraft ihrer Zustimmung zum Solidaritätsgedanken verpflichtet wären, für schwer kranke Patienten beliebig teure Arzneimittel mit beliebig geringen Gesundheitsnutzen zu finanzieren. Wie ich das begründen würde, habe ich hier nicht entwickelt (dazu ebenda Kapitel 6: Effizienz im Nonaggregationismus, besonders §§ 59 und 60. In diesen Paragrafen werden unter anderem die Konzepte „Schwere der Erkrankung" und „medizinische Bedürftigkeit" analysiert – Konzepte, auf die sich auch die zweite Priorisierungsstellungnahme [2007] der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer stützt, ohne die unterschiedliche Natur und Bedeutung dieser Begriffe ausreichend zu erörtern). Ich habe lediglich entwickelt, wieso ich einer verbreiteten Begründung für solche Finanzierungsausschlüsse nicht beitreten kann: der Begründung, dass als Gesundheitspolitiker, Versicherer oder Leistungserbringer am solidarischsten agiert, wer am effizientesten verhindert, dass Menschen leiden oder sterben. Solidarität verlangt nicht primär, für möglichst wenig Leid und möglichst spätes Sterben zu sorgen. Solidarität verlangt eine bestimmte Art des Umgangs mit leidenden Menschen.

Literatur

Cookson, R., McCabe, C., Tsuchiya, A. (2008): Public Healthcare Resource Allocation and the Rule of Rescue. Journal of Medical Ethics 34. S. 540ff.

Lübbe, W. (2015): Nonaggregationismus. Grundlagen der Allokationsethik. Münster.

Schöffski, O. (2012): Einführung. In: Schöffski, O., von der Schulenburg, J.-M. Graf (Hrsg): Gesundheitsökonomische Evaluationen, 4. Auflage. Berlin. S. 4ff.

Irene Krämer und Daniel Grandt

Verwurf und Haltbarkeitsangaben als Strategien zur Umsatzmaximierung

Wenn es um Leben oder Tod geht, spielen Behandlungskosten eine nachgeordnete Rolle. Das ist zumindest der Eindruck, wenn man Behandlungskosten pro Patient bei Therapie mit neuen Onkologika anschaut. Diese sind für eine stetig wachsende Bedeutung onkologischer Arzneimittel für die Arzneimittelausgaben verantwortlich.

Hohe Kosten durch vermeidbaren Verwurf onkologischer Arzneimittel

An dieser Stelle soll weder das Kosten-Nutzen-Verhältnis onkologischer Therapien noch ob ein Preis oder welcher Preis für ein onkologisches Arzneimittel angebracht ist diskutiert werden. Aus dem Blickwinkel der Apotheker, die onkologische Arzneimittel zubereiten, fallen zwei Aspekte auf, die unabhängig vom Preis bei einer Reihe von onkologischen Arzneimitteln zu vermeidbaren Kosten führen. Vermeidbar, weil sie nicht durch medizinischen Bedarf des Patienten begründet sind und auch keinen patientenrelevanten Nutzen stiften:

- Das Fehlen von Packungsgrößen, welche die Behandlung eines einzelnen Patienten ohne relevanten Verwurf ermöglichen
- fehlende Angaben in der Gebrauchsinformation zur Haltbarkeit der Stammlösungen onkologischer Arzneimittel

Diese beiden Problemkreise sollen nachfolgend dargestellt und diskutiert werden. Dazu muss man verstehen, wie onkologische Arzneimittel dosiert werden.

Dosierung von onkologischen Arzneimitteln

Die Anwendung der meisten Arzneimittel erfolgt mit Standarddosierungen eines Arzneistoffs, die in einer Arzneiform zur peroralen oder parenteralen Anwendung passgenau enthalten sind. Daneben werden insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer

Breite beziehungsweise ungünstigem Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen in angepassten, patientenindividuellen Dosierungen angewandt. Patientenindividuelle Dosierungen resultieren unweigerlich, wenn die Dosierung des Arzneistoffs nach dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF, errechnet aus Körpergröße in Zentimeter und Körpergewicht in Kilogramm) des individuellen Patienten erfolgt. Dies ist in der Regel bei Arzneimitteln der Fall, die zur Behandlung von Patienten mit Tumoren eingesetzt werden. Konventionelle Zytostatika werden regelhaft nach der Körperoberfläche dosiert. Monoklonale Antikörper werden nach Körperoberfläche, nach Körpergewicht oder in fixen Dosierungen eingesetzt. Patientenindividuelle Dosierungen resultieren auch dann, wenn die Anpassung einer Standarddosierung an eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion erforderlich ist. Bei Zytostatika, die bevorzugt über die Niere (Bleomycin, Cisplatin, Ifosfamid, Methotrexat) oder die Leber (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Vincristin) ausgeschieden werden, muss dann mit einer eingeschränkten Gesamtausscheidung (Clearance) und damit einer erhöhten Arzneimittelexposition gerechnet werden. Weiterhin kann bei der Behandlung mit onkologischen Arzneimitteln über die patientenindividuelle Dosierung nach Körperoberfläche hinaus eine weitere Dosisanpassung aufgrund von Begleiterkrankungen oder wegen eines vorherigen Therapiezyklusses aufgetretenen Nebenwirkungen erforderlich sein.

Die Dosierung von onkologischen Arzneimitteln wird patientenindividuell angepasst.

Die Dosierung von onkologischen Arzneimitteln nach der Körperoberfläche ist eine Konventionsmethode. Sie wurde mit dem Ziel eingeführt, bei jedem Patienten eine gleiche Zytostatikaexposition und damit gleiche Effektivität bei tolerabler und kalkulierbarer Toxizität zu erreichen. Aus empirischen Beobachtungen wurde gefolgert, dass die Körperfläche mit der Organgröße beziehungsweise -funktion und damit der Gesamtclearance korreliert. Die empfohlenen Dosierungen für die onkologischen Arzneimittel basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und sind Teil der Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG). Die Beachtung der für die Arzneimittel zugelassenen Dosierungen ist unter fachlichen und haftungsrechtlichen Aspekten wichtig. Nur bei Anwendung eines Arzneimittels in zugelassener Dosierung liegt bestimmungsgemäßer Gebrauch gemäß Arzneimittelgesetz vor, bei dem die Gefährdungshaftung (§ 84 AMG) für schädliche Wirkungen bei dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) liegt.

Problem: Inadäquate Packungsgrößen zur Behandlung eines Patienten

Die zur Verfügung stehenden onkologischen Arzneimittel werden als zugelassene Fertigarzneimittel von pharmazeutischen Unternehmen in Verkehr gebracht. Die zulassungsrelevanten Unterlagen beinhalten unter anderem die Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Entwicklung und Herstellung des Arzneistoffs und Fertigarzneimittels. Dazu gehören auch Stabilitätsuntersuchungen gemäß international harmonisierten Richtlinien.

Festlegung der Packungsgröße obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer

Im Rahmen der Zulassung werden diese Daten von der Zulassungsbehörde geprüft und gehen in die Zulassungstexte wie Fachinformation und Gebrauchsinformation ein. Für welche Packungsgrößen eine Zulassung beantragt wird, ist Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers. Wenn diese Packungsgröße größer als die üblicherweise verordnete Dosis ist, können zu verwerfende Restmengen entstehen. Es besteht keine Verpflichtung, Packungsgrößen anzubieten, die den Verwurf minimieren und dadurch die Wirtschaftlichkeit der Anwendung optimieren. Vielmehr kann ein pharmazeutischer Unternehmer seinen Umsatz und seinen Gewinn dadurch steigern, dass er nur Packungsgrößen anbietet, die aufgrund eines praxisuntauglichen Wirkstoffgehaltes zu erheblichen Restmengen führen. Selbst wenn praxistaugliche Packungsgrößen zugelassen wurden, kann der pharmazeutische Hersteller entscheiden, trotz vorliegender Zulassung nicht alle zugelassenen Packungsgrößen in Verkehr zu bringen. Nicht selten wird aber auch nur eine einzige Packungsgröße zur Zulassung eingereicht.

Praxistaugliche Packungsgröße von Bortezomib wurde vom Hersteller vom Markt genommen.

