

Aus dem
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. Ulrich Mansmann

Verbrauch von
originären und biosimilaren Erythropoetinen
bei Patienten mit renaler Anämie -
eine vergleichende Analyse mit Routinedaten
des Gesundheitswesens

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franziska Hörbrand
aus München

2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joerg Hasford

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Schlemmer
Priv. Doz. Dr. Volker Vielhauer

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2014

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Verbrauch von originären und biosimilaren Erythropoetinen bei Patienten mit
renalener Anämie - eine vergleichende Analyse mit Routinedaten
des Gesundheitswesens

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel
bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd
übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter
Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher
oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines
akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Für meine Eltern

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit: Renale Anämie ist eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität sowie geringere Lebensqualität bei Patienten, die an chronischen Nierenerkrankungen leiden. Zur Behandlung der renalen Anämie werden gentechnologisch hergestellte Erythropoese-stimulierende Faktoren (Biologicals) eingesetzt, wobei biosimilare Antianämika in Europa seit 2007 auf dem Markt zugelassen sind. Bzgl. der pharmakologischen Äquivalenz biosimilarer Erythropoese-stimulierender Substanzen (ESAs) mit den originären ESAs gibt es in medizinischen Fachkreisen immer wieder Diskussionen. Da die Gabe Erythropoese-stimulierender Substanzen zu hohen wirtschaftlichen Belastungen für das Gesundheitssystem führt, haben Kostenträger im Bereich der Biologicals ein besonders großes Interesse an einer wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung.

Die Ziele dieser pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudie und der vorliegenden Dissertation sind deshalb

- (1) die Analyse des Arzneimittelverbrauchs – gemessen in *defined daily doses (DDD)* - von unterschiedlichen ESAs (Erstanbieterpräparate vs. Biosimilars, kurzwirksames vs. langwirksames Erythropoetin) in verschiedenen Nutzerkohorten chronisch nierenkranker Patienten mit renaler Anämie und eine Abschätzung ihrer Äquivalenz (*Vergleich auf Äquivalenz*).
- (2) die Berechnung Erythropoetin-bedingter Behandlungskosten von Original- und Biosimilarprodukten in unterschiedlichen Nutzerkohorten (*„Comparative Cost Efficiency“, Budget Impact Analyse*).

Methodik: Die Daten sind Behandlungs- und Apothekenabrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns aus der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung im Beobachtungszeitraum 01. Januar 2008 bis 31. Dezember 2010. Eingeschlossen werden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und renaler Anämie, die über den Beobachtungszeitraum mit ESAs therapiert werden (ATC-Code B03XA). Hinsichtlich des Krankheitsstadiums wird zwischen präterminaler Niereninsuffizienz (*KOHORTE PRÄDIALYSE*) bzw. terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (*KOHORTE DIALYSE*) differenziert. Für die *Äquivalenz*-Analyse werden nur Patienten eingeschlossen, die über einen Zeitraum von mindestens sechs zusammenhängenden Quartalen kontinuierlich ESAs erhalten. Definierte Tagesdosen (DDD) und tatsächlich verordnete Tagesdosen (*prescribed daily doses, PDD*) dienen der Analyse des Arzneimittelverbrauchs. Apothekenbruttopreise (in Euro, €) werden für

die ökonomische und die *Budget Impact Analyse* verwendet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt aufgrund des Populationsbezugs mittels deskriptiver Statistiken.

Ergebnisse: (1) In der *KOHORTE PRÄDIALYSE* (n = 8.799) werden 931 Patienten, in der *KOHORTE DIALYSE* (n = 16.895) 6.177 Patienten kontinuierlich über einen Zeitraum von ≥ 6 Quartalen mit ESAs therapiert. 64,4% der dialysepflichtigen Patienten erhalten Original-ESAs (= Erstanbieter-ESAs), 21,1% Biosimilar-ESAs und 14,6% Original- und Biosimilar-ESAs (%-Biosimilars an Gesamt: 35,7%). Der mediane DDD-Tagesverbrauch liegt bei 0,77 für kurzwirksames Original-Epoetin, bei 0,81 für langwirksames Darbepoetin alfa und bei 0,90 für M-PEG Epoetin beta. Der mediane DDD-Tagesverbrauch für kurzwirksames Biosimilar-Epoetin beläuft sich auf 0,82. Diese Ergebnisse werden durch eine Subgruppe von 1.886 Patienten (*STABILE 12Q-KOHORTE*) untermauert, die über einen kontinuierlichen Zeitraum von zwölf Quartalen mit kurzwirksamen Original-ESAs, langwirksamem Darbepoetin alfa und Biosimilar-ESAs behandelt werden. Der mediane DDD-Tagesverbrauch liegt dann entsprechend bei 0,80, 0,86 und 0,81. Nach einer Therapieumstellung von Original-ESA auf Biosimilar-ESA zeigt sich kein Mehrverbrauch.

In der *KOHORTE PRÄDIALYSE* wird vorwiegend mit langwirksamem Darbepoetin alfa therapiert (47,7%). Der mediane DDD-Tagesverbrauch für kurzwirksame Original-ESAs, für langwirksames Darbepoetin alfa und für M-PEG Epoetin beta beläuft sich entsprechend auf 0,33, 0,49 und 0,54.

(2) Unabhängig vom Krankheitsbild beträgt die Gesamtsumme der Arzneimittel- ausgaben für ESA-Erstanbieterprodukte und Biosimilars 132,6 Mio. € für den dreijährigen Studienzeitraum. Die kumulierten definierten Tagesdosen belaufen sich in der *KOHORTE DIALYSE* auf 7.727.782,14 DDDs. Die durchschnittlichen DDD-Kosten betragen 10,79 € für Originale bzw. 8,56 € für Biosimilars. Eine Biosimilar-Substitutionsquote von 50% für diese Kohorte ergibt ein Einsparpotenzial von 6,14 Mio. € (Spannweite 3,07 – 9,22 Mio. € = 25-75%-Quote) für den Analysezeitraum 2008-2010.

Schlussfolgerung: (1) Diese populationsbasierte Analyse zeigt einen ähnlichen Verbrauch an originären und biosimilaren Erythropoese-stimulierenden Substanzen für die *KOHORTE DIALYSE*. Für die *KOHORTE PRÄDIALYSE* quantifiziert diese Analyse einen mit 40-57% deutlich niedrigeren medianen DDD-Verbrauch für originäre ESAs als in der *KOHORTE DIALYSE*.

(2) Eine weitreichende Verschreibung von Biosimilars bei chronisch nierenerkrankten Dialysepatienten mit renaler Anämie bietet ein nennenswertes wirtschaftliches Einsparpotenzial.

Abstract

Objectives: Renal anemia is a serious concern for morbidity and lower quality-of-life of patients suffering from chronic kidney disease. The main therapeutical area for erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) is renal anemia for patients suffering from chronic kidney disease. Biosimilar versions of ESAs have been available in Europe for almost five years. There are concerns that biosimilar ESAs are less effective compared to originator ESAs, but applying erythropoiesis stimulating agents result in a high economic burden.

Thus the objective of this study is

- (1) to investigate differences between originator and biosimilar erythropoiesis stimulating agents utilisation based on defined daily doses (DDD) of either ESA in ambulatory patients defined by „strong“ cohort criteria, like renal anemia undergoing chronic maintenance haemodialysis or patients with chronic kidney disease not receiving dialysis („*bioequivalence*“).
- (2) to present erythropoietin-induced treatment costs in patients suffering from renal anemia treated either with originator or biosimilar drugs („*comparative cost efficiency*“, *budget impact analysis*).

Methods: A retrospective analysis is undertaken of ESA-related pharmacotherapy between January 1, 2008 and December 31, 2010 based on treatment and pharmacy claims „real-life“-data of patients with chronic kidney disease in the database of the Association of Statutory Health Insurance Physicians in Bavaria. All patients receive an ESA treatment (ATC code B03XA). Due to the stage of the chronic kidney disease two cohorts are built: *COHORT PREDIALYSIS* and *COHORT DIALYSIS* (CKD stage 5) with chronic maintenance hemodialysis. For analysis of „*comparative effectiveness*“ all patients with ESAs for at least six 3-month periods (accounting quarters) are included. The DDD and PDD are used to determine mean ESA consumption.

Drug costs for the economic analysis are priced in Euro based on the values of the German pharmacy retail prices. Descriptive statistics are used to describe the results.

Results: (1) 931 patients out of the *COHORT PREDIALYSIS* (n = 8,799) and 6,177 patients of the *COHORT DIALYSIS* (n = 16,895) receive ESAs for ≥ 6 accounting quarters. Out of the *COHORT DIALYSIS* 64.4% receive originator ESAs, 21.1% receive biosimilars and 14.6% receive any sequence originator and biosimilar (total of 35.7% an biosimilar). Patients receiving either originator short acting ESAs, long-acting

darbepoetin-alfa or M-PEG epoetin-beta have a median DDD consumption of 0.77, 0.81 and 0.90, respectively. Patients receiving a biosimilar short-acting ESA have a median DDD consumption of 0.82. These results are confirmed in 1,886 patients receiving a continuous prescription over 12 accounting quarters, with patients receiving short-acting originator ESAs, long-acting darbepoetin-alfa and biosimilar ESAs having a median daily DDD consumption of 0.80, 0.86 and 0.81, respectively. Doses are not increased when the therapy is switched from the originator to the biosimilar ESA.

In the *COHORT PREDIALYSIS* 47.7% receive darbepoetin-alfa. Patients receiving either originator short-acting ESAs, long-acting darbepoetin-alfa or M-PEG epoetin-beta have a median DDD consumption of 0.33, 0.49 and 0.54, respectively.

(2) Total drug expenditures for ESA-originators and biosimilars amount to € 132.6 million for the 3-year study period, independent of diagnoses, medication patterns, and medical care (i.e. dialysis and predialysis). In hemodialysis patients (*COHORT DIALYSIS*) cumulative defined daily doses (DDD) are 7,727,782.14. Mean costs per DDD are € 10,79 (originators) and € 8,56 (biosimilars). A biosimilar substitution quota of 50% provides a savings potential of € 6,14 million (range € 3,07 – 9,22 million = 25 – 75% quota).

Conclusion: (1) Based on data compiled in a database of the Bavarian statutory health insurance physician's association, ESA consumption of patients on chronic haemodialysis (*COHORT DIALYSIS*) is similar for biosimilar and originator ESAs. For the *COHORT PREDIALYSIS* median DDD consumption of originator ESAs is 40-57% less than in *COHORT DIALYSIS*.

(2) A more common biosimilar prescription in renal anemia patients suffering from chronic kidney disease provides a noteworthy economic savings potential.

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AVD	Arzneiverordnungsdaten
CI	95% - Confidenzintervall
CKD	Chronic Kidney Disease , chronische Nierenerkrankung
DDD	Defined Daily Dose = angenommene mittlere Tagesdosis (rechnerische Größe, die für Zwecke der Arzneimittelverbrauchsforschung entwickelt wurde. http://de.wikipedia.org/wiki/Defined_Daily_Dose („ <i>The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults</i> “ – WHO 1999).
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab : Verzeichnis zur Abrechnung vertragsärztlich erbrachter ambulanter Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung (Vergütungssystem) http://de.wikipedia.org/wiki/Einheitlicher_Bewertungsma%C3%9Fstab
EPO	Erythropoese stimulierende Faktoren, Epoetine
ESA(s)	Erythropoiesis stimulating agent(s)
FB	Festbetrag für Arzneimittel
G	Gesichert
G- BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzlich krankenversichert , Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition im EBM
Hb	Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases/ Internationale Klassifikation von Krankheiten für die Verschlüsselung in der ambulanten und stationären Versorgung: ICD-10-GM http://www.dimdi.de/static/de/klassi/index.htm
IQR	Interquartilsrange , Interquartilsabstand
IU	International Unit(s) , Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
Kassen-IK	Krankenkassen-Nr. (Instituts kennzeichen , 9-stellig)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Morbi-RSA	Morbiditätsbedingter Risikostrukturausgleich (Krankheit 265, DxG 536: Dialysestatus, DXG 541: Chronische Niereninsuffizienz) http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_108/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Krankheiten_Aenderung.html
M-PEG	Methoxy-Polyethylenglycol
MPR	Medication Possession Ratio
PDD	Prescribed Daily Dose = DDD pro Tag
PTB	Pharmakotherapieberatung
PZN	Pharmazentralnummer
Q	AbrechnungsQuartal
RCT	Randomized Controlled Trial
s.c.	subcutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIS	Strategisches Informationssystem
Std.Wido	Standard-Wido-Name

TL	Therapielinie: Original-ESA, Biosimilar-ESA oder Original + Biosimilar-ESA
Vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
VKNR	Vertragskassennummer (5-stellig)
vs.	versus
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WL	Wirkstofflinie: Epoetin, Darbepoetin, Methoxy-Polyethylen Epoetin (M-PEG)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der <i>Antianämika, andere</i> nach ATC-Code (= B03XA), Wirkstoff und Markennamen.....	26
Tabelle 2: ESA-Therapiekosten.....	28
Tabelle 3: Patientencharakteristika.....	33
Tabelle 4: DDD-Statistik der Patienten mit <i>TL Original</i> oder <i>TL Biosimilar</i>	34
Tabelle 5: Erythropoetin-PDD-Verbrauch je Patient in den Kohorten Präodialyse, Dialyse, Langläufer	36
Tabelle 6: Erythropoetin-PDD-Verbrauch je Patient in der Kohorte Dialyse vs. der „Misch“-Kohorte	44
Tabelle 7: <i>KOHORTE DIALYSE</i> bzw. <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i> : historische und adjustierte DDD-Kosten	48
Tabelle 8: <i>KOHORTE DIALYSE</i> : Budget Impact Analyse (mit <i>adjustierten</i> Preisen) für den Auswertungszeitraum 2008-2010.....	48
Tabelle 9: <i>STABILE 6Q-Kohorte DIALYSE</i> : Statistik zu den Arzneimittelausgaben (<i>historisch/adjustiert</i>) und den DDD-Kosten	49
Tabelle 10a: ICD 10 GM bis 2009 (NACH DIMDI)	73
Tabelle 10b: ICD 10 GM ab 2010 (NACH DIMDI).....	73
Tabelle 11: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab (NACH KBV, STAND 2011)	74
Tabelle 12: Mögliche Ursachen für Lücken im Therapiemuster einer Kohorte	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematisierte "Datenflüsse" zu Zwecken der Abrechnung von Leistungs-, Diagnose- und Rezeptdaten	19
Abbildung 2: Beispiele für Diagnose-Therapiemuster der <i>STABILEN KOHORTE DIALYSE</i> (> = 6 fortlaufende Quartale) bzw. <i>der LANGLÄUFER</i>	24
Abbildung 3: Beispiele für Diagnose-Therapiemuster der <i>KOHORTE DIALYSE</i>	25
Abbildung 4: Patienten-Flussdiagramm der <i>KOHORTE DIALYSE</i> (n = 16.895)	32
Abbildung 5: <i>STABILE 6Q-KOHORTE DIALYSE</i> : DDD-Verbrauch in der <i>TL Original</i>	35

Abbildung 6: <i>STABILE 6Q-KOHORTE DIALYSE</i> : DDD-Verbrauch in der TL Original vs. TL Biosimilar-Epoetin	37
Abbildung 7: <i>STABILE 12Q-KOHORTE DIALYSE</i> : DDD-Verbrauch in der TL Original	38
Abbildung 8: <i>STABILE 12Q-KOHORTE DIALYSE</i> : DDD-Verbrauch in der TL Original- vs. TL Biosimilar-Epoetin	39
Abbildung 9: <i>STABILE KOHORTE DIALYSE</i> : DDD-Verbrauch der beiden Subgruppen <i>WECHSLER</i>	40
Abbildung 10: Patienten-Flussdiagramm der <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i> (n = 8.799) ..	42
Abbildung 11: <i>STABILE 6Q-KOHORTE PRÄDIALYSE</i> : DDD-Verbrauch in der TL Original	43
Abbildung 12a: Auswertungsflowchart „Datentransformation“ - schematisch.....	76
Abbildung 12b: Auswertungsflowchart „Datentransformation“- Legende	77
Abbildung 13a: Auswertungsflowchart <i>KOHORTE DIALYSE</i> - schematisch.....	78
Abbildung 13b: Auswertungsflowchart <i>KOHORTE DIALYSE</i> - Legende	79
Abbildung 14a: Auswertungsflowchart <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i> - schematisch	80
Abbildung 14b: Auswertungsflowchart <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i> - Legende	81
Abbildung 15: Auswertungsflowchart <i>KOHORTE WECHSLER</i> - schematisch	82

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt, Berichtersteller.....	I
Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Inhaltsverzeichnis.....	X
1 Einleitung.....	12
1.1 medizinischer Hintergrund.....	12
1.2 ökonomischer Hintergrund.....	13
1.3 gesetzlicher Hintergrund.....	14
2 Ziel.....	16
3 Material und Methode.....	18
3.1 Datenbasis „Routinedaten“.....	18
3.1.1 Patientenentität.....	19
3.1.2 Validierungsstrategien (s. Abb. 12a-14b).....	20
3.2 Differenzierung der Kohorten und Studienpopulation.....	21
3.2.1 Arzneimittelverbrauch.....	22
3.2.2 Arzneimittelkosten.....	27
4 Statistik.....	30
5 Ergebnisse.....	31
5.1 DDD-Verbrauch.....	31
5.1.1 <i>KOHORTE DIALYSE</i>	31
5.1.2 <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i>	41
5.1.3 <i>KOHORTE PRÄDIALYSE und DIALYSE: „MISCH“-KOHORTE</i>	44
5.2 Arzneimittelausgaben.....	45
5.2.1 <i>KOHORTE DIALYSE</i>	45
5.2.2 <i>KOHORTE PRÄDIALYSE</i>	46
6 Diskussion.....	50
6.1 ESA-Arzneimittelverbrauch.....	50

6.2	ESA-Arzneimittelausgaben.....	54
6.3	Stärken und Schwächen dieser Arbeit.....	57
6.3.1	... hinsichtlich der Studienpopulation	57
6.3.2	... hinsichtlich der Methodik	58
6.3.3	... hinsichtlich der ökonomischen Berechnungen.....	59
7	Konklusion und Ausblick.....	61
7.1	Konklusion.....	61
7.2	Ausblick.....	63
	Literaturverzeichnis	65
	Tabellen	73
	Abbildungen	76
	Danksagung	LXXXIII

1 Einleitung

1.1 medizinischer Hintergrund

Im Allgemeinen werden Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESAs), die zur Gruppe der Biopharmazeutika mit hohem Molekulargewicht und hochkomplexen räumlichen Strukturen gehören, zur Behandlung einer renalen Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Tumoranämie eingesetzt.