Ein diese Strategie zur Gewinnmaximierung verdeutlichendes Beispiel ist das Arzneimittel Velcade® mit dem Wirkstoff Bortezomib der Firma Janssen-Cilag. Zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms beträgt die typische Einzeldosis 2,2 mg (1,3 mg/m^2 Körperoberfläche) pro Patient. Bis vor fünf Jahren gab es eine 1-mg-Ampulle mit Bortezomib, sodass im Durchschnitt pro Patient 0,8 mg potenzieller Verwurf entstand. Seit fünf Jahren aber wird Bortezomib nur noch in einer 3,5-mg-Ampulle angeboten, was den potenziellen Verwurf auf 1,3 mg pro Patient, also auf 37 Prozent der Gesamtdosis erhöhte. 37 Prozent der Ausgaben für Bortezomib entfallen somit auf den Wirkstoff, den der Patient gar nicht erhält! Bei sechs Behandlungszyklen pro

Patient resultiert daraus potenzieller Verwurf in Höhe von 14.640 Euro. Bei aus Sicht des Anwenders geschickt gewählten Packungsgrößen können Restmengen auf durchschnittlich drei Prozent der Gesamtmenge begrenzt werden (Clark et al. 2011; Bach et al. 2016).

Verwürfe bei Arzneimitteln steigern den Gewinn des pharmazeutischen Unternehmers.

Eine detaillierte Analyse der potenziellen Verwürfe hat das arznei-telegramm im März des Jahres 2016 veröffentlicht. Der teuerste Verwurf entsteht danach bei dem zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzten Ipilimumab (Yervoy®): 3.100 Euro pro Patient jede dritte Woche. Den höchsten Verwurf hatte das zur Therapie des multiplen Myeloms eingesetzte Carfilzomib (Kyprolis®) mit einem Verwurfanteil von 43 Prozent der Gesamtmenge(!). Zwischenzeitlich wurden zusätzlich zur Packungsgröße 60 mg die Packungsgrößen 30 mg und 10 mg zugelassen.

Die zubereitenden Apotheken sind angehalten, den Verwurf durch Nutzung von Restmengen für die Behandlung weiterer Patienten zu reduzieren. Das aber ist nur teilweise und nur in großen onkologischen Kliniken in relevantem Umfang möglich. Ob und wie viele Patienten mit der gleichen Antitumortherapie in der gleichen Einrichtung zeitgleich behandelt werden, ist kaum planbar. Für welchen Patienten welcher Krankenkasse ein Verwurf abgerechnet wird, ergibt sich zufällig.

Für die USA wurde hochgerechnet, dass zehn Prozent der Ausgaben für onkologische Arzneimittel, das bedeutet 1,8 Milliarden Dollar jährlich, für Verwurf ausgegeben werden (Bach et al. 2016).

Problem: Fehlende Angaben zur tatsächlichen Haltbarkeit von Stammlösungen onkologischer Arzneimittel

Die Fertigarzneimittel sind in Abhängigkeit von ihrer Stabilität bei Raumtemperatur oder Kühlschranktemperatur zu lagern. Die Zeit des Transports gilt ebenfalls als Lagerung. Hinweise für die notwendigen Lagerbedingungen finden sich in den Gebrauchs- und Fachinformationen. Trockensubstanzen sind in der Regel stabiler während der Lagerung, jedoch ist für sie der zusätzliche Arbeitsschritt des Auflösens erforderlich. Injektionskonzentrate bedürfen häufig der Lagerung im Kühlschrank. Insbesondere

Proteinarzneimittel (Asparaginase, monoklonale Antikörper) sind physikalisch-chemisch instabil und kühlpflichtig. Eine versehentliche Falschlagerung außerhalb des Kühlschranks nach Wareneingang in der Apotheke stellt ein hohes finanzielles Risiko dar. Vom pharmazeutischen Unternehmen werden in der Regel keine Informationen zur Stabilität bei versehentlicher Raumtemperaturlagerung und der weiteren Verwendung erteilt. Auch wenn Daten aus experimentellen Untersuchungen bekannt sind, werden diese nicht an die Kunden weitergegeben. Publikationen über experimentelle Untersuchungen zu dieser Fragestellung liegen selten vor, sodass keine valide Entscheidungsgrundlage für die weitere Verwendbarkeit der Produkte vorhanden ist. Kulanzregelungen, um den wirtschaftlichen Verlust für die Apotheke zu limitieren, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nur in Ausnahmefällen getroffen.

Die in den Packungsbeilagen oder Fachinformationen der Zytostatika-Fertigarzneimittel angegebenen Aufbrauchsfristen nach Erstanbruch beziehungsweise Rekonstitution eines Pulvers erfolgen entsprechend den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA (EMA CPMP/QWP/159/96 1998 Note for Guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution). Für nicht konservierte sterile Produkte sollen vom pharmazeutischen Unternehmen Angaben entsprechend dem folgenden Mustertext gemacht werden:

„Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for x hours/days at y C. From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user."

Obwohl Bortezomib Stammlösung über 21 Tage stabil ist, gibt der Hersteller eine Haltbarkeit von 8 Stunden an.

Die 24-Stunden-Regel begründet sich in erster Linie mit mikrobiologischer Instabilität und versehentlicher Kontamination des geöffneten Fertigarzneimittels mit vermehrungsfähigen Mikroorganismen, die nach Applikation zur Schädigung des Patienten führen könnten. Bei einigen Fertigarzneimitteln (beispielsweise Bortezomib, Velcade®; Albumin gebundenes Paclitaxel, Abraxane®) werden vom pharmazeutischen Unternehmen lediglich acht Stunden als Haltbarkeit nach Anbruch angegeben. Dies ist am

ehesten damit zu erklären, dass für die Zulassung keine Untersuchungen über einen Zeitraum von länger als acht Stunden durchgeführt wurden. Das Weiterverwenden von Anbrüchen der zur Zubereitung eingesetzten konzentrierten Stammlösungen kann nur bei Vorliegen entsprechender Stabilitätsdaten erfolgen. Erfolgt die Zubereitung jedoch unter validierten und kontrollierten aseptischen Bedingungen in der Apotheke, kann die Aufbrauchsfrist basierend auf der physikalisch-chemischen Stabilität der jeweiligen Lösung festgesetzt werden. Mehrere experimentelle Untersuchungen zu Bortezomib zeigen Stabilität über längere Zeiträume, bis zu 21 Tage (Walker et al. 2014; Vanderloo et al. 2011). Da Abraxane® unverdünnt in einem PVC-Beutel nachgewiesenermaßen über 48 Stunden stabil ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Suspension nach Anbruch mindestens genauso lange stabil ist.

Es gibt den ökonomischen Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, nicht die tatsächliche physiko-chemische Haltbarkeit von Zytostatika-Zubereitungen anzugeben, sondern einen möglichst kurzen Zeitraum zu benennen, um Verwurf und Umsatz zu maximieren. Dass die physiko-chemische Stabilität von Zytostatika-Zubereitungen zum Teil die Angaben in Fachinformationen deutlich überschreitet, zeigen zahlreiche Untersuchungen.

Stabil-Liste®

Die zentrale Herstellung applikationsfertiger Zytostatika-Lösungen in der Apotheke erfolgt oftmals nicht unmittelbar vor der Anwendung, sondern im Voraus, beispielsweise für die Versorgung am Wochenende. Zur Sicherstellung der erforderlichen Qualität der zubereiteten Infusions- oder Injektionslösungen benötigt der verantwortliche Apotheker daher Daten zu deren physikalisch-chemischen Stabilität.

Die Stabil-Liste enthält eine wichtige Übersicht über die Stabilität von Zytostatika Lösungen.

Eine evidenz-basierte Übersicht zur physikalisch-chemischen Stabilität von Zytostatika Lösungen wird seit Jahren von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz in Tabellenform publiziert (Stabil-Liste©) (Thiesen und Krämer 2015). In dieser Liste sind tabellarisch für jedes Zytostatikum die physikalisch-chemischen Stabilitätszeiträume der Stamm- beziehungsweise Infusionslösungen aufgeführt, die nach sorgfältiger Bewertung aller bekannten Stabilitätsdaten zum Zeitpunkt der Erstellung von den Autoren empfohlen

werden können. Es handelt sich dabei um Publikationen experimenteller Untersuchungen aus der eigenen und anderen Arbeitsgruppen. Alle Informationen wurden hinsichtlich der Validität der enthaltenen Daten bewertet. Die Bewertung orientierte sich an den ICH-Quality-Richtlinien Q1 und Q2 (www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html) und vor allem an der im Jahr 2011 veröffentlichten europäischen Konsensempfehlung zur Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen onkologischer Wirkstoffe (Bardin et al. 2011). Nur als valide eingestufte Untersuchungen finden Berücksichtigung.

Die in der Stabil-Liste© aufgeführten Daten zur physikalisch-chemischen Stabilität unterscheiden sich von den Angaben der Zulassungsinhaber in den Gebrauchs- und Fachinformationen. Sofern das Produkt nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und Bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Instabilität ist die Verwendbarkeit bei Zubereitung in patientennahen Bereichen auf maximal 24 Stunden zu begrenzen. Bei Zubereitung unter Reinraumbedingungen in der Apotheke ist die mikrobiologische Instabilität zu berücksichtigen und die Verwendbarkeit entsprechend der mikrobiologischen Validierung zu begrenzen.

Konsequenzen der beschriebenen Defizite

Pharmazeutische Unternehmen verlagern Haftungsrisiken auf Apotheker und Kosten auf die Allgemeinheit.

Dieses Fehlen weitergehender Informationen zur physikalisch-chemischen Stabilität führt zu mehreren Problemen: Erstens wird Arzneimittelsubstanz verworfen, was in Anbetracht von Liefer- und Versorgungsengpässen unverständlich ist. Zweitens werden Kosten für vermeidbare Verwürfe induziert. Drittens werden Apotheker, die auf Basis physikalisch-chemischer Untersuchungen und mikrobiologischer Validierung Zytostatika-Zubereitungen über die in der Fachinformation genannten Spanne hinaus verwenden, einem Haftungsrisiko ausgesetzt. Denn der Apotheker übernimmt hier die Verantwortung für die Haltbarkeit der Zytostatika-Lösungen. Und: Die Untersuchungen sind komplett durch die untersuchende Einrichtung und indirekt durch die Gemeinschaft der Steuerzahler oder Versicherten finanziert.

Immerhin haben fast 92 Prozent der 105 Krankenhausapotheken, die sich an einer Umfrage der Universitätsapotheke Freiburg beteiligt hatten, angegeben, sich bei der Haltbarkeit rekonstituierter Zytostatika auf weitere Datenquellen neben den Fachinformationen zu stützen.

Fachinformationen müssen Angaben zu physiko-chemischer Haltbarkeit von Stammlösung von Rezepturarzneimitteln enthalten.

Ob und wann experimentelle Untersuchungen durchgeführt und publiziert werden, hängt von den wissenschaftlichen Interessen und Valenzen der wenigen Arbeitsgruppen ab, die sich damit beschäftigen. Besonders für die Stabilitätsuntersuchungen von monoklonalen Antikörpern sind aufwendige und viele Methoden mit entsprechendem Zeit- und Kostenaufwand erforderlich. Im schlechtesten Fall werden die Untersuchungen komplett durch die untersuchende Einrichtung und indirekt durch die Gemeinschaft der Steuerzahler oder Versicherten finanziert. Die Entscheidung der Anwendung der Daten bleibt in der Verantwortung des zuständigen Apothekers. Die Anwendung der Daten zum Nutzen der Solidargemeinschaft wird ohne Gegenleistung erwartet. Eine Unterstützung durch den pharmazeutischen Unternehmer beziehungsweise die Zulassungsbehörde durch in der Fachinformation und Gebrauchsinformation aufgeführte Angaben zur physikalisch-chemischen Stabilität wären dringend erforderlich. Da die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen umso eher übertragbar sind, je ähnlicher die Bedingungen bezüglich der stabilitätsbeeinflussenden Faktoren wie verwendete Trägerlösung, Konzentration, Behältnis- und Lagerbedingungen sind, sollten die behördlichen Texte möglichst konkrete Informationen dazu enthalten. Ein Hinweis darauf, dass die Daten nur bei Zubereitung unter validierten, aseptischen Bedingungen anwendbar sind, ist für den Apotheker akzeptabel und müsste auch für die Zulassungsbehörde eine gangbare Kompromisslösung sein.

Bei stationärer Behandlung geht der Verwurf voll zulasten des Krankenhauses, denn es können nur die applizierten Mengen als Zusatzentgelt oder NUB abgerechnet werden. Nur in sehr seltenen Fällen lässt sich eine Verwurfsregelung mit den Krankenkassen vereinbaren. Bei ambulanter Behandlung im Krankenhaus können Entgeltregelungen zu Verwürfen bei physikalisch-chemischer Instabilität beziehungsweise fehlenden Informationen zur physikalisch-chemischen Stabilität mit den Krankenkassen in den §-129-a-Verträgen vereinbart werden. Ein Verwurf kann allerdings nur einmal täglich

Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand der Nutzenbewertung sein

abgerechnet werden. Im niedergelassenen Bereich wird auf Basis der wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgerechnet. Bei beiden letzteren Behandlungsformen gehen die Verwürfe zulasten der Krankenkassen. Vom pharmazeutischen Unternehmen muss erwartet werden, dass die zugelassenen Packungsgrößen besser an die verordneten Dosierungen angepasst werden und damit Ressourcen im Gesundheitswesen geschont werden. Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand des AMNOG-Verfahrens sein.

Die Verschleierung von tatsächlichen physiko-chemischen Haltbarkeiten rekonstituierter Zytostatika führt zu erheblichen vermeidbaren Kosten – Kosten, von denen nicht der Patient, sondern ausschließlich der pharmazeutische Hersteller profitiert.

Es ist festzustellen, dass ein relevanter Teil der Ausgaben für zu infundierende Onkologika für Wirkstoff ausgegeben wird, den der Patient gar nicht erhält. Zwar versuchen Krankenhaus- und Offizin-Apotheker durch geschickte Planung der Therapien und patienten- und kassenübergreifendes Nutzen von Stammlösungen den Verwurf zu verringern, doch das genaue Ausmaß des Verwurfs hängt vom Zufall ab, das bedeutet davon, wie viele Patienten in der jeweiligen Apotheke in der Zeit vor Ablauf der Haltbarkeit der Stammlösung das Arzneimittel benötigen. Und natürlich auch von realistischen Angaben zur physikochemischen Haltbarkeit der Stammlösung zu infundierender Onkologika. Diese sollten nicht mit öffentlichen oder Krankenkassengeldern finanziert werden müssen, sondern durch die pharmazeutische Industrie. Angaben des Herstellers zur Stabilität der Stammlösung seiner onkologischen Arzneimittel eliminieren auch die Rechtsunsicherheit für den einzelnen Apotheker. Wenn der Apotheker sich auf andere Quellen als die Fachinformationen stützt und Stammlösungen länger nutzt als vom Hersteller angegeben, wird ihm ein Risiko aufgebürdet, während der Gewinn des Herstellers maximiert wird.

Welche Maßnahmen sind erforderlich, um Ausgaben für onkologische Arzneimittel, die der Patient gar nicht erhält, zu vermeiden?

Bereitstellung von Onkologika in praxistauglichen Packungsgrößen

Durch inadäquate Packungsgrößen geplanter Verwurf als Strategie des Herstellers muss durch Maßnahmen auf regulatorischer Ebene begegnet werden. Praxistauglichkeit verfügbarer Packungsgrößen, das bedeutet Orientierung an der für den typischen Patienten notwendigen Wirkstoffmenge muss bei der Zulassung gefordert und realisiert werden. Zugelassene Packungsgrößen sollen auf den Markt gebracht werden müssen. Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand des AMNOG-Verfahrens sein.

Adäquate Packungsgrößen und evidenzbasierte Haltbarkeitsangaben sind im Zulassungsprozess vorzuschreiben.

Verpflichtung der pharmazeutischen Hersteller zu Haltbarkeitsangaben

Hersteller sollten verpflichtet werden, weitergehende Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität der Stammlösung zu infundierenden Onkologika als Voraussetzung zur Zulassung durchzuführen und die Haltbarkeit in den Gebrauchs- beziehungsweise Fachinformationen zu veröffentlichen.

Literatur

Bach, P. B., Conti, R. M., Muller, R. J., Schnorr, G. C., Saltz, L. B. (2016): Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. BMJ 352. i788.

Bardin, C., Astier, A., Vulto, A., Sewell, G., Vigneron, J., Trittler, R., Daouphars, M., Paul, M., Trojniak, M., Pinguet, F., French Society of Oncology (2011): Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. Ann Pharm Fr 69. S. 221–231.

Clark, L., Castro, A. P., Fortes, A. F., Santos, F., Clark, O., Engel, T., Pegoretti, B., Teich, V., Vianna, D., Puty, F. (2011): Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. Value Health 14. S. 82–84.

Thiesen, J., Krämer, I., Stabil-Liste© (2015): 7. Auflage, ADKA, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. .

Vanderloo, J. P., Pomplun, M. L., Vermeulen, L. C., Kolesar, J. M. (2011): Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials. J Oncol Pharm Pract 17. S. 400–402.

Walker, S. E., Charbonneau, L. F., Law, S. (2014): Stability of Bortezomib 2.5 mg/ml in Vials and Syringes Stored at 4 degrees C and Room Temperature (23 degrees C). Can J Hosp Pharm 67. S. 102–107.