Medikamentös verabreichtes Erythropoetin kann vom körpereigenen Erythropoetin durch die geringfügig veränderte Proteinstruktur unterschieden werden. Folglich kann Ersteres nur ähnlich, aber nicht identisch dem körpereigenen sein (FISHER, 2003).

Gleichermaßen verhält es sich bei biosimilaren - biotechnologisch erzeugten, proteinbasierten Nachahmer-Arzneistoffen, auch äquivalente biotechnologische Arzneistoffe bzw. „similar biotherapeutic product“ (SBP nach WHO) genannt - Erythropoetinen, die auf einer anderen gentechnisch veränderten Zelllinie wie ein Erythropoetin von einem Erstanbieter produziert werden (SYDOW & GRAJER, 2012). Biosimilares Erythropoetin kann folglich ebenfalls nur ähnlich dem vom Körper produzierten Epoetin und lediglich ähnlich („similar“) einem medikamentösen Erythropoetinprodukt von einem pharmazeutischen Erstanbieter (Originalpräparat) sein. Anders als bei chemisch synthetischen Wirkstoffen, wie den Generika, können Biosimilars aus diesem Grund nicht ohne eigenständige Prüfung ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit zugelassen werden (JELKMANN, 2007; MACDOUGALL, 2008; JELKMANN, 2009; BRINKS ET AL., 2011; COCCA & SCHRÖDER, 2012).

Die Europäische Kommission hat im Jahr 2004 der European Medicines Agency (EMA) den Auftrag zur Ausarbeitung eines Regelwerks zur Markteinführung von biosimilaren Arzneistoffen übergeben (EMA, [ONLINE]; SYDOW & GRAJER, 2012). Diese Regularien fordern für die Zulassung von Biosimilars u.a. klinische Daten, die vergleichende Eigenschaften hinsichtlich pharmazeutischer Qualität, Sicherheit und pharmakologischer Wirksamkeit gegenüber den Referenzprodukten nachweisen. Während zur Markteinführung eines Generikums Daten zum Nachweis identischer aktiver Wirkstoffe bei vergleichbarer Pharmakokinetik vorliegen müssen, ist diese Forderung für biosimilare Arzneistoffe aufgrund der komplexen, meist nicht identischen Proteinstruktur und des komplexen Produktionsprozesses nicht aufrecht zu erhalten (EMA, [ONLINE]; COVIC, 2007; GOTTLIEB, 2008; SCHELLEKENS & MOORS; 2010).

Seit 2007 gibt es auf dem Markt – aufgrund ausgelaufener Patente der Erstanbieter – biosimilare Erythropoese-stimulierende Substanzen, die – wie gefordert - in klinischen

Studien ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung symptomatischer Anämien unter Beweis gestellt haben (EPAR, [ONLINE]). Aus rein theoretischer Perspektive dürften sie sogar wirksamer und sicherer als ESA-Originale sein (COVIC ET AL., 2008). Alle bisher lieferfähigen ‚generischen‘ ESAs sind als biosimilare Epoetin alfa-Wirkstoffe zugelassen (CURRAN ET AL., 2008). Trotz der nach Prüfung der Unterlagen erfolgten behördlichen Zulassung werden jedoch Diskussionen um die Effectiveness, die Sicherheit (v.a. hinsichtlich der Immunogenität), die Bioverfügbarkeit und therapeutische Äquivalenz von ESAs unter den alltäglichen Bedingungen der Versorgungspraxis geführt (SCHELLEKENS, 2004; SCHÖFFSKI, 2011). Dies beinhaltet auch die Frage, ob die Ergebnisse der klinischen Prüfungen in der allgemeinen Bevölkerung reproduzierbar sind und welche wirtschaftlichen Be- bzw. Entlastungen zulasten der Kostenträger des Gesundheitssystems anfallen (GOTHE, 2008; SYDOW & GRAJER, 2012; KÄSER, 2013).

1.2 ökonomischer Hintergrund

Im Jahr 2011 hatten biotechnologisch hergestellte patentierte Arzneimittel – Biopharmazeutika – mit jährlich 5 Mrd. € Umsatzvolumen (entspricht knapp 17% des gesamten GKV-Fertigarzneimittelmarktes) bei einem vergleichsweise geringen Verordnungsvolumen von 2,4% (14,7 Mio. Verordnungen) bereits einen maßgeblichen und stetig wachsenden Anteil an den Arzneimittelgesamtausgaben in Deutschland (COCA & SCHRÖDER, 2012). Ein Wettbewerb findet erst nach Patentablauf der Originale durch die Markteinführung der Biosimilars statt. Auch wenn Biosimilars am Markt kostengünstiger angeboten werden, werden auch in Zukunft ähnlich große Preisunterschiede, wie sie zwischen Generika und den entsprechenden Originalpräparaten üblich sind, nicht zu beobachten sein. Dies liegt an den substantziellen Kosten für die klinische Entwicklung als auch – wie in Kap. 1.1 beschrieben - an den für die Zulassung geforderten Daten aus pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Studien (DRANITSARIS ET AL., 2011; COCA & SCHRÖDER, 2012; SYDOW & GRAJER, 2012).

Nach dem Siegeszug der Generika, die maßgeblich zu einer wirtschaftlicheren Arzneimittelausgabenentlastung beigetragen haben, erhoffen sich die Kostenträger auch von den Biosimilars, dass eine qualitativ gleichwertige Versorgung wirtschaftlicher erbracht werden kann, da biosimilare ESAs in der Europäischen Union rund 25% preisgünstiger als Original-Epoetine angeboten werden (JELKMANN, 2010; SIMEONS, 2011). In Deutschland war das erste zugelassene Epoetin-Biosimilar 19%

kostengünstiger, gefolgt von einer erneuten Preissenkung bis auf 27% nach dem Markteintritt von zwei weiteren Wettbewerbern. Das Preisszenario wurde zusätzlich durch die Einführung des Festbetrags für die Gruppe *Antianämika andere* verstärkt, da es sogar zu einem Preiswettbewerb im ESA-Originalmarkt führte (MATTISON ET AL., 2010). Das Verordnungsvolumen von Erythropoetinen ist bis zum Jahr 2007 in Deutschland stetig gestiegen, danach aber deutlich um 30% zurückgegangen (MENGEL, 2012). MENGEL (2011) beziffert die verordneten ESA-Tagesdosen unabhängig von nephrologischer bzw. onkologischer Diagnosekodierung im Jahr 2010 auf insgesamt 29 Mio. DDDs bei einem Gesamtvolumen von 218 Mio. €, was einen 18%igen Umsatzrückgang im Vergleich zum Vorjahr darstellt. Dieser Rückgang resultiert einerseits aus der Verschreibung kostengünstigerer Biosimilars, andererseits aus medizinischen Erkenntnissen. Denn in den Leitlinien zur Behandlung der renalen Anämie wird nicht mehr wie früher eine Normalisierung des Hämatokritwerts angestrebt, sondern ein oberer Hämoglobinwert von 11-12 g/dl (DRUEKE ET AL., 2006; HÖRL ET AL., 2005; SINGH ET AL., 2006).

1.3 gesetzlicher Hintergrund

In Deutschland schließen die Kassenärztlichen Vereinigungen der einzelnen Länder und die Landesverbände der Krankenkassen nach § 84 Abs. 1 SGB V (SGB V, [ONLINE]) eine Arzneimittelvereinbarung „zur Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung mit Arznei- und Verbandmitteln“. In dieser Vereinbarung sind neben einem jährlichen Ausgabenvolumen auch Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele zu vereinbaren, um Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen - aber auch, um den wirtschaftlichen und qualitätsgesicherten Einsatz innovativer Arzneimittel zum Erreichen einer bestmöglichen Versorgungsqualität in der Bevölkerung sicherzustellen (§ 84 Abs. 1, 2 SGB V, [ONLINE]). Zu diesem Zweck konsentieren die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen Rahmenvorgaben für die Inhalte der Arzneimittelvereinbarungen (§ 84 Abs. 7 SGB V, [ONLINE]). Es besteht für die Vertragspartner der einzelnen Länder aber auch die Möglichkeit, zusätzliche Ziele zu den Rahmenvorgaben zu vereinbaren.

Seit Oktober 2011 sind Apotheker in Deutschland rechtsverbindlich verpflichtet, Biosimilars untereinander jeweils mit dem kostengünstigsten bioidentischen Wirkstoff (= Arzneistoff, dessen Zulassung auf dem gleichen Referenzwirkstoff beruht und der sich bzgl. chemischem Ausgangsstoff und Herstellungsprozess nicht unterscheidet) zu

substituieren, sofern nicht explizit das ‚Aut Idem-Kreuz‘ vom Arzt auf dem Rezept gesetzt wurde (§129 SGB V, [ONLINE]). Dieses Regulativ gilt jedoch nicht für den Austausch von Biosimilars und Originalen (SPITZENVERBAND BUND DER KRANKENKASSEN, [ONLINE]). Die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns hat deshalb in den Jahren 2009 und 2010 in die Arzneimittelvereinbarungen eine Biosimilar-Quote (= Mindestquote, 25% bzw. 30%) für Erythropoese-stimulierende Substanzen als „Bayern-Ziel“ aufgenommen (ARZNEIMITTELVEREINBARUNG 2009, [ONLINE]; ARZNEIMITTELVEREINBARUNG 2010, [ONLINE]). Da es sich bei ESAs durchweg um teure Arzneimittel handelt - Biosimilars jedoch günstiger angeboten werden als die entsprechenden Original-/Erstanbieterpräparate (s. Kap. 1.2) - besteht bei den Kassenärztlichen Vereinigungen und der Gesetzlichen Krankenversicherung lt. SGB V die Pflicht, dass günstigere Alternativen – wenn möglich und äquivalent - zum Einsatz kommen und somit Einsparungen realisiert und Wirtschaftlichkeitspotenziale ausgeschöpft werden. Nach Aufnahme dieses „Bayern-Ziels“ in die Arzneimittelvereinbarungen wurde die KVB von den pharmazeutischen Erstanbietern in Gesprächen mehrfach darauf hingewiesen, dass die bezüglich der direkten Arzneimittelkosten günstigeren biosimilaren Alternativen eine biologisch-therapeutische Unterlegenheit gegenüber den Originalprodukten aufweisen würden und somit im Versorgungsalltag im Endeffekt gar nicht preiswerter seien, weil vergleichsweise höher dosiert werden müsse.

2 Ziel

Ziel der im Projekt-Bereich PHARAO bei der KVB durchgeführten [PHARAO, ONLINE] pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudie ist deshalb, - nach einer entsprechenden Konfiguration und Validierung der KVB-Routinedaten - folgende Fragestellungen für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und renaler Anämie zu beantworten:

- Zeigen biotechnologisch hergestellte Erythropoese-stimulierende Arzneimittel zur Therapie der renalen Anämie beim Ordnungsverhalten im ambulanten Versorgungsalltag Hinweise für eine Unterlegenheit gegenüber den Originalpräparaten (*Äquivalenzvergleich*)?
- Welche Arzneimittelkosten werden in Bayern durch ESAs verursacht und welche ökonomischen Einsparpotentiale ergeben sich im Indikationsgebiet der renalen Anämie bei Einsatz biosimilarer ESAs bzw. Substitution originärer durch biosimilare ESAs (, „*comparative cost efficiency*“, *Budget Impact Analyse*)?

Die in der Realversorgung erhobenen Fakten sollen zugleich eine entsprechende Basis für die Pharmakotherapieberatung schaffen, da die Kassenärztlichen Vereinigungen nach § 73 Abs. 8 SGB V (SGB V, [ONLINE]) die Pflicht haben, ihre Vertragsärzte über kostengünstige Therapiealternativen zu beraten (s. Kap. 1.3).

Die Hauptfragestellungen werden ferner unter folgenden Detailaspekten analysiert:

- Wie viele Patienten werden initial auf Original-ESAs eingestellt?
- Wie viele Patienten werden initial auf biosimilare ESAs eingestellt?
- Wie viele Patienten werden von originalen auf biosimilare ESAs oder vice versa umgestellt?
- Wie hoch waren die durchschnittlichen DDD-Verbräuche und die Arzneimittelkosten für die Erythropoetine in den o.g. Fällen?
- Wie hoch war speziell der DDD-Verbrauch vor bzw. nach Therapieumstellung?
- Wie entwickeln sich die Verbrauchsprofile über die Zeit?
- Welche Erythropoetin-bedingten Behandlungskosten fallen zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. nach Anpassung der Festbeträge an?

Alle Analysen erfolgen zusätzlich unter dem Gesichtspunkt, ob es innerhalb der Indikation der renalen Anämie einen Unterschied zwischen

- der ESA-Therapie bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz (= *KOHORTE PRÄDIALYSE*) und

- der ESA-Therapie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (= KOHORTE *DIALYSE*) gibt.

Die Arzneimittelverbräuche und -kosten (primär nach der Art des Erythropoetins der initialen Therapie) in diesen beiden Anwendungsbereichen werden gegenübergestellt und verglichen.

Alle Fragestellungen, Filterkriterien und Definitionen wurden vor Analyse in einem Studienkonzept festgelegt.

3 Material und Methode

3.1 Datenbasis „Routinedaten“

GKV-Routinedaten – auch Sekundärdaten bezeichnet – sind Daten aus der täglichen Versorgungspraxis. Sie werden primär zur Abrechnung erhoben, haben aber vermehrt in den letzten Jahren einen sekundären Verwendungszweck erhalten. Ihre Anwendungsfelder sind neben der Gesundheitsberichterstattung auch die Gesundheitsökonomie und die Pharmakoepidemiologie; definitionsgemäß die Anwendung von epidemiologischen Erkenntnissen, Methoden und Schlussfolgerungen auf die Erforschung von Arzneimittelleffekten und des Arzneimittelgebrauchs in Populationen nach Markteinführung (GARBE & SUISSA., 2005). Sekundärdaten erlauben im Rahmen der Outcomeforschung die Prüfung, ob der in klinischen Studien beschriebene Nutzen („*efficacy*“) auch in der Versorgungsrealität gilt („*effectiveness*“) (GOTHE, 2008; HASFORD ET AL., 2004).

Die in der KVB vorliegenden Sekundärdaten wurden einerseits im Rahmen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zur Abrechnung von Leistungen für GKV-Versicherte (SIS) erhoben (§ 295 SGB V, [ONLINE]). Andererseits verfügt die KVB aufgrund § 300 Abs. 2 SGB V [SGB V, ONLINE] über Daten aller Rezepte (Arzneiverordnungsdaten, AVD), die von bayerischen Vertragsärzten für gesetzlich Krankenversicherte ausgestellt und vom Patienten in der Apotheke eingelöst wurden (s. Abb. 1). Durch die technische Möglichkeit des Matchings dieser beiden Datenbasen steht der KVB ein „Massen“-Datenpool zur Verfügung, der das ambulante Versorgungsgeschehen für gesetzlich Krankenversicherte (= 10,4 Mio. Versicherte, ca. 85% der bayerischen Bevölkerung) in Bayern repräsentativ abbildet (KM6-STATISTIK, [ONLINE]). Die Nutzung dieser Daten für Anwendungsbereiche, wie z.B. die Pharmakovigilanz oder Bioäquivalenz, ist noch in der Entwicklungsphase und deren Belastbarkeit ist noch nicht definitiv belegt (ANDERSON & GARBE, 2008; GOTHE, 2008; HOFFMAN W ET AL., 2008).

Besonderes Augenmerk ist deshalb auf die Validierung und Plausibilitätsprüfung aller Informationen in den Datenbanken zu legen.

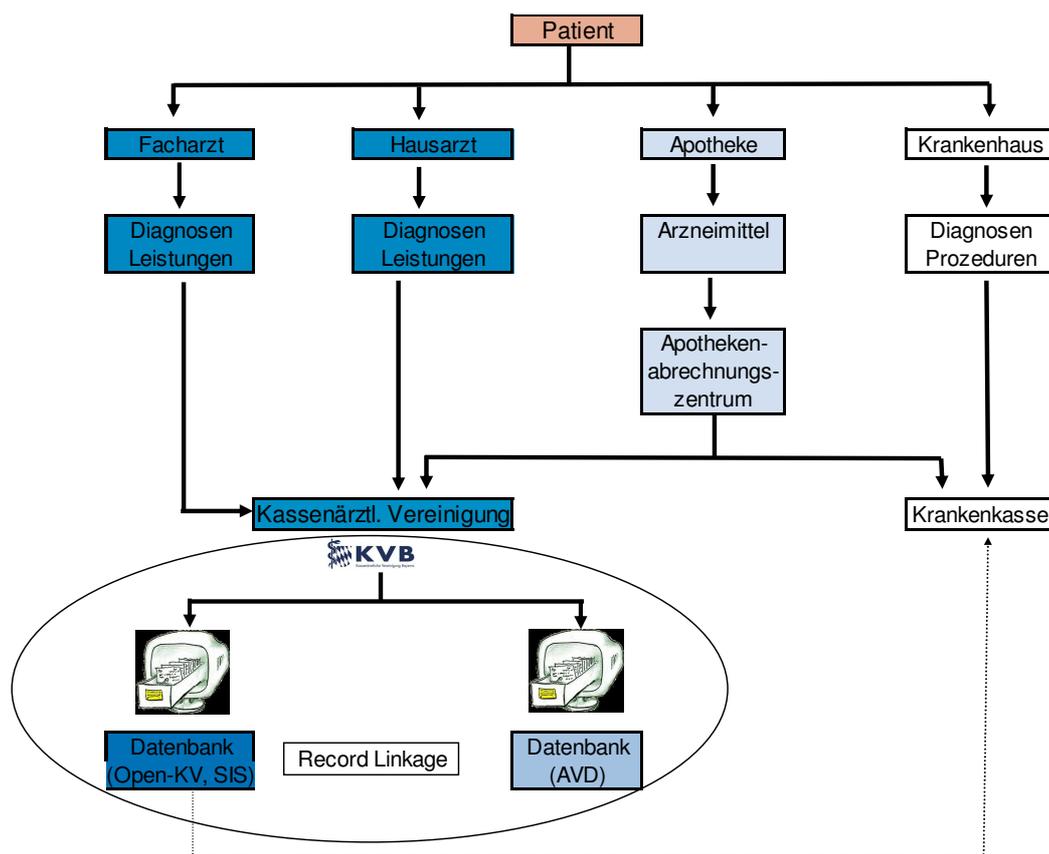


Abbildung 1: Schematisierte "Datenflüsse" zu Zwecken der Abrechnung von Leistungs-, Diagnose- und Rezeptdaten (adaptiert VON ANDERSOHN & GARBE, 2008)

3.1.1 Patientenentität

Innerhalb administrativer Datenbasen, die primär als Prozessdaten der Leistungsabrechnung dienen (s. Abb1.), ist eine longitudinale Betrachtung aller Patienten nur möglich, wenn ein eindeutig erzeugter Hashwert (MENEZES ET AL., 1996) als Patienten-Pseudonym bzw. Patienten-Identifikationsnummer eine Zusammenführung der Datensätze und damit eine Verfolgung der Patienten über einen längeren Zeitraum ermöglicht. Das Verfahren zur Bildung einer Patientenentität basiert auf der Kombination der pseudonymisierten Versichertennummer, der Kassen-IK und dem Geburtsjahr in AVD bzw. der pseudonymisierten Versichertennummer, der VKNR und dem Geburtsjahr im SIS.