Bernhard Wörmann

Nicht lieferbar! Versorgungsabbruch unverzichtbarer Onkologika

Versorgungsengpässe gefährden Patienten.

Arzneimittelengpässe sind ein weltweites und kein neues Problem (Gatesman und Smith 2011). Inhaltlich sind Liefer- und Versorgungsengpässe zu unterscheiden. Lieferengpässe gehören für Apotheker inzwischen zum Alltag. Als Lieferengpass werden Engpässe klassifiziert, bei denen ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und nicht im gewünschten Umfang lieferbar ist. Die verpflichtende Liste der FDA über Drug Shortages in den USA gibt einen guten Überblick über die Häufigkeit solcher Probleme (FDA Drug Shortages).[1] Auch die freiwillige Liste des BfArM zeigt die Vielfalt der betroffenen Arzneimittel und Fachgebiete (BfArM Lieferengpässe).[2] Als Versorgungsengpass werden Situationen klassifiziert, in denen der Lieferengpass eines bestimmten Präparates Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten hat. Praktisch bedeutet dies, dass kein gleichwertiges Präparat eines anderen Herstellers aus dem In- oder Ausland zur Verfügung steht.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat die Engpässe für Arzneimittel ihres Fachgebietes aus den letzten Jahren aufgearbeitet und im Band 9 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe publiziert (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 2017). Die zentralen Ergebnisse werden in diesem Beitrag zusammengefasst.

Engpässe bei Krebsmedikamenten

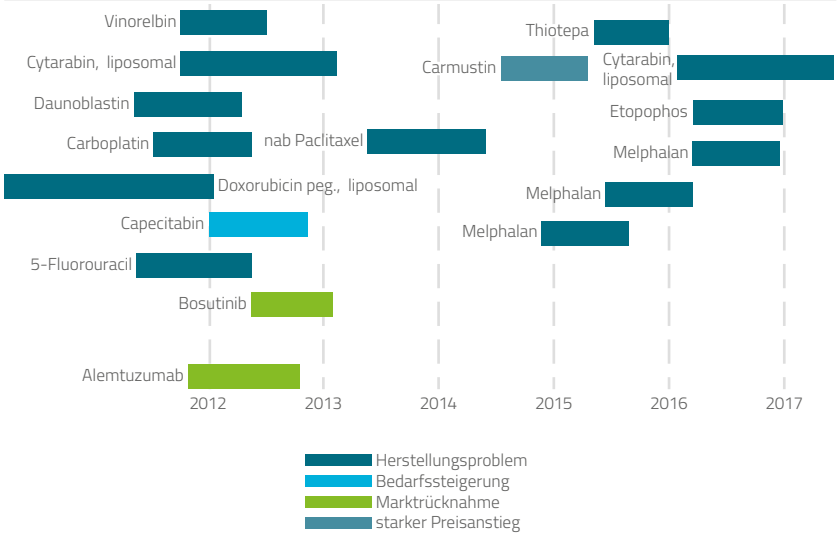
Die Engpässe der letzten Jahre in der Onkologie sind in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Gleichzeitig zeigen die farblichen Kodierungen auch die Hauptursache des jeweiligen Engpasses. Welche Bedeutung derartige Engpässe haben, soll anhand von Melphalan nachfolgend erläutert werden.

1 www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm
2 www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html

Keine therapeutische Alternative bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln

Melphalan war in den letzten Jahren wiederholt nicht lieferbar. Der Engpass bei Melphalan ist durch die nationale Abhängigkeit von einem einzigen Vertreiber und einem einzigen europäischen Herstellungsbetrieb zu erklären. Melphalan wird vor allem in der Behandlung von Leukämien und Lymphomen zur Vorbereitung auf Stammzelltransplantationen eingesetzt. Es ist in dieser Indikation, insbesondere in seinem Haupteinsatzgebiet, der Hochdosistherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, aufgrund der medizinischen Datenlage nicht durch andere Substanzen ersetzbar. So muss die Therapie von Patienten bei einem Versorgungsengpass verschoben werden. Die konkreten Auswirkungen machte eine Umfrage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) deutlich. Nahezu alle 36 Transplantationszentren, die an der Umfrage der DAG-KBT teilgenommen haben, gaben Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Melphalan an. Bei 15 Patienten mussten die Konditionierungsschemata für die autologe Stammzelltransplantation geändert, bei 48 Patienten die Transplantation verschoben werden. In keinem der Fälle lag eine medizinische Indikation vor. Alleiniger Grund war die fehlende Verfügbarkeit von Melphalan.

Abbildung 1: Arzneimittelengpässe in der Onkologie



Ursachen von Lieferengpässen bei Arzneimitteln

Vor allem preiswerte generische Onkologika betroffen

Fast alle Engpässe der letzten Jahre können einer der im Folgenden aufgeführten Ursachen zugeordnet werden, manchmal ist die Ursache auch multifaktoriell.

Herstellungsprobleme

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geht davon aus, dass 90 Prozent der Lieferengpässe bei Arzneimitteln durch Qualitätsmängel in der Produktion bedingt sind. Qualitätsprobleme in der Herstellung von Onkologika waren beispielsweise die Ursache für die Engpässe bei liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) und liposomalem Cytarabin (Depocyte®). Die Herstellung der beiden Formulierungen ist komplex und dadurch besonders anfällig. Durch die weitgehende Verlagerung der Arzneimittelproduktion in außereuropäische Länder wie Indien, China und die USA ist die Überprüfung der Einhaltung europäischer Standards erschwert. Alarmierend war die Entdeckung schwerer Unregelmäßigkeiten bei Bioäquivalenzstudien der indischen Firma GVK Biosciences im Herbst 2014, die zur vorübergehenden Suspendierung der Zulassung von 80 Arzneimitteln durch das BfArM führte.[3]

Abhängigkeit von einem Hersteller als Risikofaktor

Eine weitere Ursache von Herstellungsproblemen ist das Fehlen von Basisstoffen. Viele Zytostatika wie Anthrazykline, Taxane oder Vincaalkaloide wurden aus Naturstoffen entwickelt. Dazu gehört auch Etoposid. Der aktuelle Engpass bei Etoposidphosphat entstand, nachdem der Himalaya-Maiapfel auf die CITES-Liste, das „Übereinkommen über den internationalen Handel mit gefährdeten Arten frei lebender Tiere und Pflanzen" (Washingtoner Artenschutzübereinkommen), gesetzt wurde.[4]

Eine dritte Ursache von Herstellungsproblemen ist die Abhängigkeit von einem einzigen Hersteller. Bei neuen Wirkstoffen, die unter Unterlagenschutz stehen, ist oft nur eine Lieferkette etabliert. Bei einigen der „alten" in der Onkologie häufig eingesetzten Arzneimitteln, ist die Situation ähnlich, wenn alle im Markt befindlichen Arzneimittel auf einem oder wenigen Wirkstoffherstellern und/oder Arzneimittelherstellern

3 www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/bfarm_dezember_2014_invo.pdf
4 www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/produktionsstopp-von-etopophos-dgho-erarbeitet-empfehlungen-zur-sicherstellung-der-versorgung-1

basieren. Das war der Grund für den Lieferengpass bei 5-Fluorouracil im Jahr 2012. Die Abhängigkeit von einem einzigen Hersteller war auch der entscheidende Grund, warum aus dem Herstellungsproblem bei Melphalan letztlich ein relevanter Versorgungsengpass wurde.[5]

Internationale Vertriebsstrategie des Herstellers

Bei einer Umfrage der European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) aus dem Jahr 2014 wurden 600 Krankenhausapotheker in 36 europäischen Ländern befragt. Am häufigsten wurden Engpässe im Bereich von Antibiotika (57 Prozent) und von Onkologika (55 Prozent) berichtet. Die publizierte Liste machte aber vor allem deutlich, wie unterschiedlich die Verteilung von Engpässen allein in Europa ist.[6]

Verfügbarkeit abhängig von der Zahlungsbereitschaft

Das betrifft auch die Onkologie. Als in Deutschland Melphalan fehlte, gab es in anderen Ländern gleichzeitig einen Mangel an Methotrexat, an Carboplatin und/oder an Dexamethason. Hintergrund können nationale Regelungen zum Marktzugang pharmazeutischer Unternehmer oder unterschiedliche Vermarkungsstrategien der Zulassungsinhaber sein. Der entscheidende Grund ist aber die unterschiedliche Finanzkraft der nationalen Gesundheitssysteme in Europa. Bei einem Mangel wird dasjenige Land von global agierenden pharmazeutischen Unternehmen bedient, dessen Gesundheitssystem am meisten und zuverlässig zahlt. Hier befindet sich Deutschland zurzeit in einer privilegierten Stellung.