Da für ein Versicherten-Pseudonym in einem Quartal bzw. jahresübergreifend aufgrund von Kassenfusionen ein bzw. mehrere Kassen-IKs auftreten können - auch als „Lost to follow up“ bezeichnet -, entstehen bei alleiniger Verwendung der Kassen-IKs in AVD doppelte/mehrfache Patienten. Nur durch den Austausch der Kassen-IK mit dem „stabileren“ Kassenmerkmal VKNR über eine Mapping-Tabelle wird der

Patientenüberschuss reduziert und der Patient bei Kassenfusionen eindeutig. Eine Zusammenführung der patientenbezogenen Datensätze von AVD und SIS erfolgt somit über die Kombination aus

Pseudonym der Versichertennummer + VKNR + Geburtsjahr = ein Patient. Durch diese Patientenbildung kann/wird jedoch nur eine „Second Best Lösung“ gefunden. Die „Best Lösung“ würde das Vorhandensein der Versichertenstammdaten voraussetzen. Die derzeit im „Rollout“ befindliche E-Card schafft hierfür die Voraussetzungen, auch wenn bis zur vollständigen Umstellung „Datenbrüche“ unvermeidbar sein werden (MANGIAPANE ET AL., 2011; MARCH ET AL., 2012). Zur Bildung der Studienpopulation erfolgt ein Datenlinkage zwischen den beiden Datenbasen AVD und SIS (s. Abb. 1), wobei sich die verschiedenen zusammengeführten Datenquellen ergänzen und teilweise Nachteile aus den Rezeptdatensätzen durch Vorteile aus den Abrechnungsdaten kompensiert werden können, z.B. was die Felder Geschlecht oder Geburtsdatum/-jahr betrifft.

3.1.2 Validierungsstrategien (s. Abb. 12a-14b)

Im Rahmen der Validierung der Daten ist zunächst zu prüfen, ob und wie die Studienpatienten anhand der nach ICD-10 kodierten Diagnosen und evtl. anderer dokumentierter Informationen aus dem EBM sicher definiert bzw. abgegrenzt werden können. Die Beobachtung der „Fälle“ erfolgt dabei wie in einer Kohorte prospektiv, wodurch alle Daten immer im Kontext von Leistungserbringung und -abrechnung interpretiert werden (ANDERSOHN ET AL., 2008; HOFFMANN F. ET AL., 2008; SCHUBERT ET AL., 2008).

Verfahren der internen Konsistenz- bzw. Plausibilitätsprüfung der kodierten Diagnosen und der abgerechneten Leistungen zur Beurteilung der Güte der verwendeten Daten haben dabei ebenso Bedeutung wie auch die valide Dokumentation der Outcome-Variable, ein eingelöstes Rezept über Erythropoese-stimulierende Substanzen (HOFFMANN F ET AL., 2008; SCHREYÖGG ET AL., 2012; SCHUBERT ET AL., 2008).

Kriterium „Diagnosesicherheit“

Zur Abgrenzung sicherer von unsicheren Diagnosen im ICD-10-GM ist in Deutschland seit Januar 2004 der Schlüssel-Buchstabe „G“ (= gesichert) zur Diagnose verpflichtend (HOFFMANN F. ET AL., 2008). Neben der zusätzlichen Möglichkeit der Kodierung von ambulanten Diagnosen mit „A“ (Ausschluss von), „V“ (Verdacht auf) und „Z“ (Zustand nach, symptomloser Zustand) stellt eine Diagnose in Verbindung mit der Kontext-information „G“ grundsätzlich einen Informationszugewinn dar, auch wenn sie nur mit

Angabe des Quartals, in dem die Diagnose abgerechnet wurde und nicht mit Datum des Arztbesuches oder arztbezogen in den Leistungsdaten vorliegt.

Kriterium „Diagnose in mehreren Quartalen“

Bei chronischen Erkrankungen muss man von einer regelmäßigen Wiederholung der Diagnose in verschiedenen Quartalen ausgehen. SCHNEEWEIß ET AL. (2008) untersuchten bereits vor Einführung des Morbi-RSA in Deutschland die Validität 3-stelliger ICD-10-Codes und fanden für häufige chronische Erkrankungen eine hohe Validität, die durchaus mit der in internationalen Studien vergleichbar bzw. z.T. sogar höher ist. Aufgrund von Änderungen der Nomenklatur und der Einführung des Morbi-RSA ist bei einem ausschließlichen Rückgriff lediglich auf die Abrechnungsdiagnosen bei manchen Krankheitsbildern keine definitiv sichere Abgrenzung von unterschiedlichen Krankheitsstadien und -schweregraden v.a. bei einem längeren Beobachtungs- und Auswertungszeitraum möglich (detailliertes Vorgehen s. Kapitel 3.2).

Kriterium „EBM-Leistungsziffern“

Eine zusätzliche Validierung der Diagnosen als auch die eindeutige Zuordnung der Patienten zu entsprechenden Kohorten erfolgen über Leistungsziffern im EBM. Dabei sind GOP-Angaben wegen der Honorarabrechnung mit Leistungsdatum, also tages- und arztgenau dokumentiert und stellen deshalb ein „strenges“ Kriterium zur Abgrenzung der Kohorten dar.

Kriterium „Medikation“

Mittels des Record-Linkage-Verfahrens (Verknüpfung der beiden Datenbasen AVD und SIS) wird für jedes Versichertenpseudonym eine nochmalige Bestätigung obiger Kriterien über die verordnete Medikation erreicht. Dabei werden u.a. auch allen Pharmazentralnummern jedes patientenbezogenen Rezeptdatensatzes die Arzneimittel aus dem ATC-System zugeordnet.

3.2 Differenzierung der Kohorten und Studienpopulation

Erst seit Anfang 2010 ist es aufgrund einer Änderung der Nomenklatur im ICD-10-GM beim Krankheitsbild „chronische Nierenkrankheit“ (N18) möglich, Patienten mit präterminalem Nierenversagen (Stadium *PRÄDIALYSE*) von Patienten mit terminalem Nierenversagen (Stadium *DIALYSE*) anhand des ersten Suffix nach dem Punkt

eindeutig zu unterscheiden (N18.0 bis 2009 entspricht N18.5 ab 2010, s. Tab. 10a+10b). Zusätzlich nehmen Z-Diagnosen (Z49, Z99.2) erst seit der Einführung des Morbi-RSA eine wichtige Stellung ein, denn nur über diese wird der Dialysestatus festgeschrieben und der Patient in die DxG-Gruppe 536 (Dialysestatus) und nicht in DxG 541 (chron. Niereninsuffizienz) eingeordnet (BUNDESVERSICHERUNGSAMT ANLAGE Ä2-ICD, 2008).

Folglich müssen dringend zur Validierung der Diagnosen, der Konsistenz der Studienpopulation sowie der expliziten Unterscheidung der beiden *KOHORTEN DIALYSE* und *PRÄDIALYSE* EBM-Leistungsziffern in SIS analysiert werden. Im Kontext des 3-stelligen ICD-Codes „N18“ mit Kürzel „G“ in Verbindung mit „Z49“ bzw. „Z99.2“ ist die Abrechnung folgender erkrankungsspezifischer Leistungen bzw. EBM-Kapitel für Patienten mit terminalem Nierenversagen (Stadium 5) vorgesehen: Kap. 13.3.6 bzw. Kap. 40.14 (s. Tab. 11).

Hinsichtlich der Diagnosen und abgerechneter Leistungen sind für die Kohorten folgende Kriterien je Quartal (drei Monate) und für den Auswertungs- und Beobachtungszeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2010 – insgesamt zwölf zusammenhängende Quartale - definiert (Kriterium „Diagnose in mehreren Quartalen“ + Kriterium „EBM-Leistungsziffern“):

- *KOHORTE DIALYSE* (s. Tab. 10a+10b+11, s. Abb. 12a+12b):
 - ICD N18 und ICD Z49/Z99.2, mit GOP 13.3.6/40.14 oder
 - ICD N18 ohne ICD Z49//Z99, mit GOP 40

- *KOHORTE PRÄDIALYSE* (s. Tab. 10a+10b+11, s. Abb 12a+12b):
 - ICD N18, ohne ICD Z49/Z99.2, ohne GOP 40, mit GOP 13.3.6 oder
 - ICD N18 ohne Z49/Z99.2, ohne GOP 13.3.36, ohne GOP 40

3.2.1 Arzneimittelverbrauch

Zur Analyse der Pharmakotherapie wird anschließend auf die entsprechende AVD-Datenbank zugegriffen. Diese Datenbasis enthält je Datensatz neben Pharmazentralnummer und Medikament auch die Anzahl der Verordnungen, die Arzneimittelverbrauchsdaten (gemessen als definierte Tagesdosen (DDD) je Packung nach Wido (WIDO, [ONLINE])) und die Bruttokosten der einzelnen Arzneimittel.

Für den Vergleich des ESA-Verbrauchs werden nur kontinuierliche, therapiepersistente Patienten eingeschlossen, für die Diagnosekodierungen, EBM-Leistungsziffern und

ESA-Rezepte und damit Verbrauchsdaten über einen lückenlosen Zeitraum von mindestens sechs Quartalen des Beobachtungszeitraums 2008 bis 2010 abgerechnet sind (*STABILE 6Q-KOHORTE* s. Abb. 2, 13a, 13b, 14a, 14b). Dieses Zeitfenster ist gewählt, um - dem Ansatz einer klinischen Bioäquivalenzstudie gleichend - einen verlässlichen ESA-Verbrauch pro Patient quantifizieren und vergleichen zu können. Auf diese Weise wird der Einfluss störender Faktoren minimiert, der sich z.B. aufgrund von unterschiedlichen Praktiken bzgl. der Ausstellung und Abgabe der Rezepte innerhalb zusammenhängender Quartale ergeben könnte. Für jeden Patienten wird ein einheitliches 6-Quartals-Zeitfenster innerhalb des Beobachtungszeitraums durch Festlegung eines Therapiestartquartals (= Indexquartal) erreicht (s. Abb. 2). Zur Validierung der Ergebnisse der *STABILEN 6Q-KOHORTE* dient eine Subgruppe von chronisch niereninsuffizienten, anämischen Patienten, die kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum von zwölf Quartalen mit ESAs therapiert werden (*LANGLÄUFER, STABILE 12Q-KOHORTE*, s. Abb. 2, Abb. 13a+13b). Für den Äquivalenzvergleich ausgeschlossen sind Patienten mit Drug Holidays bzw. fehlenden/lückenhaften Datensätzen im Quartal und über die Zeit (s. Abb. 3), was bei Routinedaten viele Gründe haben kann (s. Tab. 12). Patienten sowohl mit diskontinuierlichen Diagnosemustern – was jedoch bei einer chronischen Erkrankung eigentlich nicht vorkommen sollte (Kodiernachlässigkeit?) - als auch unregelmäßiger ESA-Therapie sind allerdings in der Versorgungs- und ökonomischen Analyse eingeschlossen (= „Bereinigung“ der Daten“, s. Abb. 12a+12b).

Als Maß für die Therapiepersistenz bzw. die Refill-Compliance eines Patienten wird somit die quartalsmäßige Medication Possession Rate- gemessen in DDD (= Regelmäßigkeit der Verordnungen) - plus die quartalsmäßige gesicherte Diagnosekodierung plus die quartalsmäßige GOP-Dokumentation bei Abwesenheit von Lücken nur eines Parameters je Quartal und über die Zeit definiert (SIKKA ET AL., 2005).

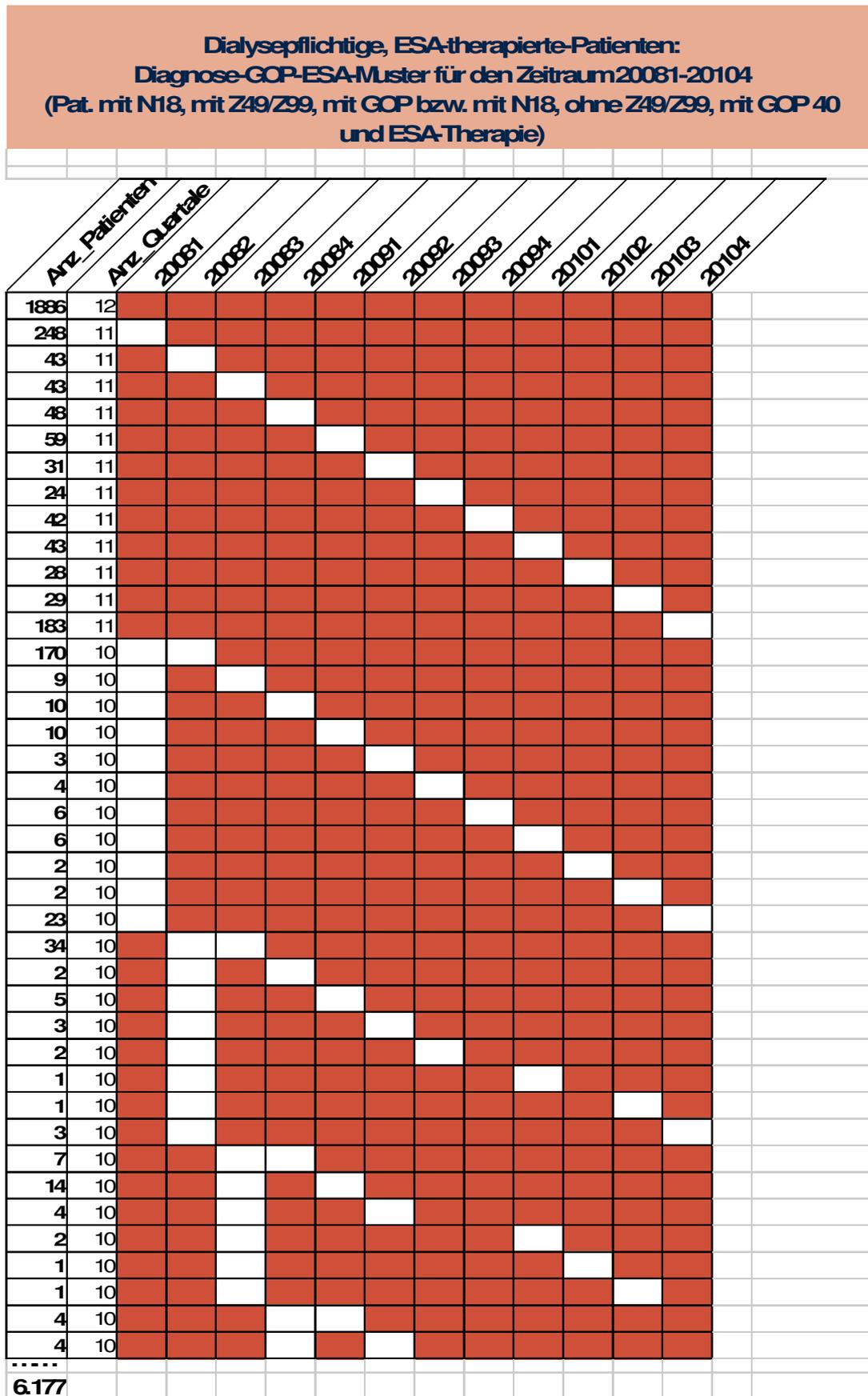


Abbildung 2: Beispiele für Diagnose-Therapiemuster der *STABILEN KOHORTE DIALYSE (>=6 fortlaufende Quartale)* bzw. der *LANGLÄUFER* (s. erste Zeile)
 Legende: ■ Patienten m. ESA-Therapie + abgerechneter Diagnose + GOP