Bedarfssteigerung

Eine Änderung der Indikation kann kurzfristig, auch bei „alten" Substanzen, zu einer Steigerung des Bedarfs führen. In der Onkologie haben wir das bei Capecitabin erlebt. Der Engpass bei 5-Fluorouracil (5-FU) induzierte einen Dominoeffekt, in dem das intravenös applizierte 5-FU durch das orale Capecitabin[7] ersetzt wurde.

5 www.dgho.de/informationen/nachrichten/schon-wieder-lieferengpass-bei-melphalan/?searchterm=melphalan
6 www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages
7 www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2013_Test/lieferengpass-fuer-krebsmedikament-xelodaae-capecitabin/?searchterm=engpass

Preisgestaltung

Preisexplosion durch Monopolstellung bei Generika

Die Preisgestaltung für Onkologika ist ein aktuelles Thema. Aber auch „alte" Arzneimittel, die seit Jahrzehnten in Mono- oder Kombinationstherapien mit nachgewiesenem Erfolg eingesetzt werden und keinem Patentschutz mehr unterliegen, sind betroffen. Wenn alte Lizenzen vom bisherigen Inhaber an eine andere Firma verkauft werden, können neue Monopolsituationen entstehen. Die Preisgestaltung entspricht dem Vorgehen bei neuen Arzneimitteln, aber ohne das Regulativ des AMNOG-Verfahrens. In der Onkologie hat dieses Vorgehen bei Carmubris innerhalb eines Tages zu einem Preisanstieg auf das Mehrfache des Vortagspreises geführt. Bei Thiotepa war die Entwicklung ähnlich. Diese Arzneimittel werden vor allem im stationären Bereich eingesetzt. Die längerfristig festgelegten Klinikbudgets sind auf zusätzliche Kosten im sechsstelligen Euro-Bereich nicht eingestellt, auch so entstehen Engpässe.

Auf der anderen Seite kann auch ein sehr niedriger Preis den Vertrieb in Deutschland für pharmazeutische Unternehmen unattraktiv machen. Das war der Grund für den Engpass bei 5-Fluorouracil.

Marktrücknahmen

Pharmazeutische Unternehmer können ihre Präparate aus ökonomischen Gründen jederzeit vom Markt nehmen, auch wenn das betroffene Arzneimittel nach den aktuellen Leitlinien zur Standardtherapie in der jeweiligen Indikation gehört. In den meisten Fällen sind ökonomische Gründe ausschlaggebend.

Marktrücknahme nach Belieben des pharmazeutischen Herstellers

Insgesamt wurden in Deutschland bisher über 20 Arzneimittel im Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren vom deutschen Markt genommen (AMNOG-Report 2017). Betroffen waren überdurchschnittlich häufig Präparate aus der Diabetologie und der Neurologie, bei denen die Krankenkassen aufgrund der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt" einen Preis entsprechend der Höhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie anboten. In der Onkologie waren bisher Necitumumab, Osimertinib, Regorafenib und Sipuleucel-T dauerhaft, Bosutinib und Pomalidomid temporär betroffen.

Ein besonders prägnantes Beispiel ist Alemtuzumab, das der pharmazeutische Unternehmer für die Indikation chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) vom Markt genommen hat, weil er bei Vermarktung als Arzneimittel bei Patienten mit Multipler Sklerose einen höheren Gewinn erwartete.[8]

Maßnahmen zur Vermeidung von Versorgungsengpässen

Die nachfolgenden Maßnahmen sind geeignet, mittel- und langfristig Versorgungsengpässe in der Onkologie zu vermeiden, wurden allerdings bisher noch nicht umgesetzt:

1. Umfassende Meldepflicht von Lieferengpässen für pharmazeutische Unternehmer

Im Jahr 2013 wurde beim BfArM ein auf Freiwilligkeit der Meldung basierendes Register für Lieferengpässe eingerichtet. Meldungen erfolgen aber nicht regelhaft, sodass das Register seinen Zweck nur unvollständig erfüllt.[9] Es soll im April 2017 ergänzt werden durch Vorgaben zur Meldung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln, die

- unverzichtbar sind und
- bei denen aufgrund von nur wenigen Herstellern oder Zulassungsinhabern ein erhöhtes Risiko von Lieferengpässen besteht.

Eine entsprechende Medikamentenliste wurde vom BfArM in den letzten Jahren erarbeitet. Vollständigkeit der Informationen über existierende Engpässe und über deren Beendigung sind Voraussetzungen für die Nützlichkeit eines Registers, das Ärzte und Apotheker im Alltag unterstützt.

Darüber hinaus wurde erstmals in dem seit April 2017 geltenden Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) eine Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen eingeführt, Lieferengpässe an die belieferten Krankenhäuser zu melden (Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV,

8 www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2012/wirksames-leukaemie-medikament-aus-kommerziellen-gruenden-vom-markt-genommen/?searchterm=alemtuzumab
9 www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html

Meldepflicht bei Lieferengpässen notwendig

GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Das ist ein Schritt in die richtige Richtung, aber nicht ausreichend. Die Meldepflicht beinhaltet leider keine Meldung gegenüber dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Auch droht den Herstellern keine Strafe, wenn sie der Meldepflicht nicht nachkommen. Die Erfahrung zeigt, dass nicht strafbesetzte Verpflichtungen wenig Beachtung finden.

Die Notwendigkeit einer zentralen Erfassung von Lieferengpässen durch das BfArM kann nach jetzigem Stand aufgrund der nationalen Besonderheiten nicht durch ein europäisches Register ersetzt werden. Es sollte daher eine Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmer gegenüber dem BfArM eingeführt werden, orientiert an dem verpflichtenden Register der FDA, wobei das Unterlassen der Meldung zu sanktionieren ist.[10] Das Einhalten der Meldepflicht ist engmaschig zu kontrollieren.

Gemeldet werden müssen:

- drohende Engpässe
- existierende Engpässe
- Beendigung von Engpässen

2. Obligate Vorratshaltung durch pharmazeutische Unternehmer für unverzichtbare Arzneimittel

Nicht jeder Arzneimittel-Engpass ist kritisch für die Versorgung der Patienten. Für viele Arzneimittel gibt es Alternativen, und Lieferengpässe führen nicht zu Versorgungsengpässen. Für einige, insbesondere onkologische Arzneimittel ist das anders: Sie sind unverzichtbar, weil sie alternativlos sind und ihre Nichtverfügbarkeit die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie relevant verringert. Melphalan beispielsweise ist ein derartiges Arzneimittel.

10 www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm

Als unverzichtbar werden Arzneimittel definiert, die

- bei Nicht-Verfügbarkeit die Prognose der betroffenen Patienten verschlechtern, und
- kurzfristig (innerhalb von 24 Stunden) und dauerhaft für die Versorgung pädiatrischer oder erwachsener Patienten mit malignen Erkrankungen erhältlich sein müssen, und
- in inhaltlich aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen werden, und
- für die es keine gleichwertige Alternative gibt.

Vorratshaltung für unverzichtbare onkologische Arzneimittel durch Hersteller vorzuschreiben

Für unverzichtbare Arzneimittel fordern wir eine obligate Vorratshaltung von drei bis sechs Monaten durch den pharmazeutischen Unternehmer. Wie die damit verbundenen Kosten gedeckt werden, ist festzulegen.

3. Verbessertes Management von Engpässen

- Leitlinien-gestützte Empfehlungen für eine äquieffektive alternative Therapie

Während für unverzichtbare Arzneimittel die kontinuierliche Verfügbarkeit sichergestellt werden muss, ist es für andere Arzneimittel in vielen Situationen medizinisch auch ausreichend, wenn es Empfehlungen für den gleichwertigen Ersatz des fehlenden durch ein anderes Arzneimittel gibt. Beispiele für ein solches funktionierendes Management war der Versorgungsengpass bei Piperacillin, unmittelbar vor den Weihnachtsfeiertagen 2016. Seitens der DGHO wurden Leitlinien-gestützte Empfehlungen für eine äquieffektive Antibiotika-Therapie gegeben (Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV, GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG).

- Erleichterter Import von Arzneimitteln aus dem Ausland

Eine weitere Möglichkeit ist der erleichterte Import von Arzneimitteln aus dem Ausland. Diese Forderung wurde teilweise durch eine Ergänzung des § 79 Absatz 5 Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt, die es der zuständigen Behörde im Falle eines Versorgungsmangels gestattet, von Erlaubnis- oder Genehmigungserfordernissen

oder anderen gesetzlichen Verboten nach dem AMG abzuweichen. Im GKV-Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz vom April 2017 ist vorgesehen, in § 73 Absatz 3 AMG die Möglichkeit einer erleichterten Beschaffung von Importarzneimitteln für Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken zu schaffen.

- Anordnung der Bereitstellung zugelassener Arzneimittel

Eine entsprechende Regelung war im Entwurf der AMG-Novellierung aus dem Jahr 2012 vorgesehen, wurde dann aber am Tag vor der Verabschiedung des Gesetzes wieder aus dem Text herausgenommen. Hier ist die Wiederaufnahme der Regelung zur Bereitstellung zugelassener Arzneimittel einschließlich angemessener Geldstrafen im § 52 b Absatz 5 AMG des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zu fordern. Bei Auftreten eines Versorgungsmangels gibt es derzeit keine Möglichkeit der Sanktionierung von Unternehmen. Strafen sollten immer das letzte Mittel und angemessen sein.

Zusammenfassung

Ursachen für Engpässe sind behebbar.

Versorgungsengpässe treten bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln auf und verschlechtern die Prognose betroffener Patienten. Die Ursachen von Versorgungsengpässen sind identifiziert und grundsätzlich behebbar. Die dazu notwendigen Maßnahmen auf Systemebene müssen allerdings erst noch ergriffen werden. Es besteht dringender Handlungsbedarf auf politischer Ebene, Versorgungsengpässen vorzubeugen.

Literatur

AMNOG-Report 2017 (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. DAK Gesundheit. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung Band 17, herausgegeben von Andreas Storm. Heidelberg.

Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Bundestags-Drucksache 18/11449. www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/AMVSG_Beschlussempfehlung_Bericht_G-Ausschuss_170308.pdf (Download am 24. April 2017).

Gatesman, M. L., Smith, T. J. (2011): The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States. N Engl J Med 365. S. 1653-1655. DOI: 10.1056/NEJMp1109772

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (2017): Arzneimittelengpässe in der Hämatologie und Onkologie, Band 9. Berlin. www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-9-arzneimittelengpaesse (Download am 24. April 2017).

4 Anhang

4 .1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel BARMER-Versicherter 2009 bis 2016 (ohne Rezepturen) 41
Abbildung 1.2: Relative Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel (ohne Rezepturen) pro BARMER-Versichertem 2010 bis 2016 in Prozent 42
Abbildung 1.3: Anteil an den Arzneimittelausgaben nach Versicherten (Prozent) 56
Abbildung 1.4: Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2010 bis 2016 57

Abbildung 2.1: Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen und Geschlecht 122
Abbildung 2.2 Entwicklung der Gesamtausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter 2011 bis 2015 138
Abbildung 2.3 Entwicklung der Ausgaben pro Patient für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter 2011 bis 2015 140
Abbildung 2.4: Behandlung mit seit 2005 neu zugelassenen Onkologika in den Jahren 2011 und 2015 160
Abbildung 2.5: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Mammakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015 169
Abbildung 2.6: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Prostatakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015 170

Abbildung 2.7: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Kolonkarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015 171
Abbildung 2.8: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Malignen Melanoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015 172
Abbildung 2.9: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Bronchialkarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015 173

4.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2016 39
Tabelle 1.2 A: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 nach Umsatz 43
Tabelle 1.2 B: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 nach Kosten pro Patient 45
Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 46
Tabelle 1.4: ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 im Vergleich zu 2015 50
Tabelle 1.5: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe L01 – antineoplastische Mittel 50
Tabelle 1.6: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe L04 – Immunsuppressiva 51
Tabelle 1.7: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe B01 – Antikoagulantien 52
Tabelle 1.8: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe S01 – Ophthalmika 53
Tabelle 1.9: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2016 mit 2015 in der ATC-Gruppe C10 – Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen 54
Tabelle 1.10: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2016 55
Tabelle 1.11: Ungleichverteilung der Ausgaben für Arzneimittel ohne Rezepturen BARMER-Versicherter im Jahr 2016 im Vergleich zu 2015 und 2010 58
Tabelle 1.12: TOP 30 der am meisten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl behandelter Versicherter der BARMER im Jahr 2016 60

Tabelle 1.13: Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten ... 62
Tabelle 1.14: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen ohne Rezepturen im Jahr 2016 ... 63
Tabelle 1.15: Veränderung von Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen ... 66
Tabelle 1.16: Vergleich der relativen Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel im Jahr 2016 mit 2015 nach KV-Regionen ... 68
Tabelle 1.17 A: Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenzarzneimittel statt Biosimilar im Jahr 2016 nach Wirkstoff und KV-Region ... 69
Tabelle 1.17 B: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Infliximabs im Jahr 2016 mit dem Jahr 2015 nach KV-Regionen ... 71
Tabelle 1.18: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Infliximabs und des ungenutzten Einsparpotenzials im Jahr 2016 nach KV-Regionen ... 72
Tabelle 1.19: Verordnungshäufigkeit biosimilaren Etanercepts im Jahr 2016 nach KV-Regionen ... 73
Tabelle 1.20 A: Nicht genutztes Einsparpotenzial durch Verordnung von Referenzarzneimitteln statt biosimilar verfügbaren Etanercepts im Jahr 2016 ... 74
Tabelle 1.20 B: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel für BARMER-Versicherte nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes (ohne Rezepturen) ... 75
Tabelle 1.20 C: Anzahl und Anteil der behandelten BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes ... 76
Tabelle 1.20 D: Durchschnittliche Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes (ohne Rezepturen) ... 77
Tabelle 1.21: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2016 ... 78

Tabelle 1.22: Die am häufigsten durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe nach DDD im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten ... 79
Tabelle 1.23: Durch Hausärzte inklusive hausärztlich tätige Internisten verordnete Arzneimittelwirkstoffe im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten ... 82
Tabelle 1.24: Durch alle Ärzte verordnete Protonenpumpeninhibitoren im Jahr 2016 bei BARMER-Versicherten nach Anzahl behandelter Patienten ... 83
Tabelle 1.25: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne Rezepturen bei BARMER-Versicherten verordnet durch Hämatologen/Onkologen im Jahr 2016 ... 84
Tabelle 1.26: Arzneimittel BARMER-Versicherten verordnet durch Hämatologen/Onkologen im Jahr 2016 nach Kosten pro Patient ... 85
Tabelle 1.27: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2016 nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte ... 86
Tabelle 1.28: Versicherte der BARMER mit Arzneitmittelherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2016 ... 87
Tabelle 1.29: Anzahl der Verordnungen von Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten in Abhängigkeit vom Lebensalter der Versicherten im Jahr 2016 ... 89
Tabelle 1.30: Arzneimittelausgaben (ohne Rezepturen) pro Versichertem der BARMER in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht im Jahr 2016 ... 90
Tabelle 1.31: Anteil und Anzahl BARMER-Versicherte mit Verordnung von drei oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 ... 91
Tabelle 1.32: Anteil und Anzahl der BARMER-Versicherten mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 ... 92
Tabelle 1.33: Anzahl der BARMER-Versicherten mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 nach KV-Regionen ... 94
Tabelle 1.34: Anzahl BARMER-Versicherter mit Verordnung von fünf oder mehr Arzneimitteln im Jahr 2016 nach Anzahl verordneter Arzneimittel und KV-Regionen ... 96

Tabelle 1.35: Häufigkeit der Verordnung von potenziell altersinadäquaten Arzneimitteln (PIM) der PRISCUS-Liste bei Versicherten der BARMER ab dem 65. Lebensjahr ... 98
Tabelle 1.36: Häufigkeit der Verordnung von mehr als einem Arzneimittel der PRISCUS-Liste bei Versicherten der BARMER ab dem 65. Lebensjahr ... 99
Tabelle 1.37: Standardisierte regionale Analyse der Häufigkeit der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten ... 101
Tabelle 1.38: Einteilung der Facharztgruppen ... 112