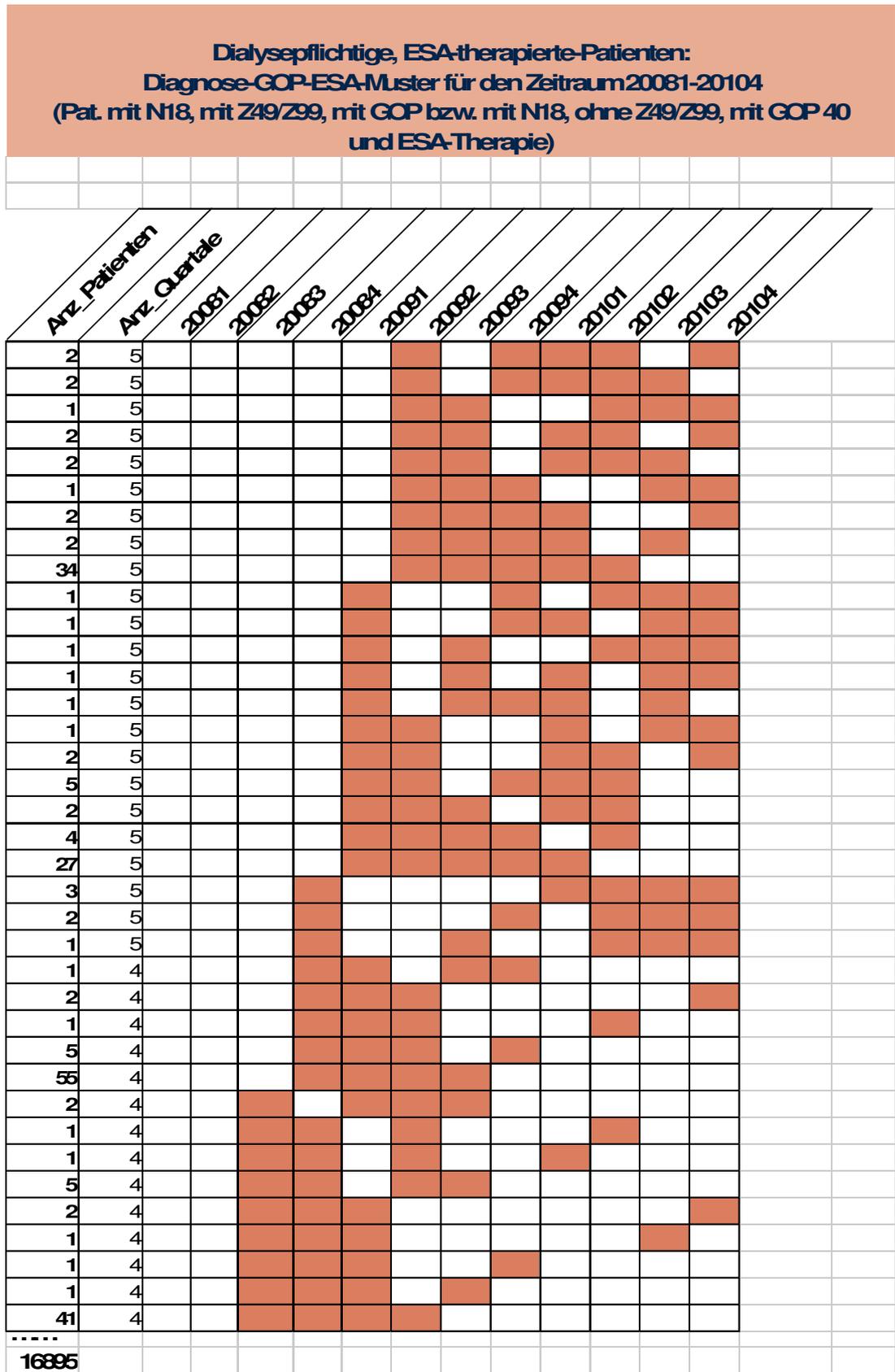


Abbildung 3: Beispiele für Diagnose-Therapiemuster der *KOHORTE DIALYSE (< 6 Q)*

Legende: Patienten m. ESA-Therapie + abgerechneter Diagnose + GOP

Nach der Systematik des ATC-Codes gehören ESAs zu den *Antianämika* (B03), im Speziellen zu den *Antianämika, andere* (B03XA) (DIMDI, [ONLINE]).

Folgende Erythropoetine der Erstanbieter werden unter der *Therapielinie (TL) Original* zusammengefasst (s. Tab. 1): kurzwirksames Epoetin alfa (B03XA01; Erypo®), Epoetin beta (B03XA01, Neorecormon®), Epoetin delta (B03XA01, Dynepo®, vom Markt genommen im Februar 2009), Epoetin theta (B03XA01, Eporatio®, Biopoin®) und das langwirksame Darbepoetin alfa (B03XA02, Aranesp®) sowie das Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta (B03XA03, Mircera®). Epoetin theta wird als originäres Erythropoetin eingestuft, da es ein vollständiges Zulassungsverfahren bei der EMA mit sechs Phase I, zwei Phase II- und vier Phase III-Studien durchlaufen hat.

Tabelle 1: Einteilung der *Antianämika, andere* nach ATC-Code (= B03XA), Wirkstoff und Markennamen (NACH DIMDI BZW. VFA, STAND 06/2011)

ATC-Code	Bedeutung	DDD-Info
B03XA01	Erythropoetin (3) Epoetin alfa: Erypo® (O), Abseamed® (B), Binocrit® (B), Epoetin alfa Hexal® (B), (4) Epoetin beta: Neorecormon® (O) (5) Epoetin delta: Dynepo® (O) (6) Epoetin theta: Biopoin® (O), Eporatio® (O) (7) Epoetin zeta: Retacrit® (B), Silapo® (B)	1 TSD E P
B03XA02	Darbepoetin alfa: Aranesp® (O)	4,5 mcg P
B03XA03	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta: Mircera® (O)	4 mcg P

Legende: (O) = *Original/Erstanbieterpräparat*, (B) = *Biosimilar*

Innerhalb der *TL Original* wird zusätzlich je nach 6. + 7. Stelle im ATC-Code zwischen den unterschiedlichen Originalen differenziert; als Bezeichnung ist *WL* für *Wirkstofflinie* gewählt (s. Abb. 4). Als Biosimilars werden folgende Epoetine eingestuft:

kurzwirksames Epoetin alfa (B03XA01, Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa HEXAL®) und Epoetin zeta (B03XA01, Retacrit®, Silapo®). Eine DDD für Epoetin alfa, beta, delta, theta und zeta ist 1.000 IU, für Darbepoetin alfa 4,5 µg und für M-PEG Epoetin beta 4 µg (DIMDI, [ONLINE]).

Für die Analyse des DDD-Verbrauchs von Patienten, die von Original- auf Biosimilar-ESA oder vice versa umgestellt werden (*WECHSLER*), sind folgende Annahmen zugrundegelegt (s. Abb. 15):

WECHSLER 1: Original-ESA-Therapie über drei zusammenhängende Quartale und Biosimilar-ESA-Therapie über drei weitere Quartale.

WECHSLER 2: Original-ESA-Therapie über drei zusammenhängende Quartale, ein Quartal Original- und Biosimilar-ESA-Therapie und drei weitere Quartale Biosimilar-ESAs.

Um ein der *IMS LRx*[®]-Datenbasis ähnliches Patientenkontinuum untersuchen zu können, wird zusätzlich eine *STABILE „MISCH“-KOHORTE* gebildet und deren DDD-Verbrauch analysiert (SCHÖFFSKI ET AL., 2011). Sie besteht aus Patienten mit unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz und umfasst sowohl Patienten im Präodialyse- als auch Patienten im Dialysestadium, die über einen zusammenhängenden Zeitraum von sechs Quartalen ESA-Originalprodukte erhalten (aus *KOHORTE PRÄDIALYSE, KOHORTE DIALYSE*).

3.2.2 Arzneimittelkosten

Alle Arzneimittelausgaben sind aus der Perspektive öffentlich-rechtlicher Kostenträger berechnet. Die durch Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V erzielten Einsparungen bleiben unberücksichtigt (SGB V, [online]). Da diese Rabatte direkt zwischen den Krankenkassen und den Herstellern ausgehandelt werden, liegen nur dort aktuelle Informationen zu den erzielten Einsparungen vor. Die Preise sind brutto in Euro (€) angegeben und wurden aus der Apothekenverwaltungssoftware ‚*Lauer-Taxe*‘ entnommen. Sie basieren auf den deutschen Einzelhandelsabgabepreisen der Apotheken; für den Analysezeitraum 2008 bis 2010 auf dem jeweiligen Preisstand zum 15. März, 15. Juni, 15. September und 15. Dezember des entsprechenden Jahres (KRAUTH ET AL., 2005; LAUER-TAXE, [ONLINE]). Als Bezeichnung ist im Folgenden *historisch* gewählt.

Aufgrund einer Anpassung der Festbeträge zum 01. November 2010 veränderten sich die Preise für die Indikationsgruppe der Erythropoese-stimulierenden Substanzen. Es wurden neue Erstattungshöchstpreise berechnet, die die gesetzlichen Krankenkassen für Epoetine bezahlen (s. Tab. 2). Deshalb wird eine zweite Analyse mit Apothekenabgabepreisen aus der ‚*Lauer-Taxe*‘ mit Preisstand 15. Juni 2011 durchgeführt, im Folgenden *adjustiert* genannt (LAUER-TAXE, [ONLINE]).

Tabelle 2: ESA-Therapiekosten

ATC	Wirkstoff	Handelsname	Dosierung	PZN	Packungspreis (€)			Jahrestherapiekosten (€)		
					Q4/ 2009	Q2/ 2011	Q3/ 2012	2008 – 2010 <i>historisch</i>	2011 (nach FB) <i>adjustiert</i>	Q3/ 2012
Originale										
B03XA02	Darbepoetin alfa	Aranesp®	30µg entspr. 6000 IU pro Woche	5379926	364,85	335,50	330,14	4.743,05	4.361,50	4.291,82
B03XA01	Epoetin theta	Biopoin®	3x2000 IU pro Woche	5370380	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin theta	Eporatio®	3x2000 IU pro Woche	3057650	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin alfa	Erypo®	3x2000 IU pro Woche	6301257	160,13	114,13	113,00	4.163,38	2.967,38	2.938,00
B03XA03	Methoxy polyethylen glycol-Epoetin beta	Mircera®	120µg 24.000 IU pro 4 Wochen	4963296	341,53	338,88	333,47	4.439,89	4.405,44	4.335,11
B03XA01	Epoetin beta	Neorecormon®	3x2000 IU pro Woche	8778070	151,28	114,13	113,00	3.933,28	2.967,38	2.938,00
Biosimilars										
B03XA01	Epoetin alfa	Abseamed	3x2000 IU pro Woche	4000652	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin alfa	Binocrit	3x2000 IU pro Woche	1972432	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin alfa	Epoetin alfa Hexal	3x2000 IU pro Woche	3436330	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin zeta	Retacrit	3x2000 IU pro Woche	6079988	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58
B03XA01	Epoetin zeta	Silapo	3x2000 IU pro Woche	2157214	119,04	102,73	101,83	3.095,04	2.670,98	2.647,58

Legende: ATC = Anatomisch-therapeutische Klassifikation; FB = Festbetrag; IU =International Unit(s); PZN = Pharmazentralnummer

Die ökonomische Analyse wird zusätzlich in zwei Kostenblöcke unterteilt: In die ersten Berechnungen gehen alle bayerischen Dialysepatienten (= KOHORTE *DIALYSE*) bzw. Prädialysepatienten (= KOHORTE *PRÄDIALYSE*) ein, unabhängig ob diese im Studienzeitraum kontinuierlich oder nur für einige Quartale unter ESA-Therapie sind. Da Epoetin delta während des Beobachtungszeitraums vom Markt genommen wurde (Marktrücknahme im Februar 2009), wurde es im fortfolgenden Zeitraum nicht mehr bepreist, so dass keine Analyse hierfür mehr möglich war und die bis dahin verabreichten DDDs für die weitere *adjustierte* Analyse ausgeschlossen werden müssen (LAUER-TAXE, [ONLINE]).

Um mögliche unterschiedliche Erythropoetin-bedingte Behandlungskosten zwischen *stabilen* und *diskontinuierlichen* Patienten (< 6Q) zu erkennen, werden für die Berechnungen im zweiten Kostenblock nur Patienten berücksichtigt, für die kontinuierlich über mindestens sechs Quartale ESAs verordnet sind (*STABILE 6Q-KOHORTE*). Patienten mit Epoetin delta finden Berücksichtigung, sofern sie auf ein anderes Original-Epoetin (ATC = B03XA01) umgestellt werden.

Die Ergebnisse zu den Kosten werden als *Kosten gesamt* und *DDD-Kosten je Therapie- (TL) und Wirkstofflinie (WL)* dargestellt.

4 Statistik

Das Data-Ware-House der KVB basiert auf dem Datenbankmanagementsystem *Oracle Database* (Oracle Corporation, Redwood Shores). Die Datenbankabfragen bzw. Datenabzüge erfolgten mit dem *Oracle PL/SQL-Developer*. Alle statistischen Analysen wurden mittels der Statistiksoftware *SPSS* (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) und mittels *Microsoft Excel* (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) durchgeführt.

Für den Arzneimittelverbrauch der *STABILEN KOHORTEN* werden zunächst die DDD-Summen pro Patient und Gesamtanalysezeitraum ermittelt, wovon 1/540 die Tageswerte für die *STABILE 6Q-KOHORTE* und 1/1080 die Tageswerte für die *LANGLÄUFER (STABILE 12Q-KOHORTE)* ergeben. Dargestellt werden rein deskriptiv sowohl der Median und die Interquartilsabstände (IQR = 25% und 75%) der verordneten DDDs je *Therapielinie (TL)* und je *Wirkstofflinie (WL)* als auch der Median und die IQRs der DDD je Tag. Diese statistischen Masszahlen sind statt eines 95%-Konfidenzintervalls gewählt, da die ermittelten DDD-Werte nicht normalverteilt sind. Die Kosten (Kosten je DDD) werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (s) angegeben.

Da es sich um eine populationsbasierte Beobachtungsstudie mit ca. 85% der bayerischen Bevölkerung handelt, unterbleibt bewusst die Prüfung auf statistische Signifikanz. Aufgrund der Größe der Studienpopulation wären bereits kleine, aber inhaltlich unerhebliche Differenzen signifikant.

Wie in klinischen Studien wird bzgl. der Schwankungsbreite der Ergebnisse Bioäquivalenz dann angenommen, wenn der 90%-Vertrauensbereich des Quotienten der für die zuvergleichenden DDD-Kenngrößen durchschnittlichen Werte für originäres und biosimilares Epoetin innerhalb der festdefinierten Grenzen von 80-125% liegt (SÖRGEL ET AL., 2009 (2)).

5 Ergebnisse

5.1 DDD-Verbrauch

5.1.1 KOHORTE DIALYSE

Innerhalb des Auswertungszeitraum 2008-2010 werden für den Vergleich des Verbrauchs von Erythropoese-stimulierenden Substanzen aus einem Kollektiv von 16.895 ESA-therapierten Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 5) und renaler Anämie 6.177 Patienten in die Kohorte *DIALYSE* eingeschlossen, da diese Patienten kontinuierlich über einen Zeitraum von mindestens sechs zusammenhängenden Quartalen (6Q, $\geq 1\frac{1}{2}$ Jahre) unter ESA-Therapie sind (= *STABILE KOHORTE*, s. Abb. 4). 64,4% (n = 3.975) der Dialysepatienten wird über einen 6Q-Beobachtungszeitraum ein kurz- und/oder ein langwirksames ESA-Original verordnet (*TL Original*). 21,1% (n = 1.301) der Patienten unter Dialyse erhalten ein biosimilares ESA (*TL Biosimilar*) und 14,6% (n = 901) der Patienten stehen unter einer Therapie von Original- und Biosimilar-ESA (*TL Mix*) (s. Abb. 4, Tab. 3, Tab. 4). Patienten der *TL Biosimilar* sind im Mittel etwas älter (+ 2 Jahre) als Patienten der *TL Original* und haben insgesamt betrachtet eine Komorbidität mehr (27 vs. 26 Komorbiditäten), wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Stoffwechselstörungen, Ischämische Herzkrankheiten (s. Tab. 3). Knapp 75% aller EPO-therapierten Dialysepatienten leiden zusätzlich an Anämien (ICD-10-GM: D63-D64).

DDD-Verbrauch in der *TL Original* mit unterschiedlichen Original-ESAs (*WL*) (*STABILE 6Q-KOHORTE*)

Für Patienten mit einem kurzwirksamen Original-Epoetin, einem langwirksamen Darbepoetin alfa oder einem M-PEG Epoetin beta errechnet sich entsprechend ein medianer DDD-Verbrauch von 414 (IQR 288-594), 436 (IQR 302-640) und 486 (331-672) für sechs fortlaufende Quartale Beobachtungszeitraum. Dies entspricht 0,77 (IQR 0,53-1,1), 0,81 (IQR 0,56–1,2) und 0,90 (IQR 0,61-1,25) DDD pro Tag (s. Tab. 5). Streuungen bei Betrachtung einzelner Quartale sind vernachlässigbar (s. Abb. 5).