Tabelle 2.1: Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen und Geschlecht ... 121
Tabelle 2.2: Relative Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen kumulativ ... 122
Tabelle 2.3: Prävalenz onkologischer Erkrankungen nach Tumorlokalisation sowie Veränderungsrate seit 2011 für Versicherte ab 20 Jahren Lebensalter ... 123
Tabelle 2.4: TOP 10 prävalente Tumorerkrankungen bei BARMER-versicherten Frauen (20 Jahre und älter) im Jahr 2015 ... 125
Tabelle 2.5: TOP 10 prävalente Tumorerkrankungen bei BARMER-versicherten Männern (20 Jahre und älter) im Jahr 2015 ... 126
Tabelle 2.6: TOP 10 prävalenter onkologischer Erkrankungen im Jahr 2015 nach Tumorlokalisation sowie Veränderungsrate seit 2011 für Versicherte 20 Jahre und älter (geschlechtsübergreifend) ... 127
Tabelle 2.7: Administrative Prävalenz von Tumorerkrankungen nach KV-Regionen im Jahr 2015 in Prozent ... 128
Tabelle 2.8: Administrative Prävalenzen ausgesuchter Tumorerkrankungen nach KV-Regionen pro 100.000 (standardisiert) ... 130
Tabelle 2.9: Administrative Prävalenz pro 100.000 ausgesuchter Tumorerkrankungen in 2015 nach Regionen (nicht standardisiert) ... 131

Tabelle 2.10: Häufigkeit von diagnostizierten Tumorerkrankungen und onkologische Behandlungsprävalenz im ambulanten Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015 ... 132
Tabelle 2.11: Stationäre Krankenhausfälle mit Tumordiagnose und medikamentöser Tumortherapie bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 ... 134
Tabelle 2.12: Häufigkeit von diagnostizierter Tumorerkrankung und medikamentös-onkologischer Behandlungsprävalenz BARMER-Versicherter im stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015 ... 134
Tabelle 2.13: Häufigkeit von diagnostizierter Tumorerkrankung und medikamentös-onkologischer Behandlungsprävalenz BARMER-Versicherter im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015 ... 135
Tabelle 2.14: Ambulante medikamentöse Tumortherapie bei in Krankenkassendaten dokumentierter Tumordiagnose nach KV-Regionen 2016 ... 136
Tabelle 2.15: Entwicklung der Ausgaben für ambulant erfolgende onkologische Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter in den Jahren 2011 bis 2015 ... 141
Tabelle 2.16: Stationär behandelte Versicherte der BARMER in den Jahren 2011 bis 2015 mit Tumordiagnose und medikamentöser Tumortherapie ... 142
Tabelle 2.17: Verordnungshäufigkeit und Kosten ausgewählter Onkologika-Gruppen im ambulanten Sektor im Jahr 2015 im Vergleich zu 2011 ... 143
Tabelle 2.18: TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 im Vergleich zu 2011 ... 145
Tabelle 2.19: TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung im ambulanten Sektor ... 147
Tabelle 2.20: TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung im ambulanten Sektor (Anzahl behandelter Patienten) ... 149
Tabelle 2.21: TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel nach Kosten pro Empfänger ... 152
Tabelle 2.22: Daten zu Generikaeinsatz bei generikafähigen Onkologika nach ATC-Gruppe bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 ... 153
Tabelle 2.23: Generikaquote bei generikafähigen Onkologika bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach KV-Regionen ... 156

Tabelle 2.24: Einsparpotenzial bei generikafähigen Onkologika, die im Jahr 2015 nicht ausschließlich als Generika verordnet wurden (BARMER-Versicherte) ... 157
Tabelle 2.25: Neu zugelassene Wirkstoffe 2005 bis 2015 ... 158
Tabelle 2.26: Ausgaben für nach dem Jahr 2005 zugelassene („neuen") und übrigen Onkologika für BARMER-Versicherte im Jahr 2015 ... 160
Tabelle 2.27: Regionale Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit neuer Onkologika im Jahr 2015 ... 161
Tabelle 2.28: Wirkstoffe neuer Onkologika mit einer Frühen Nutzenbewertung ... 163
Tabelle 2.29: Behandlungsprävalenz und Kosten von neuen Onkologika mit beziehungsweise ohne Frühe Nutzenbewertung ... 165
Tabelle 2.30: Behandlungsprävalenz und Kosten von neuen Onkologika nach Ergebnis der Frühen Nutzenbewertung ... 166
Tabelle 2.31: Behandlungskosten pro Patient mit medikamentöser Tumortherapie im Jahr 2015 für ausgesuchte Tumorentitäten ... 167
Tabelle 2.32: Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung ausgesuchter Tumorerkrankungen BARMER-Versicherter im Jahr 2015 ... 173
Tabelle 2.33: Vergleich mittlerer Kosten pro Patient für medikamentöse Tumortherapie ausgesuchter onkologischer Erkrankungen (2015 mit Bezug zu 2011) ... 175
Tabelle 2.34: Anzahl Erkrankter und Anteil ambulante medikamentöse Tumortherapie erhaltender BARMER-Versicherter in den Jahren 2011 und 2015 für ausgesuchte Tumorerkrankungen ... 176
Tabelle 2.35: Malignes Melanom, Anteil mit ambulanter medikamentöser Tumortherapie und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011 ... 178
Tabelle 2.36: Umsatzstärkste Arzneimittel in der Behandlung des malignen Melanoms im Jahr 2015 im Vergleich zum Jahr 2011 bei BARMER-Versicherten ... 178

Tabelle 2.37: Patienten mit ambulant medikamentös behandeltem kleinzelligen Lungenkarzinom und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011 181
Tabelle 2.38: Kleinzelliges Lungenkarzinom – verordnete Wirkstoffe 2015 182
Tabelle 2.39: Patienten mit ambulant medikamentös behandeltem mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und mittlere Kosten je behandeltem Patient 2015 gegenüber 2011 182
Tabelle 2.40: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Verordnete Wirkstoffe 2011 und 2015 nach Anteil an den Therapiekosten geordnet 183
Tabelle 2.41: Anzahl der BARMER-Versicherten pro 100.000 mit mindestens einer Verordnung eines Onkologikums im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Alter und Geschlecht im Jahr 2015 187
Tabelle 2.42: Anteil der Versicherten pro 100.000 mit mindestens einer Verordnung eines Onkologikums im ambulanten und/oder stationären Sektor nach Wirkstoffgruppen (2011 und 2015) 190
Tabelle 2.43: TOP 20 Onkologika mit höchster Behandlungsprävalenz im ambulanten Sektor 192
Tabelle 2.44: TOP 20 Onkologika mit den meisten verordneten Tagesdosen im ambulanten Sektor 193
Tabelle 2.45: Ambulante Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod 195
Tabelle 2.46: Stationäre Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod 196
Tabelle 2.47: Ambulante und/oder stationäre Behandlungsprävalenz mit Onkologika im zeitlichen Abstand zum Tod 196
Tabelle 2.48: Behandlungsprävalenz mit Onkologika im letzten Quartal vor dem Versterben 197
Tabelle 2.49: Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose 198
Tabelle 2.50: Sterbeort im Jahr 2015 verstorbener BARMER-Versicherter im Vergleich zum Jahr 2011 nach KV-Regionen 199
Tabelle 2.51: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten 201

Tabelle 2.52: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten 203
Tabelle 2.53: Verordnungshäufigkeit in 2014 und 2015 im ambulanten Bereich bei onkologischen Arzneimitteln für die in den Jahren 2011 bis 2016 ein Lieferengpass bestand (BARMER-Versicherte) 210

4.3 Kartenverzeichnis

Karte 1.1: Standardisierte regionale Darstellung der Häufigkeit von Polypharmakotherapie im Jahr 2016 95
Karte 1.2: Standardisierte regionale Darstellung der Häufigkeit der Verordnung von PRISCUS-Arzneimitteln bei BARMER-Versicherten 100

4.4 Abkürzungsverzeichnis

AABG	Gesetz zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben in der gesetzlichen Krankenversicherung
AL	engl. adaptive licensing
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)
AMVSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
AP	engl. adaptive pathway(s)
ASCO	amerikanische Fachgesellschaft der Onkologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesgesundheitsministerium
CML	chronisch myeloische Leukämie
DDD	engl. defined daily dose (deutsch: angenommene mittlere Tagesdosis)
EMA	European Medicines Agency (deutsch: Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment-Einrichtung(en)
INN	engl. international nonproprietary name, Wirkstoffname

KV	Kassenärztliche Vereinigung(en)
OD	Orphan Drugs
PD1	Programmed-Death-1-Rezeptor
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PKV	Private Krankenversicherung
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRO	Patient-Reported Outcome(s)
pU	pharmazeutischer Unternehmer, pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

4.5 Publikationen zur BARMER-Schriftenreihe

Band 1: Grobe, T. G., Dörning, H., Schwartz, F.W.:
BARMER GEK Arztreport.
ISBN 978-3-537-44101-0 Euro 14,90

Band 2: Glaeske, G., Schicktanz, C.:
BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010.
ISBN 978-3-537-44102-7 Euro 14,90