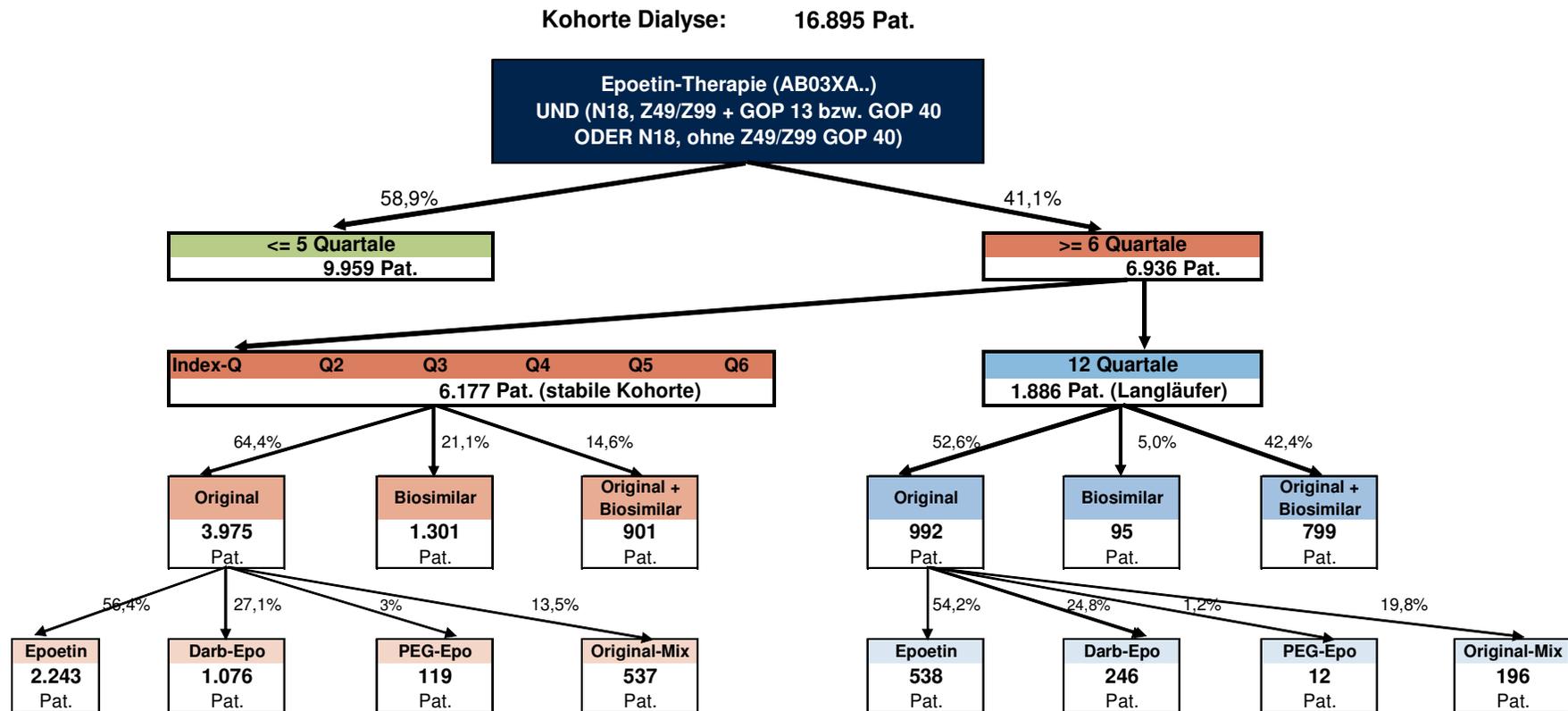


Abbildung 4: Patienten-Flussdiagramm der *KOHORTE DIALYSE* (n = 16.895), Anzahl Patienten je *Therapie-* (TL) bzw. je *Wirkstofflinie* (WL)

TL = *Original* = Original-ESA-Produkte, *Biosimilar* = Biosimilar-ESA-Produkte, *Original+Biosimilar*.

WL = *Epoetin*, *Darb-Epo* = Darbepoetin alfa, *PEG-Epo* = Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta, *Original-Mix* = Therapie mit unterschiedlichen Original-ESAS

Tabelle 3: Patientencharakteristika

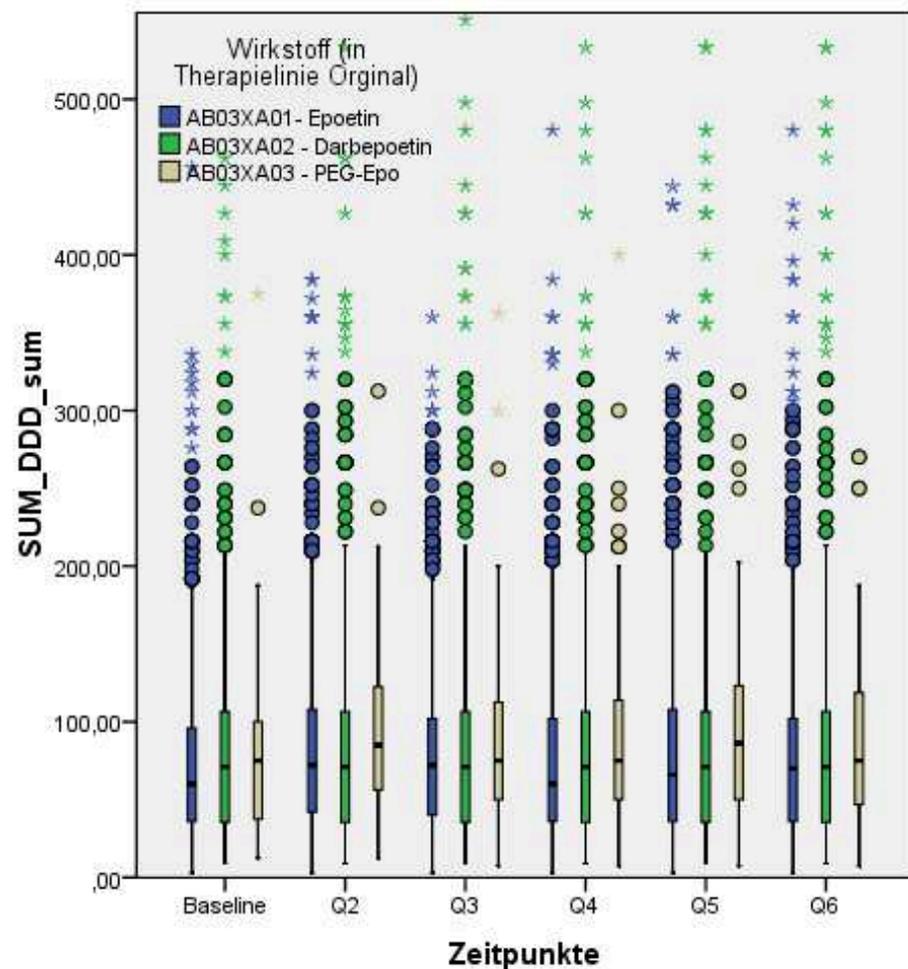
	Gesamtzahl Pat. m. CKD Stadium 5	<i>TL Original</i>		<i>TL Biosimilar</i>	<i>TL</i>
		Gesamt	<i>TL Epoetin</i>	(<i>Epoetin</i>)	<i>Original + Biosimilar</i>
Anzahl Patienten	16.895	3.975	2.243	1.301	901
Geschlecht/männlich (%)	55,9	52,5	53,2	54,9	53,7
Durchschnittsalter* (Mittelwert, Jahre)	67 ± 15	66 ± 15	67 ± 15	68 ± 14	68 ± 13
Dialysestartzeitpunkt (Median/Quartale)	Q2/2007	Q1/2007	Q4/2006	Q1/2007	Q2/2007
Komorbiditäten					
Stoffwechselstörungen (%)	72,8	73,9	74,2	73,8	76,7
Sonstige Anämien (%)	67,4	69,5	69,5	74,3	74,8
Ischämische Herzkrankheiten (%)	45,5	44,1	46,9	47,0	48,6
Diabetes (%)	52,6	50,2	51,4	53,3	55,4
Hypertonie (%)	92,7	95,1	95,0	96,2	95,4
Durchschnittliche Zahl Komorbiditäten	25	26	26	27	28

Legende: *Berechnung des Alters = Differenz zwischen Geburtsjahr und dem Auswertungsjahr 2009

Tabelle 4: STABILE 6Q-KOHORTE DIALYSE : DDD-Statistik in der TL Original und TL Biosimilar (Auswertungszeitraum: 2008-2010)

	TL Original ODER TL Biosimilar (5.276 Pat.); DDD (%)		TL Original ohne Mix ODER TL Biosimilar (4.739 Pat.); DDD (%)	
	Original	Biosimilar	Original	Biosimilar
Kurzwirksames Epoetin	1.182.408	644.987	1.039.356	644.987
Epoetin alfa	528.631 (44,7%)	620.045 (96,1%)	478.855 (46,1%)	620.045 (96,1%)
Epoetin beta	620.591 (52,5%)	--	535.535 (51,5%)	--
Epoetin delta	33.096 (2,8%)	--	24.936 (2,4%)	--
Epoetin theta	90 (0,0%)	--	30 (0,0%)	--
Epoetin zeta	--	24.942 (3,9%)		24.942 (3,9%)
Langwirksames Epoetin	800.022	--	624.340	--
Darbepoetin alfa	648.057 (81,0%)	--	560.683 (89,8%)	--
M-PEG Epoetin beta	151.965 (29,0%)	--	63.657 (10,2%)	--
Gesamt (kurz- und langwirksam)	1.982.430	--		--

Legende: DDD, Defined Daily Dose; *Originale:* Epoetin alfa (Erypo[®]), Epoetin beta (Neorecormon[®]), Epoetin delta (Dynepo[®]), Epoetin theta (Eporatio[®], Biopoin[®]), Darbepoetin alfa (Aranesp[®]) and Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta (Mircera[®]). *Biosimilars:* Eoetin alfa (Abseamed[®], Binocrit[®], Epoetin alfa HEXAL[®]) und Epoetin zeta (Retacrit[®], Silapo[®]). Die DDD für Epoetin alfa, beta, delta, theta and zeta beträgt 1.000 IU, die DDD für Darbepoetin alfa 4,5 µg und für M-PEG Epoetin beta 4 µg.



		SUM_DDD_sum		
		Perzentil 25	Median	Perzentil 75
Baseline	Epoetin	36,00	60,00	96,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	37,50	74,99	100,00
Q2	Epoetin	42,00	72,00	108,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	56,25	85,01	124,99
Q3	Epoetin	40,00	72,00	102,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	50,00	75,00	112,48
Q4	Epoetin	36,00	60,00	102,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	50,00	75,00	115,01
Q5	Epoetin	36,00	66,00	108,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	50,00	86,25	124,99
Q6	Epoetin	36,00	70,00	102,00
	Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
	PEG-Epo	43,75	75,00	118,76

Abbildung 5: STABILE 6Q-KOHORTE DIALYSE: DDD-Verbrauch in der TL Original (WL Epoetin, Darbepoetin, PEG-Epo) zu den einzelnen 6 Zeitpunkten (untere Linie der Box: 25%-Perzentil, mittlere Linie in der Box: 50%-Perzentil, obere Linie der Box = 75%-Perzentil, Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte)

Epoetin- DDD-Verbrauch in der TL Original vs. TL Biosimilar (STABILE 6Q-KOHORTE)

Für sechs zusammenhängende Quartale errechnet sich für kurzwirksames Original-Epoetin ein medianer Epoetin-Verbrauch von 414 DDDs (IQR 288-594), für biosimilares kurzwirksames Epoetin von 444 DDDs (IQR 294-648), was 0,77 (IQR 0,53-1,1) bzw. 0,82 (IQR 0,54-1,2) DDD pro Tag (PDD) entspricht (s. Tab. 5). Streuungen bei Betrachtung einzelner Quartale sind wiederum vernachlässigbar (s. Abb. 6).

LANGLÄUFER: DDD-Verbrauch in der TL Original und TL Biosimilar (STABILE 12Q-KOHORTE)

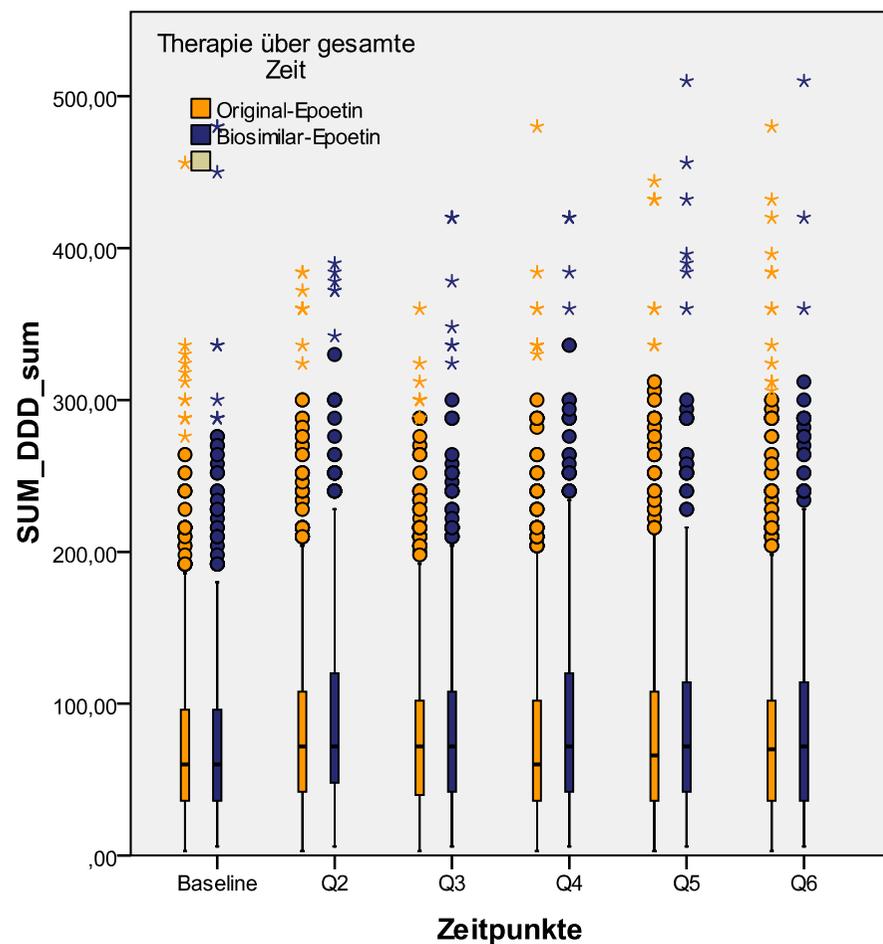
Von 16.895 Dialysepatienten der Studienpopulation werden 1.886 Patienten Erythropoetine über einen zusammenhängenden Zeitraum von 3 Jahren – 12 Quartalen – verordnet (s. Abb. 2, 4). 52,6% (n = 992 Pat.) erhalten über den gesamten Zeitraum Original-Medikamente, 5% (n = 95 Pat.) erhalten Biosimilars und 42,4% (n = 799 Pat.) sowohl Original- als auch Biosimilar-ESAs. Für Patienten mit einem kurzwirksamen Original-Epoetin oder einem langwirksamen Darbepoetin alfa errechnet sich entsprechend ein medianer DDD-Verbrauch von 864 (IQR 618-1158) bzw. 924 (IQR 612-1387) für zwölf fortlaufende Quartale des Beobachtungszeitraums 2008 - 2010 (s. Abb. 7). Dies entspricht 0,80 (IQR 0,57-1,1) und 0,86 (IQR 0,57–1,3) DDD pro Tag (s. Tab. 5). Kein Verbrauchswert wird für Patienten mit M-PEG Epoetin beta berechnet, da diese Subgruppe mit nur 12 Patienten zu klein ist.

Patienten mit kurzwirksamen Original-Epoetinen werden wiederum mit Patienten mit kurzwirksamen Biosimilar-Epoetinen hinsichtlich der Verbrauchsprofile verglichen. Der mediane DDD-Verbrauch für Originale beläuft sich auf 864 (IQR 618-1158), der für Biosimilars auf 876 DDDs (IQR 654-1248) für den gesamten Auswertungszeitraum von zwölf Quartalen (s. Abb. 8). Dies entspricht 0,80 (IQR 0,57-1,1) bzw. 0,81 (IQR 0,61-1,2) DDD pro Tag (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Erythropoetin-PDD-Verbrauch je Patient (Median + IQR) in den Kohorten *Prädialyse, Dialyse, Langläufer*

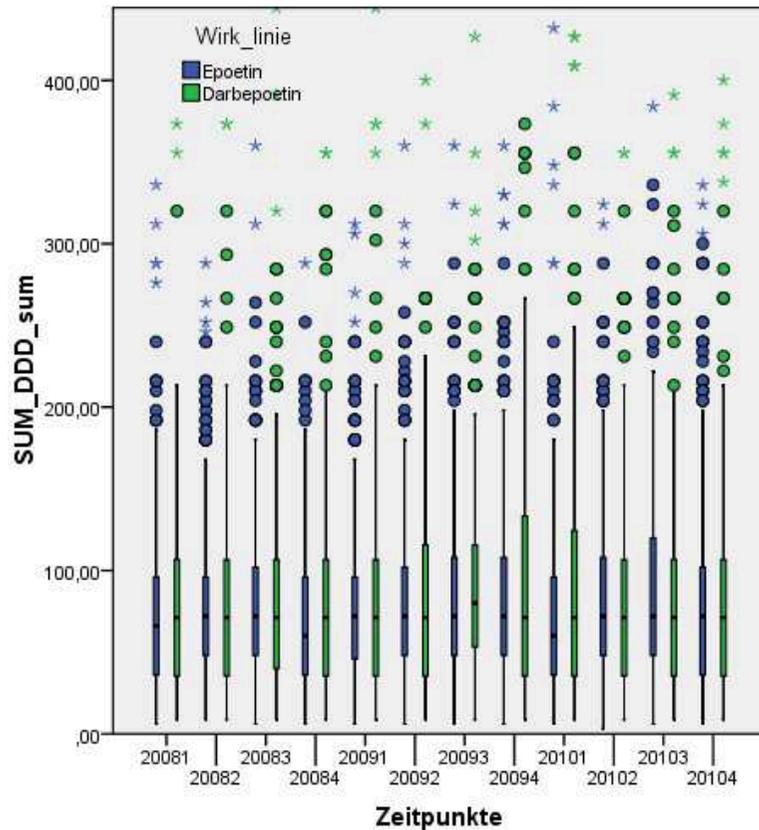
	Prädialyse (DDD/Tag) stabile 6Q-Kohorte (n = 1007)	Dialyse (DDD/Tag) stabile 6Q-Kohorte (n = 6.177)	Dialyse (DDD/Tag) Langläufer (n = 1.886)
TL Original			
Epoetin	0,33 (0,23-0,55)	0,77 (0,53-1,1)	0,80 (0,57-1,1)
Darbepoetin	0,49 (0,33-0,73)	0,81 (0,56-1,2)	0,86 (0,57-1,3)
MPG-EPO	0,54 (0,39-0,72)	0,90 (0,61-1,25)	***
TL Biosimilar	**	0,82 (0,54-1,2)	0,81 (0,61-1,2)

Legende: DDD/Tag = PDD, Predefined Daily Dose ** Subgruppe zu klein (s. Kap. 5.1.2) *** Subgruppe zu klein, MPG-EPO = Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta



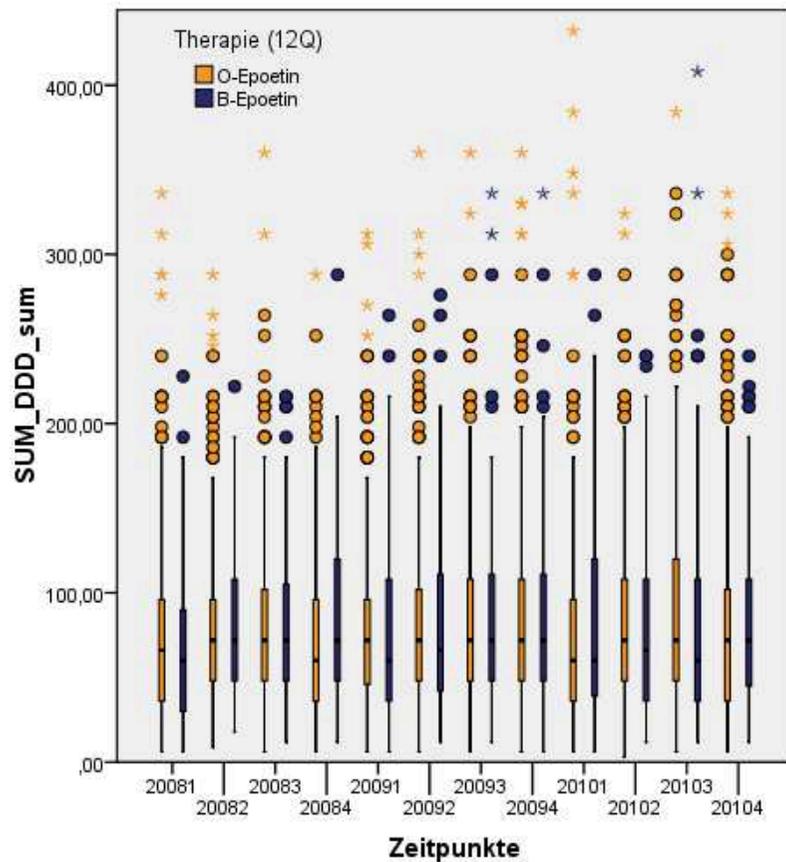
		SUM DDD sum		
		Perzentil 25	Median	Perzentil 75
Baseline	O-Epoetin	36,00	60,00	96,00
	B-Epoetin	36,00	60,00	96,00
Q2	O-Epoetin	42,00	72,00	108,00
	B-Epoetin	48,00	72,00	120,00
Q3	O-Epoetin	40,00	72,00	102,00
	B-Epoetin	42,00	72,00	108,00
Q4	O-Epoetin	36,00	60,00	102,00
	B-Epoetin	42,00	72,00	120,00
Q5	O-Epoetin	36,00	66,00	108,00
	B-Epoetin	42,00	72,00	114,00
Q6	O-Epoetin	36,00	70,00	102,00
	B-Epoetin	36,00	72,00	114,00

Abbildung 6: STABILE 6Q-KOHORTE DIALYSE: DDD-Verbrauch in der TL Original- vs. TL Biosimilar-Epoetin zu den einzelnen 6 Zeitpunkten (untere Linie der Box: 25%-Perzentil, mittlere Linie in der Box: 50%-Perzentil, obere Linie der Box = 75%-Perzentil, Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte)



		SUM_DDD sum			
		Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Zeitpunkte	20081	Epoetin	36,00	66,00	96,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20082		Epoetin	48,00	72,00	96,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20083		Epoetin	48,00	72,00	102,00
		Darbepoetin	40,00	71,11	106,67
20084		Epoetin	36,00	60,00	96,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20091		Epoetin	46,00	72,00	96,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20092		Epoetin	48,00	72,00	102,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	115,56
20093		Epoetin	48,00	72,00	108,00
		Darbepoetin	53,33	80,00	115,56
20094		Epoetin	48,00	72,00	108,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	133,33
20101		Epoetin	36,00	60,00	96,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	124,45
20102		Epoetin	48,00	72,00	108,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20103		Epoetin	48,00	72,00	120,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67
20104		Epoetin	36,00	72,00	102,00
		Darbepoetin	35,56	71,11	106,67

Abbildung 7: STABILE 12Q-KOHORTE DIALYSE: DDD-Verbrauch in der TL Original (WL Epoetin, Darbepoetin) zu den einzelnen 12 Zeitpunkten des Auswertungszeitraums Q1/2008 (=20081) - Q4/2010 (= 20104) (untere Linie der Box: 25%-Perzentil, mittlere Linie in der Box: 50%-Perzentil, obere Linie der Box = 75%-Perzentil, Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte)



			SUM_DDD_sum		
			Perzentil 25	Median	Perzentil 75
Zeitpunkte	20081	O-Epoetin	36,00	66,00	96,00
		B-Epoetin	30,00	60,00	90,00
20082		O-Epoetin	48,00	72,00	96,00
		B-Epoetin	48,00	72,00	108,00
20083		O-Epoetin	48,00	72,00	102,00
		B-Epoetin	48,00	72,00	108,00
20084		O-Epoetin	36,00	60,00	96,00
		B-Epoetin	48,00	72,00	120,00
20091		O-Epoetin	46,00	72,00	96,00
		B-Epoetin	36,00	60,00	108,00
20092		O-Epoetin	48,00	72,00	102,00
		B-Epoetin	42,00	66,00	114,00
20093		O-Epoetin	48,00	72,00	108,00
		B-Epoetin	48,00	72,00	114,00
20094		O-Epoetin	48,00	72,00	108,00
		B-Epoetin	48,00	72,00	114,00
20101		O-Epoetin	36,00	60,00	96,00
		B-Epoetin	36,00	60,00	120,00
20102		O-Epoetin	48,00	72,00	108,00
		B-Epoetin	36,00	66,00	108,00
20103		O-Epoetin	48,00	72,00	120,00
		B-Epoetin	36,00	60,00	108,00
20104		O-Epoetin	36,00	72,00	102,00
		B-Epoetin	42,00	72,00	108,00

Abbildung 8: STABILE 12Q-KOHORTE DIALYSE: DDD-Verbrauch in der TL Original- vs. TL Biosimilar-Epoetin zu den einzelnen 12 Zeitpunkten des Auswertungszeitraums Q1/2008 (=20081) - Q4/2010 (= 20104) (untere Linie der Box: 25%-Perzentil, mittlere Linie in der Box: 50%-Perzentil, obere Linie der Box = 75%-Perzentil, Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte)

WECHSLER: DDD-Verbrauch bei Patienten, die von Original- auf Biosimilar-ESA umgestellt werden (STABILE 6Q-KOHORTE)

In der *STABILEN KOHORTE* sind insgesamt 507 Patienten, deren Therapie von Original-ESA (Darbepoetin alfa, M-PEG Epoetin beta oder Original Mix) auf Biosimilar-ESA umgestellt wird oder vice versa. 450 (88,8%) Patienten erhalten über drei zusammenhängende Quartale ein Original-Erythropoetin und werden auf ein Biosimilar-ESA umgestellt. 11,2% der Patienten werden von Biosimilartherapie auf Original-ESA „geswicht“.

Folgende Patientenzahlen werden für die *WECHSLER* von Original auf Biosimilar ermittelt.

WECHSLER 1 (3Q-Original-Therapie, 3Q-Biosimilar-Therapie (3/3)): n = 169 Patienten.

WECHSLER 2 (3Q-Original-Therapie, 1Q-Original- + Biosimilar-Therapie, 3Q-Biosimilar-Therapie (3/1/3)): n = 177 Patienten.

In beiden Gruppen errechnet sich eine medianer DDD-Verbrauch von 60 DDDs (IQR 36-96) im ersten Quartal. In Subgruppe *WECHSLER 1* bleibt dieser DDD-Verbrauch über alle weiteren Quartale (mit Ausnahme des 3. Quartals: Median 72, IQR 36-96 DDD) konstant bei 60 DDDs. In Subgruppe *WECHSLER 2* steigt der DDD-Verbrauch an Original-ESAs ab dem zweiten Quartal auf 72 DDDs (IQR 42-96) und verändert sich auch in den folgenden Quartalen nach Umstellung auf Biosimilar-ESA nicht (s. Abb. 9).

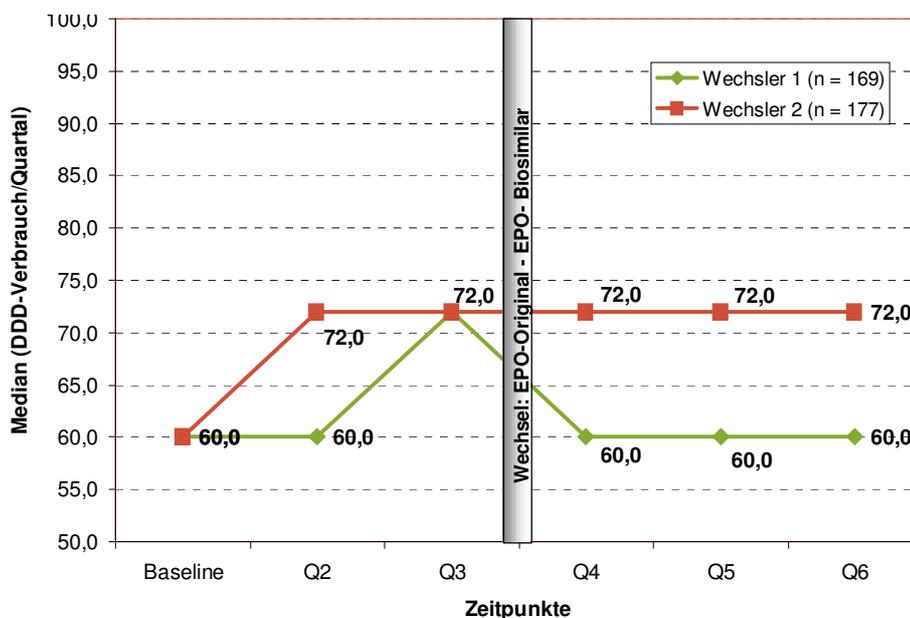


Abbildung 9: *STABILE KOHORTE DIALYSE:* DDD-Verbrauch (Median) der beiden Subgruppen *WECHSLER 1* (n = 169) und *WECHSLER 2* (n = 177) der beiden Subgruppen *WECHSLER*

5.1.2 KOHORTE PRÄDIALYSE

Aus einem Kollektiv von insgesamt 8.799 ESA-therapierten Patienten im Prädialysestadium werden 1.007 Patienten, die über einen zusammenhängenden Zeitraum von sechs Quartalen Erythropoese-stimulierende Substanzen erhalten haben, für die weitere Analyse einer *STABILEN KOHORTE PRÄDIALYSE* identifiziert (s. Abb. 10). 931 Patienten erhalten originäres Erythropoetin: 47,7% (n = 444) das langwirksame Darbepoetin alfa, 24,3% (n = 225) ein kurzwirksames Epoetin alfa, 11,3% (n = 105) das M-PEG Epoetin beta und 16,9% (n = 157) unterschiedliche lang- und kurzwirksame ESAs. Da die meisten biosimilaren Epoetine in der nephrologischen Anwendung lediglich für die i.v.-Gabe zugelassen sind, ESAs in der Prädialyse vorwiegend aber subkutan verabreicht werden, resultiert für die *TL Biosimilar* bzw. *TL Original+Biosimilar* nur eine sehr geringe Patientenzahl, die nicht weiter analysiert wird (*TL Biosimilar*: n = 19; *TL Original+Biosimilar*: n = 57).

Für Patienten mit kurzwirksamen Original-Epoetinen, langwirksamem Darbepoetin alfa oder M-PEG Epoetin beta errechnet sich entsprechend ein medianer DDD-Verbrauch von 180 (IQR 126-300), 256 (IQR 178-391) und 294 (IQR 178-388) für sechs fortlaufende Quartale im Beobachtungszeitraum. Dies entspricht 0,33 (IQR 0,23-0,55), 0,49 (IQR 0,33–0,72) und 0,54 (IQR 0,39-0,72) DDD/Tag (s. Tab. 5). Dieses Verhältnis ist über die beobachteten sechs Quartale weitgehend stabil (s. Abb. 11).

Sowohl in der Prädialyse als auch in der Dialyse ist der DDD-Verbrauch von langwirksamem Darbepoetin alfa und M-PEG Epoetin beta etwas höher als der von kurzwirksamem Erythropoetin.

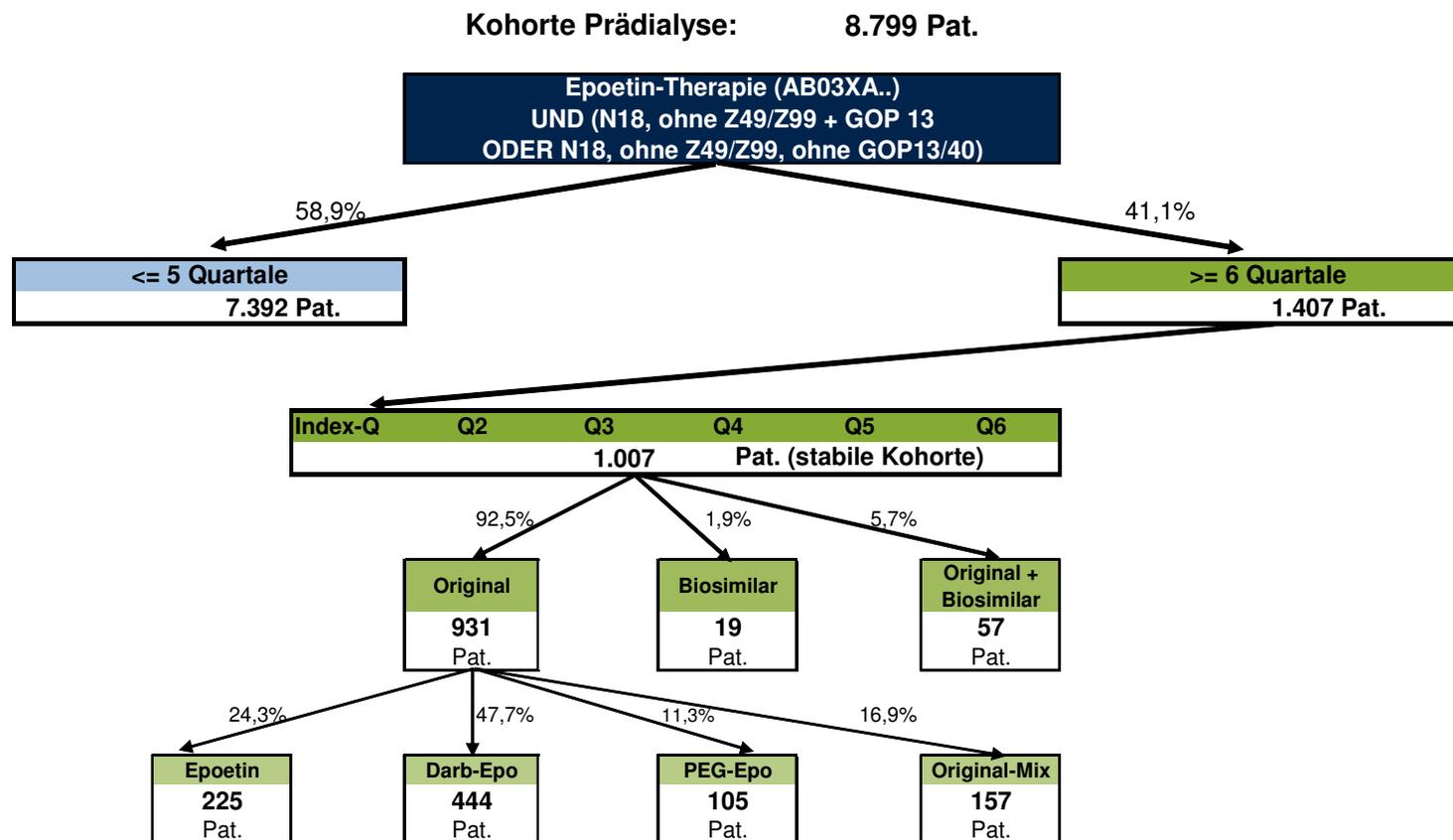
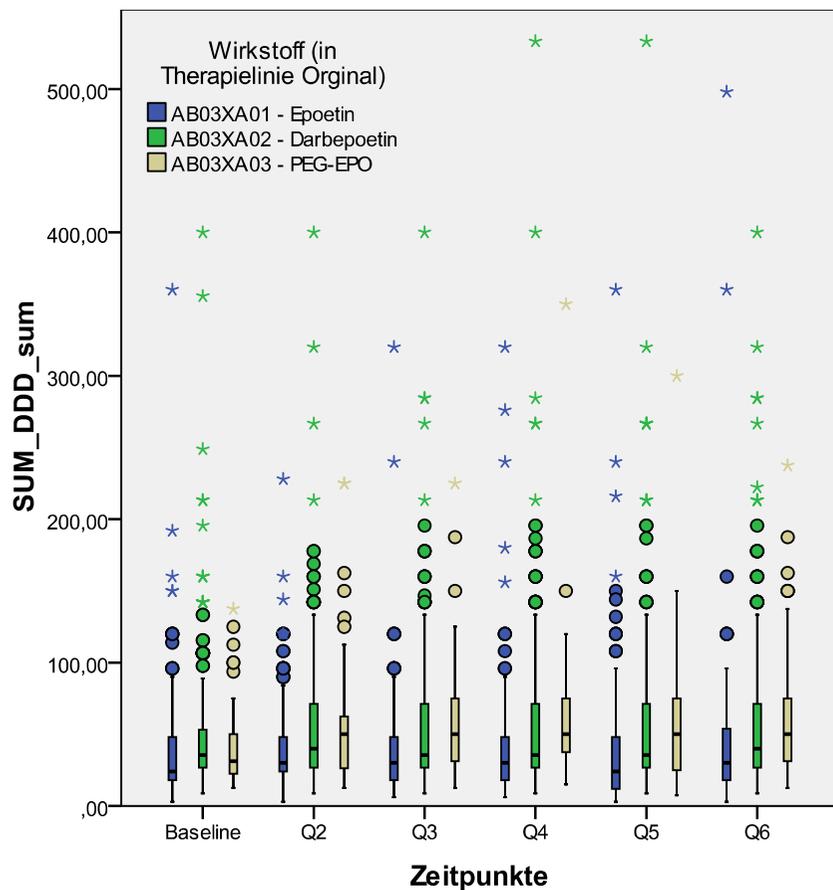


Abbildung 10: Patienten-Flussdiagramm der *KOHORTE PRÄDIALYSE* (n = 8.799), Anzahl Patienten je *Therapie- (TL)* bzw. je *Wirkstofflinie (WL,)* (s. auch Abb. 4)



		SUM_DDD_sum		
		Perzentil 25	Median	Perzentil 75
Baseline	Epoetin	18,00	24,00	48,00
	Darbepoetin	26,67	35,56	53,33
	PEG-EPO	22,50	31,25	50,00
Q2	Epoetin	24,00	30,00	48,00
	Darbepoetin	26,67	40,00	71,11
	PEG-EPO	26,25	50,00	62,50
Q3	Epoetin	18,00	30,00	48,00
	Darbepoetin	26,67	35,56	71,11
	PEG-EPO	31,25	50,00	75,00
Q4	Epoetin	18,00	30,00	48,00
	Darbepoetin	26,67	35,56	71,11
	PEG-EPO	37,50	50,00	75,00
Q5	Epoetin	12,00	24,00	48,00
	Darbepoetin	26,67	35,56	71,11
	PEG-EPO	25,00	50,00	75,00
Q6	Epoetin	18,00	30,00	54,00
	Darbepoetin	26,67	40,00	71,11
	PEG-EPO	31,25	50,00	75,00

Abbildung 11: STABILE 6Q-KOHORTE PRÄDIALYSE: DDD-Verbrauch in der TL Original (WL Epoetin, Darbepoetin, M-PEG EPO) zu den einzelnen 6 Zeitpunkten (untere Linie der Box: 25%-Perzentil, mittlere Linie in der Box: 50%-Perzentil, obere Linie der Box = 75%-Perzentil, Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte)

5.1.3 KOHORTE PRÄDIALYSE und DIALYSE: „MISCH“-KOHORTE

Zusätzlich wird eine *STABILE* „MISCH“-KOHORTE gebildet, in der insgesamt 5.513 Patienten (4.739 dialysepflichtige und 774 Patienten im Prädialysestadium), die über einen zusammenhängenden Zeitraum von sechs Quartalen ESAs erhalten, hinsichtlich ihrer DDD-Verbrauchsdaten analysiert werden.