Band 3: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2010.
ISBN 978-3-537-44103-4 Euro 14,90

Band 4: Sauer, K., Kemper, C., Kaboth, K., Glaeske, G.:
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittel-Report 2010.
ISBN 978-3-537-44104-1 Euro 14,90

Band 5: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.:
BARMER GEK Pflegereport 2010.
ISBN 978-3-537-44105-8 Euro 14,90

Band 6: Grobe, T. G., Dörning, H., Schwartz, F. W.:
BARMER GEK Arztreport 2011.
ISBN 978-3-537-44106-5 Euro 14,90

Band 7: Schäfer, T., Schneider, A., Mieth, I.: BARMER GEK
Zahnreport 2011. ISBN 978-3-537-44107-2 Euro 14,90

Band 8: Glaeske, G., Schicktanz, C.: BARMER GEK
Arzneimittelreport 2011. ISBN 978-3-537-44108-9 Euro 14,90

Band 9: Bitzer, E. M., Grobe, T. G., Neusser, S., Mieth, I.,
Schwartz, F. W.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2011.
ISBN 978-3-537-44109-6 Euro 14,90

Band 10: Sauer, K., Kemper, C., Glaeske, G.:
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2011.
ISBN 978-3-537-44110-2 Euro 14,90

Band 11: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S.,
Unger, R.: BARMER GEK Pflegereport 2011.
ISBN 978-3-537-44111-9 Euro 14,90

Band 12: Grobe, T. G., Dörning, H., Schwartz, F. W.:
BARMER GEK Arztreport 2012.
ISBN 978-3-537-44112-6 Euro 14,90

Band 13: Schäfer, T., Schneider, A., Hussein, R., Schwartz, F. W.:
BARMER GEK Zahnreport 2012.
ISBN 978-3-943-74478-1 Euro 14,90

Band 14: Glaeske, G., Schicktanz, C.:
BARMER GEK Arzneimittelreport 2012.
ISBN 978-3-943-74479-8 Euro 14,90

Band 15: Bitzer, E. M., Grobe, T. G., Neusser, S., Lorenz, C.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2012.
ISBN 978-3-943-74480-4 Euro 14,90

Band 16: Kemper, C., Sauer, K., Glaeske, G.:
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2012.
ISBN 978-3-943-74481-1 Euro 14,90

Band 17: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R., Weiß, C., Wolter, A.:
BARMER GEK Pflegereport 2012.
ISBN 978-3-943-74482-8 Euro 14,90

Band 18: Grobe, T. G., Bitzer, E. M., Schwartz, F. W.:
BARMER GEK Arztreport 2013.
ISBN 978-3-943-74483-5 Euro 14,90

Band 19: Schäfer, T., Schneider, A., Hussein, R., Bitzer, E. M.:
BARMER GEK Zahnreport 2013.
ISBN 978-3-943-74484-2 Euro 14,90

Band 20: Glaeske, G., Schicktanz, C.: BARMER GEK
Arzneimittelreport 2013. ISBN 978-3-943-74485-9 Euro 14,90

Band 21: Bitzer, E. M., Grobe, T. G., Neusser, S., Lorenz, C.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2013.
ISBN 978-3-943-74486-6 Euro 14,90

Band 22: Sauer, K., Kemper, C., Schulze, J., Glaeske, G. :
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2013.
ISBN 978-3-943-74487-3 Euro 14,90

Band 23: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R.:
BARMER GEK Pflegereport 2013.
ISBN 978-3-943-74488-0 Euro 14,90

Band 24: Grobe, T. G., Heller, G., Szecsenyi, J.:
BARMER GEK Arztreport 2014.
ISBN 978-3-943-74489-7 Euro 14,90

Band 25: Rädel, M., Hartmann, A., Bohm, S., Walter, M.:
BARMER GEK Zahnreport 2014.
ISBN 978-3-943-74490-3 Euro 14,90

Band 26: Glaeske, G., Schicktanz, C.:
BARMER GEK Arzneimittelreport 2014.
ISBN 978-3-943-74491-0 Euro 14,90

Band 27: Bitzer, E. M., Bohm, S., Hartmann, A., Priess, H.-W.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2014.
ISBN 978-3-943-74492-7 Euro 14,90

Band 28: Sauer, K., Rothgang, H., Glaeske, G.:
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2014.
ISBN 978-3-943-74493-4 Euro 14,90

Band 29: Rothgang, H., Müller, R., Mundhenk, R., Unger, R.:
BARMER GEK Pflegereport 2014.
ISBN 978-3-943-74494-1 Euro 14,90

Band 30: Grobe, T. G., Klingenberg, A., Steinmann, S., Szecsenyi, J.:
BARMER GEK Arztreport 2015.
ISBN 978-3-943-74495-8 Euro 14,90

Band 31: Rädel, M., Hartmann, A., Bohm, S., Priess, H.-W., Walter, M.:
BARMER GEK Zahnreport 2015.
ISBN 978-3-943-74496-5 Euro 14,90

Band 32: Glaeske, G., Schicktanz, C.:
BARMER GEK Arzneimittelreport 2015.
ISBN 978-3-943-74497-2 Euro 14,90

Band 33: Bitzer, E. M., Lehmann, B., Bohm, S., Priess, H.-W.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2015.
ISBN 978-3-943-74498-9 Euro 14,90

Band 34: Müller, R., Rothgang, H., Glaeske, G.:
BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2015.
ISBN 978-3-943-74499-6 Euro 14,90

Band 35: Trittin, C. (Hrsg.):
Versorgungsforschung zwischen Routinedaten,
Qualitätssicherung und Patientenorientierung.
ISBN 978-3-943-19900-7 Euro 14,90

Band 36 Rothgang, H., Kalwitzki, T., Müller, R., Unger, R.:
BARMER GEK Pflegereport 2015.
ISBN 978-3-946-19901-4 Euro 14,90

Band 37 Grobe, T. G., Steinmann, S., Szecsenyi, J.:
BARMER GEK Arztreport 2016.
ISBN 978-3-946-19902-1 Euro 14,90

Band 38 Rädel, M., Bohm, S., Priess, H.-W., Walter, M.:
BARMER GEK Zahnreport 2016.
ISBN 978-3-946199-03-8 Euro 14,90

Band 39 Grandt, D., Schubert, I.:
BARMER GEK Arzneimittelreport 2016
ISBN 978-3-946199-04-05 Euro 14,90

Band 40 Augurzky, B., Wübker, A., Pilny, A., Fels, K.,
Bohm, S., Priess, H.-W., Reinacher, U., Lehmann, B.:
BARMER GEK Report Krankenhaus 2016
ISBN 978-3-946199-05-2 Euro 14,90

Band 41 Brechtel, T., Kossack, N., Grandt, D.:
BARMER GEK Hilfsmittelreport 2016
ISBN 978-3-946199-06-9 Euro 14,90

Neue Zählung ab 2017:

Band 1 Grobe, T. G., Steinmann, S., Szecsenyi, J.:
BARMER GEK Arztreport 2017.
ISBN 978-3-946199-08-3 Euro 14,90

Band 2 Rädel,M., Bohm,S., Priess, H.-W., Walter, M.:
Zahnreport 2017.
ISBN 978-3-946199-09-0 Euro 29,80

4.6 Autorenverzeichnis

Ethan Basch, MD, Director of Cancer Outcomes Research at University of North Carolina at Chapel Hill, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, USA.

Daniel Grandt, Prof. Dr. med., Chefarzt Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH.

Josef Hecken, Prof., unparteiischer Vorsitzender, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.

Peter Ihle, Leitung IT und Datenmanagement, PMV forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Irene Krämer, Prof. Dr. rer. nat., Direktorin Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Mainz.

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.

Wolf-Dieter Ludwig, Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Vorsitzender des Vorstands der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Weyma Lübbe, Prof. Dr., Institut für Philosophie, Universität Regensburg

Ingrid Schubert, Dr. rer. soc., Leiterin der PMV forschungsgruppe, Universität zu Köln.

Sabine Vogler, Dr., Gesundheit Österreich GmbH, Leiterin des WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies, Health Economics Department, Austrian Public Health Institute, Wien, Österreich.

Bernhard Wörmann, Medizinischer Leiter, DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Berlin.

4.7 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 51
Schleswig-Holstein – KV 1
Mecklenburg-Vorpommern – KV 78
Niedersachsen – KV 17
Nordrhein – KV 38
Rheinland-Pfalz – KV 46
Saarland – KV 73
Sachsen – KV 98
Sachsen-Anhalt – KV 88
Thüringen – KV 93
Westfalen-Lippe – KV 20