47% der Dialysepatienten (n = 2.243) erhalten originäres und 27% (n = 1.301) biosimilares kurzwirksames Epoetin; für 23% (n = 1.076) wird Darbepoetin alfa und für 3% (n = 119) M-PEG Epoetin beta verordnet.

Für 57% (n = 444) der Patienten im Prädialysestadium wird Darbepoetin alfa, für 14% (n = 105) M-PEG Epoetin beta und für 29% (n = 225) kurzwirksames Original-Epoetin rezeptiert. Für Patienten im Prädialysestadium wird kein kurzwirksames Biosimilar-Epoetin verordnet.

Patienten mit kurzwirksamen Original-Epoetinen werden wiederum mit Patienten mit kurzwirksamen Biosimilar-Epoetinen hinsichtlich der Verbrauchsprofile verglichen. Der mediane DDD-Verbrauch für Originale beläuft sich auf 396 (IQR 264-576), der für Biosimilars auf 444 (IQR 294-648) für den gesamten Auswertungszeitraum von sechs fortlaufenden Quartalen. Dies entspricht 0,73 (IQR 0,49-1,07) und 0,82 (IQR 0,54–1,2) DDD pro Tag. Für langwirksames Darbepoetin alfa errechnet sich ein medianer DDD-Verbrauch von 384 (IQR 249-578), für M-PEG Epoetin beta von 378 (IQR 262-550) für sechs Quartale, was entsprechend einer DDD pro Tag von 0,71 (IQR 0,46-1,07) bzw. 0,70 (IQR 0,46-1,02) entspricht (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Erythropoetin-PDD-Verbrauch je Patient in der Kohorte *Dialyse* vs. der „Misch“-Kohorte (Median + IQR)

	Dialyse (DDD/Tag) <i>stabile 6Q-Kohorte</i> (n = 6.177)	Mischkohorte (DDD/Tag) <i>stabile 6Q-Kohorte</i> (n = 5.513)
TL Original		
Epoetin	0,77 (0,53-1,1)	0,73 (0,49-1,07)
Darbepoetin	0,81 (0,56-1,2)	0,71 (0,46-1,07)
MPG-EPO	0,90 (0,61-1,25)	0,70 (0,46-1,02)
TL Biosimilar		
	0,82 (0,54-1,2)	0,82 (0,54-1,2)

Legende: DDD/Tag = PDD, Predefined Daily Dose, MPG-EPO = Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta

5.2 Arzneimittelausgaben

Unabhängig von Patienten, Therapiemustern, Diagnosen - einschließlich onkologischer Diagnosen, für die ESAs ebenfalls zugelassen sind - und Schweregrad der Erkrankung (z.B. präterminale oder terminale, dialysepflichtige Niereninsuffizienz) werden in Bayern 11.221.892,91 DDD-Tagesdosen Erythropoese-stimulierende Substanzen (10.946.562,32 *adjustiert*) im Zeitraum 2008-2010 für GKV-Versicherte verschrieben, was insgesamt *historisch* 132.598.237,65 € bzw. *adjustiert* 113.458.933,93 € ESA-Arzneimittelausgaben für die Gesetzlichen Krankenversicherungen zur Folge hatte. Die durchschnittlichen DDD-Kosten belaufen sich für Erstanbieter-/Original-ESAs *historisch* auf 12,51 € (10,98 € *adjustiert*) und 9,67 € (8,53 € *adjustiert*) für biosimilare ESAs.

5.2.1 KOHORTE DIALYSE

Während des Analysezeitraums 2008-2010 werden für 16.895 dialysepflichtige Patienten 394.690 ESA-Verordnungen (= 383.608 Verordnungen *adjustiert*) rezeptiert. Die DDD-Statistik weist *historisch* eine Gesamtsumme von 7.941.073,87 DDDs bzw. von 7.727.782,14 DDDs (*adjustiert*) für diese Patienten aus. Wie oben erwähnt sind die kleinen Abweichungen bei den Verordnungen und DDDs dem Marktaustritt von Epoetin delta (ATC = B03AX01) im Februar 2009 geschuldet. Die *historischen* ESA-Behandlungskosten belaufen sich auf 93.059.378,44 € bzw. auf 78,447 Mio. € (*adjustiert*). Die durchschnittlichen DDD-Kosten für Originatoren werden *historisch* mit 12,53 € bzw. *adjustiert* mit 10,79 € berechnet, was einen Rückgang der Arzneimittelausgaben in diesem Segment von 13,89% bedeutet. Für die Biosimilars errechnen sich DDD-Kosten von 9,61 € (*historisch*) vs. 8,56 € (*adjustiert*), was einen Kostenrückgang von 10,93% bedeutet (s. Tab. 7).

Unter der Annahme, dass Wirtschaftlichkeitsreserven mittels Substitution von Original- mit Biosimilar-ESAs generiert werden können, wird eine Budget Impact Analyse mit verschiedenen Szenarien durchgeführt. Zum DDD-Kostenvergleich von Originalen und Biosimilars wird in drei Szenarien jeweils von einer 25%-, 50%- bzw. 75%-Austauschbarkeit ausgegangen. Im Auswertungzeitraum errechnet sich für das *historische* Szenario bei einer 50%-Substitution und einem Budgetanteil der Originale von 71,884 Mio. € für 16.895 dialysepflichtige Patienten ein Einsparpotenzial von 8.353.185 € (4,17 Mio. € - 12,53 Mio. € für eine 25% - 75% Substitution). Auf der Berechnungsgrundlage *adjustiert* reduziert sich das mögliche Einsparpotenzial um

26,5% und beläuft sich bei einem Budgetanteil von 59,592 Mio. € der Originale aufgrund folgender Berechnung auf 6.143.480 € bei einer Substitution von 50%:
 $59.592.222 \text{ €} - ((5.525.429 \text{ DDDs} \times 50\% \times 10,79 \text{ €}) + (5.525.429 \text{ DDDs} \times 50\% \times 8,56 \text{ €}))$
(s. Tab. 8).

Für den Beobachtungszeitraum von 2008 - 2010 belaufen sich die Arzneimittelausgaben für 161.497 Verordnungen der *STABILEN 6Q-KOHORTE DIALYSE* (n = 6.177 Patienten) *historisch* auf 36.884.704,09 €, *adjustiert* auf 30,83 Mio. € (s. Tab. 9). Ein weiteres Budget-Impact-Szenario errechnet im Auswertungszeitraum für die 3.975 Patienten unter Original-ESA-Therapie Einsparpotenziale von *historisch* 1.220.590 € bei einer 25%-Substitution (*adjustiert* 1.029.795 €), 2.647.940 € bei einer 50%-Substitution (*adjustiert* 2.055.647 €) bzw. 4.075.290 € bei einer 75%-Substitution (*adjustiert* 3.081.500 €).

Die Ergebnisse der *adjustierten* Berechnung liegen damit 22,37% niedriger als die der *historischen*. Für die *TL Original + Biosimilar* (n = 901) ergibt sich ein Einsparpotenzial von 373.724 € unter Annahme einer 50%igen Substitution (25% - 75% Substitution: 186.938 € - 574.064 €). Die möglichen Einsparpotenziale bleiben konstant bei Berechnung mit *historischen* wie auch mit *adjustierten* Apothekenbruttopreisen.

5.2.2 KOHORTE PRÄDIALYSE

Insgesamt sind für 8.799 Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz und renaler Anämie 102.263 ESA-Verordnungen (= 99.296 Verordnungen *adjustiert*) verschrieben worden, was in Gesamtsumme 2.578.955,49 DDDs (2.519.139,83 DDDs *adjustiert*) sind. Die gesamten ESA-Behandlungskosten in dieser Kohorte summieren sich *historisch* auf 31.179.946,99 € bzw. *adjustiert* auf 27.628.046,07 €. Die DDD-Kosten für Erstanbieter-/Original-ESAs belaufen sich auf 12,51 € (*historisch*) und 11,39 € (*adjustiert*), was einen Rückgang der DDD-Kosten um 8,95% bedeutet (s. Tab. 7). Da nur wenige Biosimilars bisher für die subkutane Applikation in der Prädialyse zugelassen sind, entfällt die Berechnung von Einsparpotenzialen für diese Kohorte. Für die *STABILE 6Q-KOHORTE PRÄDIALYSE* (n = 931 Patienten) belaufen sich die ESA-Arzneimittelausgaben *historisch* auf 3.521.903,49 €, *adjustiert* auf 3.160.459,99 €. Der Unterschied zwischen *historischen* und *adjustierten* Summen ist nicht so groß wie in der Dialyse-Kohorte, da fast die Hälfte der Patienten (47,7%) in der Prädialysekohorte mit dem Erythropoetin Darbepoetin alfa behandelt werden, dessen DDD-Kosten *historisch* bei 13,07 €, *adjustiert* bei 12,52 € liegen. Die DDD-Kosten für kurzwirksames

Epoetin betragen 12,35 € (*historisch*) und 9,72 € (*adjustiert*). Im Vergleich zur *STABILEN 6Q-KOHORTE DIALYSE* sind die DDD-Kosten für Original-ESAs in dieser Kohorte somit um 8,1% bzw. 1,02 € niedriger.

Tabelle 7: KOHORTE DIALYSE (N = 16.895 Pat.) bzw. KOHORTE PRÄDIALYSE (N = 8.799): historische und adjustierte DDD-Kosten

	KOHORTE DIALYSE			KOHORTE PRÄDIALYSE		
	DDD-Kosten (€) <i>historisch</i>	DDD-Kosten (€) <i>adjustiert</i>	Unterschied DDD-Kosten (€)	DDD-Kosten (€) <i>historisch</i>	DDD-Kosten (€) <i>adjustiert</i>	Unterschied DDD-Kosten (€)
Originale	12,53	10,79	1,74 (-13,9%)	12,51	11,39	1,12 (-8,95%)
Epoetin	12,38	9,59	2,79 (-22,5%)	12,14	9,56	2,58 (-21,3%)
Darbepoetin	13,04	12,50	0,54 (-4,1%)	13,05	12,49	0,56 (-4,3%)
MPG-EPO	11,37	11,29	0,08 (-0,7%)	11,43	11,34	0,09 (-0,8%)
Biosimilars	9,61	8,56	1,05 (-10,9%)	-----	-----	-----

Legende: DDD= Defined Daily Dose; MPG-EPO = Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta

Tabelle 8: KOHORTE DIALYSE (N = 16.895 Pat.): Budget Impact Analyse (mit *adjustierten* Preisen) für den Auswertungszeitraum 2008-2010

	DDD	Kosten gesamt (€)	Original DDD (€)	Bio- similar DDD (€)	Substitution/Einsparpotenzial (€)		
					25%	50%	75%
Originale	5.525.429	59.592.233	10,79	8,56	3.071.740	6.143.480	9.215.220
Epoetin	3.059.111	29.342.994	9,59	8,56	788.199	1.576.397	2.364.596
Darbepoetin	1.983.446	24.799.445	12,50	8,56	1.954.604	3.909.209	5.863.813
MPG-EPO	482.872	5.449.794	11,29	8,56	328.937	657.874	986.811

Legende: DDD = Defined Daily Dose; MPG-EPO = Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta

Tabelle 9: STABILE 6Q-Kohorte DIALYSE: Statistik zu den Arzneimittelausgaben (*historisch/adjustiert*) und den DDD-Kosten

	n (%)	Kosten <i>historisch</i> in Mio. (€)/(%)	DDD-Kosten <i>historisch</i> (€)/(s)	Kosten <i>adjustiert</i> in Mio. (€)/(%)	DDD-Kosten <i>adjustiert</i> (€)/(s)	Unterschied Kosten (€)	Unterschied DDD (€)
Originale	3.975 (64,4)	24,99 (67,75)	12,71 (0,58)	20,81 (67,5)	10,67 (1,33)	4,18 (-16,8%)	2,04 (-16,0%)
Epoetin	2.243 (56,4)	13,09 (35,5)	12,70 (0,54)	9,69 (46,4)	9,66 (0,48)	3,4 (-26,0%)	3,04 (-23,9%)
Darbepoetin	1.076 (27,1)	7,27 (19,7)	13,03 (0,30)	6,99 (33,6)	12,53 (0,09)	0,28 (-3,9%)	0,5 (-3,8%)
MPG-EPO	119 (3,0)	0,73 (2,0)	11,46 (0,20)	0,72 (3,5)	11,38 (0,20)	0,01 (-1,4%)	0,08 (-0,7%)
Original-Mix	537 (13,5)	3,91 (10,6)	12,35 (0,60)	3,41 (16,4)	10,99 (0,90)	0,5 (-12,8%)	1,36 (11,0%)
Biosimilars	1.301 (21,1)	6,27 (17,0)	9,83 (0,34)	5,54 (18,0)	8,67 (0,30)	0,73 (-11,6%)	1,16 (-11,8%)
Original+Biosimilar	901 (14,6)	5,64 (15,3)	11,17 (0,95)	4,48 (14,5)	9,38 (0,91)	1,16 (-20,6%)	1,79 (-16,0%)
Gesamt	6.177 (100,0)	36,9 (100,0)	-	30,83 (100,0)	-	6,07 (-16,5%)	-

Legende: DDD, Defined Daily Dose; Methoxy-Polyethylenglycol (M-PEG) Epoetin beta; s, Standardabweichung

6 Diskussion

6.1 ESA-Arzneimittelverbrauch

Nach meiner Kenntnis ist diese Studie mit chronisch nierenkranken, anämischen und ESA-therapierten Patienten die erste populationsbezogene Analyse, die den DDD-Verbrauch von Erstanbieter-/Original- und Biosimilar-ESAs mit Routine-Daten untersucht. Die Patientenzahlen sind deutlich höher als in jeder bisher veröffentlichten, randomisierten kontrollierten Studie. Die Patientenauswahl wurde nicht durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt, was in klinischen Studien stets zur Bildung von selektierten Subgruppen führt und nicht unbedingt das Patientenkontinuum mit all seinen Komorbiditäten aus der Versorgungsrealität widerspiegelt.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse aus dieser Analyse zum DDD-Verbrauch der *STABILEN KOHORTE* von 6.177 hämodialysepflichtigen Patienten (*KOHORTE DIALYSE*) und 931 Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz (*KOHORTE PRÄDIALYSE*), die über einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens sechs Quartalen mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen behandelt worden sind, dass (1) in der *KOHORTE DIALYSE* 35,7% aller Patienten ein biosimilares Erythropoetin über den 3-jährigen Beobachtungszeitraum 2008–2010 erhalten und dass (2) in dieser Kohorte die tatsächlich verordneten Tagesdosen (PDD) von Biosimilar- und Erstanbieter-ESAs gleichwertig sind, sich der DDD- bzw. PDD-Verbrauch bei den *WECHSLERN* nicht verändert und kleiner 1 DDD pro Tag für alle ESA-Wirkstoffe ist. Die Abweichungen beim Arzneimittelverbrauch zwischen biosimilaren vs. originären ESAs sind sogar noch geringer bei Betrachtung der *LANGLÄUFER*, für die kontinuierlich Erythropoetin über einen Zeitraum von zwölf Quartalen verordnet wurde. Es ergaben sich keine Hinweise, dass die Substitution von Original durch Biosimilars problematisch sein könnte.

(3) in der *KOHORTE PRÄDIALYSE* vorwiegend originäres Darbepoetin verabreicht wird und ein 40-57% niedrigerer ESA-Verbrauch resultiert.

Randomisierte, klinische Studien

Bisher sind drei randomisierte, klinische Studien veröffentlicht, die biosimilares mit originärem Epoetin alfa bei chronisch niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Patienten vergleichen (SÖRGEL ET AL., 2009 (1); SÖRGEL ET AL., 2009 (2); HAAG-WEBER ET AL., 2009). In der randomisierten, doppel-blinden INJ-9-Studie wird intravenös appliziertes Epoetin-Biosimilar alfa (HX575) mit Original-Epoetin alfa bei dialysepflichtigen Patienten

mit renaler Anämie verglichen. Primärer Endpunkt dieser Studie war die durchschnittliche absolute Veränderung des Hämoglobinwertes zwischen dem Zeitintervall des ersten Screenings und dem Ende des Auswertungszeitraums. Beide Epoetine waren vergleichbar; der Unterschied betrug 0,189 g/dl Hb bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,039-0,418. Der Punktschätzer für den unterschiedlichen Verbrauch von Biosimilar und Original lag bei 172,3 IU/Woche (95%CI: -243,3-587,8), was auf keinen erheblichen Unterschied hinweist. Die beiden anderen Studien wurden zwar randomisiert und kontrolliert, jedoch nicht doppel-blind durchgeführt. Sie vergleichen biosimilares Epoetin alfa (HX575) mit einem Original, das entweder intravenös oder subkutan gegeben wurde (SÖRGEL ET AL., 2009 (1); SÖRGEL ET AL., 2009 (2)). Unter i.v.-Applikation (SÖRGEL ET AL., 2009 (1)) zeigen sowohl biosimilare als auch Originalpräparate gleichartige Pharmakokinetik nach der Gabe von mehrfachen Dosen ESA. Die pharmakokinetischen Parameter - die Fläche unter der Plasma-Spiegelzeitkurve (AUC_{τ} = Fläche unter der Konzentrationskurve - Zeitkurve von 0 bis Zeitpunkt t) und der Spitzenplasmaspiegel ($C_{max,ss}$ = Peak-Plasma-Konzentration im stabilen Zustand) - befinden sich innerhalb des Akzeptanzbereichs von 80-125% (90% CI), was in Anbetracht der Epoetin-Gabe in Standarddosierung und -menge auf eine Bioäquivalenz von Biosimilar- und Original-Epoetin alfa schließen lässt (AUC_{τ} -Verhältniswert: 89,2%, 90% CI: 82,5-96,2%). Zusätzlich sind beide Epoetine bioäquivalent hinsichtlich ihrer hämatologischen Wirksamkeit. Diese Ergebnisse werden untermauert durch die Ergebnisse bei subkutaner Applikation (SÖRGEL ET AL., 2009 (2)). Drei bisher veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studien vergleichen Biosimilar Epoetin zeta (SB309) mit originärem Epoetin alfa bei dialysepflichtigen Patienten (KRIVOSHIEV ET AL., 2008; KRIVOSHIEV ET AL., 2010; WIZEMANN ET AL., 2008). WIZEMANN ET AL. (2008) untersuchen bei 313 dialysepflichtigen Patienten mit einem bereits therapierten Hämoglobinwert von 10,5-12,5 g/dL die therapeutische Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Epoetin zur Aufrechterhaltung des Hämoglobinzielwerts. Die durchschnittlichen Hämoglobinwerte (Wertebereiche, Spannweite) liegen im Studienbeobachtungszeitraum bei 11,35 (8.96-14.22) g/dl für Patienten unter Epoetin zeta und 11,54 (8.74-13.84) g/dl für Patienten mit Epoetin alfa; beide Werte innerhalb des vordefinierten Äquivalenzbereichs (95%-Konfidenzintervall [CI], [Test-Referenz]) von $\pm 0,6$ g/dl. Die mittleren wöchentlichen Dosen liegen entsprechend bei 92,68 und 92,58 IU/kg/Woche, das 95%-CI (Test-Referenz) innerhalb des Äquivalenzbereichs von $\pm 45,00$ IU/kg/Woche. Gleichwertige Ergebnisse ermitteln sowohl KRIVOSHIEV ET AL. (2008, 2010) in zwei Studien zur Korrektur des Hämoglobins, wenn Epoetin zeta und alfa subkutan appliziert werden als auch WIECEK ET AL. (2010) in einer Posthoc-Analyse.

Schließlich kann resümiert werden, dass alle Ergebnisse aus den randomisierten Studien im Einklang mit den Ergebnissen dieser populationsbezogenen Kohortenstudie stehen, d.h. dass sich der Arzneimittelverbrauch von biosimilarem Epoetin nicht von dem des Erstanbieter-/Original-Epoetins unterscheidet.

Obwohl in nephrologischen Fachkreisen immer wieder diskutiert wird, dass bei bzw. nach einer Umstellung der ESA-Therapie höhere Dosen gegeben werden müssen, zeigt auch die Studie von HAAG-WEBER ET AL. (2009) ein stabiles Verbrauchsprofil, wenn Patienten von originärem Erythropoetin alfa auf ein biosimilares Erythropoetin alfa umgestellt werden. Der Verbrauch bleibt sogar über den langen Zeitraum von 56 Wochen stabil. Die Ergebnisse dieser Arbeit bzgl. „Switch“ stehen im Einklang mit HAAG-WEBER ET AL. (2009). Der DDD-Verbrauch steigt bei Medikationsumstellung (WECHSLER) nicht an.

Datenbankanalysen

SCHÖFFSKI ET AL. (2011) postulieren, dass der Arzneimittelverbrauch von biosimilaren ESAs verglichen mit originären ESAs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz höher sei. Die Analyse beruht auf der Datenbasis *IMS LRx*[®], die GKV-Rezeptabrechnungsdaten aus verschiedenen Apothekenrechenzentren in Deutschland enthält. Diese Datenbasis deckt lediglich 35% aller ESA-Verschreibungen ab. In die Analyse werden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei (im Mittel ca. vier) aufeinanderfolgende ESA-Verschreibungen im Zeitraum Oktober 2006 bis September 2008 erhalten haben. Onkologische Patienten, bestimmt anhand begleitender onkologischer Pharmakotherapie (ATC = L01/L02) oder hohen ESA-Dosen von Darbepoetin alfa > 150 µg und Epoetin > 20.000 IU, werden ausgeschlossen. Ausgewertet werden 15.591 Patienten mit 67.161 ESA-Verschreibungen. Die Autoren errechnen mit dieser Datenbasis einen höheren mittleren biosimilaren ESA-Verbrauch von 672 IU/Tag gegenüber den originären ESAs (515 IU/Tag für Epoetin alfa bzw. 421 IU/Tag für Epoetin beta). Langwirksames Darbepoetin alfa und M-PEG Epoetin beta zeigen einen erheblich geringeren durchschnittlichen Verbrauch von 365 bzw. 308 IU/Tag (SCHÖFFSKI ET AL., 2011).

Es gibt allerdings vielfältige Unterschiede zwischen den Analysen von SCHÖFFSKI ET AL. und dieser Arbeit, die die unterschiedlichen Ergebnisse erklären können.

1) Die *IMS*-Datenbasis enthält nur 35% aller zu Lasten der GKV ausgestellten Rezepte. Somit ist ein Bias bei der Auswahl der Patienten nicht auszuschließen. Im Gegensatz hierzu sind in der KVB-Datenbasis alle in Bayern gesetzlich Versicherten enthalten. Alle Ergebnisse dieser Arbeit sind folglich populationsbezogen.

2) Bei SCHÖFFSKI ET AL. werden nur Patienten mit wenigstens einer Folgeverordnung (entsprechend zwei oder mehr zusammenhängenden Quartalen) in die Analyse eingeschlossen. Zum Ausgleich kalenderzeitbezogener unterschiedlicher Verschreibungspraktiken - z.B. deutliche Steigerung der Anzahl ausgestellter Rezepte zum Ende des Quartals, wie bei Auswertung der KVB-Daten zu sehen - ist für den Einschluss in die *STABILE KOHORTE* dieser Studie hingegen ein ESA-Follow-Up von mindestens sechs kontinuierlichen Quartalen notwendig und die Ergebnisse können sogar durch eine ausreichende Patientenzahl an *LANGLÄUFERN*, die über einen Zeitraum von zwölf Quartalen ESAs erhalten, bestätigt werden.

3) Ein weiterer Aspekt ist, dass SCHÖFFSKI ET AL. die Qualifikation für den Einschluss der Patienten lediglich mittels rezeptierter Arzneimitteltherapien durchführt. In dieser Arbeit wird zusätzlich zur ESA-Medikation jedem Patienten eine eindeutige Diagnose und auch erbrachte Leistungen zugeordnet, um Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsstadien der chronischen Niereninsuffizienz und renalen Anämie und folglich differierenden Therapieanforderungen (Patienten im Prädialyse- von Patienten im Dialysestadium) klar für die Analyse zu trennen. Solch eine Spezifikation ist mit der *,IMS²*-Datenbank nicht durchgeführt worden. Der methodische Schritt der Unterteilung in *PRÄDIALYSE-* und *DIALYSE-KOHORTE* stellte sich für die Erklärung der DDD-Unterschiede bei lang- und kurzwirksamen ESAs in der Folge als besonders wichtig heraus.

In der hier vorliegenden Untersuchung ist der Arzneimittelverbrauch von langwirksamen ESAs im Vergleich zu kurzwirksamen höher. SCHÖFFSKI ET AL. errechnen Gegenteiliges: größere Verbrauchsmengen für kurzwirksame ESAs, wobei für die Epoetin-Biosimilars der höchste Tagesbedarf errechnet wird. Hinsichtlich dieses Ergebnisses ist die Literatur uneinheitlich und enthält wiederum Daten von Patienten im Prädialyse- und/oder Dialysestadium (ABU-ALFA ET AL. 2008; AGARWAL ET AL., 2007; BIGGAR ET AL., 2008; BOCK ET AL., 2008; BRUNKHORST ET AL., 2004; LOCATELLI ET AL., 2003). Ein möglicher Erklärungsansatz für die errechnete DDD-Differenz zwischen *,IMS²*-Datenbank und dieser Analyse ist, dass durch den Einschluss von Patienten im Prädialysestadium – wie bei SCHÖFFSKI ET AL. – das Verhältnis der DDD-Verbrauchszahlen umgekehrt wird, je nachdem wie viele Patienten in der jeweiligen Subgruppe sind. Dieser Ansatz wird hier durch die *„MISCH“-KOHORTE* mit 4.739 Dialysepatienten und 774 Prädialysepatienten nachgestellt. Und in der Tat verändern sich basierend auf diesen Patientenzahlen die DDD-Verbrauchswerte. Der mediane DDD-Verbrauch von Darbepoetin alfa verringert sich - 384 DDDs über sechs Quartale - und ist dann zu dem von Epoetin - 396 DDDs über sechs Quartale - nicht unterschiedlich. Das Ergebnis unterstreicht unter anderem auch, dass biosimilare Erythropoetine im Beobachtungs-

zeitraum vorwiegend im Rahmen der Dialysebehandlung eingesetzt wurden und kein Off-Label-Use erfolgte, da die meisten ESA-Biosimilars bis zu diesem Zeitpunkt lediglich für die i.v.- und nicht für die s.c.-Applikation zugelassen waren.

DDD- und PDD-Verbrauch

Bemerkenswert ist letztendlich, dass die tatsächlich verordneten Tagesdosen (PDD) der ESAs sowohl für die *KOHORTE DIALYSE* und v.a. für die *KOHORTE PRÄDIALYSE* in der hier vorliegenden Untersuchung grundsätzlich niedriger als die definierten Tagesdosen (DDD) sind. SCHÖFFSKI ET AL. (2011) ermittelten hierzu ähnliche Zahlen, auch wenn der DDD-Verbrauch per se in dieser Analyse höher als der bei SCHÖFFSKI ET AL. ist.

6.2 ESA-Arzneimittelausgaben

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die ökonomische Tragweite der Behandlung chronisch niereninsuffizienter, anämischer Patienten mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen. Im Beobachtungszeitraum 2008-2010 belaufen sich die Arzneimittelkosten in Bayern für dieses Patientenkontingent auf insgesamt 124,24 Mio. € (*historisch*) bzw. 106,08 Mio. € für ESA-Original und –Biosimilar bei Analyse mit Apothekenverkaufspreisen aus 2011 nach Festbetragsanpassung (*adjustiert*). Für die *KOHORTE DIALYSE* lassen die Modellrechnungen für diesen dreijährigen Zeitraum erkennen, dass bei kontinuierlicher Biosimilar-Substitution ein Einsparpotenzial zwischen 3,07 Mio. und 9,22 Mio. € (25-75% Quote) realisierbar erscheint.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zu den DDD-Kosten (s. Tab. 5) weichen von den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen nicht ab. Der BARMER GEK-Arzneimittelreport berichtet von einem mittleren DDD-Kostenunterschied von 24% (*historisch*) zwischen Biosimilars und Originalen (8,48 € vs. 11,23 €), wobei die DDD-Biosimilarquote im Jahr 2010 regional zwischen 16,2% und 69,2% variierte und im Durchschnitt bei 52,1% lag (GLAESKE & SCHICKETANZ, 2011). Einen Preisunterschied zwischen Biosimilars und Erstanbietern von 9% (*adjustiert*) gibt MENGEL (2012) im ARZNEIMITTELREPORT an. Damit liegen die Kostenunterschiede deutlich unter den zwischen Generika und patentfreien Originalen, die durchschnittlich 61% niedrigere DDD-Kosten aufweisen (COCCA & SCHRÖDER, 2012).

Zur Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitspotenzialen hat die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns in Absprache mit den Krankenkassen bereits im Jahre 2009 und

2010 in die Arzneimittelvereinbarungen eine Biosimilar-Mindestverordnungsquote für Erythropoetin von 25% bzw. 30% aufgenommen (ARZNEIMITTELVEREINBARUNG 2009, [ONLINE]; ARZNEIMITTELVEREINBARUNG 2010, [ONLINE]). Für die Folgejahre wurde in Bayern keine Biosimilarquote mehr vereinbart, da man davon ausging, dies sei aufgrund der Anpassung des Festbetrags und des sich damit nivellierenden Preisgefüges nicht mehr notwendig. In der Folge blieben Biosimilars jedoch immer noch 10% kostengünstiger als Originale, obwohl die Preise für ESA-Originale unter Festbetragsniveau gefallen waren. Da einige ESA-Biosimilars (z.B. Retacrit[®], Silapo[®]) bereits für die subkutane Applikation zugelassen sind und andere Hersteller in Phase III-Studien an der Zulassung für die Subkutangabe arbeiten (HAAG-WEBER ET AL., 2012), erhoffen sich Krankenkassen in Zukunft sicherlich eine erneute Belebung des Wettbewerbs und die Chance, dass eine qualitativ gleichwertige Versorgung mit Erythropoetin noch wirtschaftlicher erbracht werden kann. Eine Ausweitung der Marktanteile für Biosimilars und eine damit einhergehende Steigerung der Biosimilarquote könnte sicherlich auch durch zusätzliche evidenz-basierte Informationen zur Arzneimittelsicherheit erreicht werden, v.a. wenn es um Umstellungen von kurz-wirksamen auf langwirksame ESAs geht, wo unterschiedliche Dosierungen, Dosierungsintervalle und/oder Darreichungsformen berücksichtigt werden müssen (HÖRL ET AL., 2012; COCCA & SCHRÖDER, 2012).

Da Umsatz- und Verordnungsdynamik aller Biopharmazeutika einen von Jahr zu Jahr stetig wachsenden Einfluss auf die Arzneimittelausgaben haben (im Jahr 2011: 17% des gesamten GKV-Fertigarzneimittelmarktes in Deutschland), haben sowohl Krankenkassen als auch Kassenärztliche Vereinigungen ein gesteigertes Interesse am wirtschaftlichen Einsatz gentechnologisch hergestellter Arzneimittel einschließlich der meist kostengünstigeren Therapiealternativen mit Biosimilars (COCCA & SCHRÖDER, 2012). Lt. § 73 Abs. 8 SGB V [ONLINE] sind die Kassenärztlichen Vereinigungen verpflichtet, für ambulant-vertragsärztlich tätige Mediziner evidenz-basierte Arzneimittelinformationen hinsichtlich Indikationen, wirtschaftlicher Ordnungsweise und möglicher kostengünstigerer Therapiealternativen aufzubereiten. Trotz der intensiven Diskussion um hohe Kosten und Wirtschaftlichkeit sollte jedoch stets der therapeutische Nutzen einer Erythropoetin-Behandlung für anämische Patienten mit dann gesteigerter Lebensqualität im Vordergrund stehen. Vor allem, wenn dadurch z.B. keine bzw. weniger Bluttransfusionen verabreicht werden müssen, die teilweise mit schweren Arzneimittelnebenwirkungen und weiteren zusätzlichen Kosten einhergehen (AAPRO ET AL., 2012; PFEFFER ET AL., 2009). CASTILLO ET AL. (2012) beschreibt in diesem Zusammenhang auch die Notwendigkeit der Messung und Optimierung des Hämoglobinwerts nach einer Dialysebehandlung. Diese Strategie hat aufgrund dann

geringerer ESA-Dosierungen positive finanzielle Auswirkungen auf die gesamten ESA-Behandlungskosten, die der Autor mit durchschnittlichen jährlichen Einsparungen je Patient von 1.242 € (\$ 1.774/Patient/Jahr) angibt. In diesem Kontext berechnen GLENNGARD ET AL. (2008) und TONELLI ET AL. (2003) bei dialysepflichtigen Patienten die zusätzlichen Kosten pro zusätzlichem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) mit 56.000 € bzw. \$ 50-60.000 bei Erreichen eines Hämoglobinzielwertes von 11-12 g/dl vs. 9,5-10,5 g/dL und ein nachteiliges Kosten-Effektivitätsverhältnis für einen Hämoglobinzielwert von > 12 g/dl. Letzteres wurde auch von CLEMENT ET AL. (2010) bestätigt. Bis dato fehlt es aber auf diesem Gebiet an umfassenden gesundheitsökonomischen Evaluationen mit repräsentativen Nachbeobachtungszeiten, wo direkte und indirekte Kosten einer Behandlung niereninsuffizienter, anämischer Patienten - wie z.B. Kosten wegen Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit, Krankheitskosten für stationäre Aufenthalte, etc. - Berücksichtigung finden (SCHILLER ET AL., 2008). Generell sollten ökonomische Überlegungen nicht auf Jahrestherapiekosten bzw. dem Kostenvergleich zweier Wirkstoffe mit Fokus auf den kostengünstigsten beschränkt bleiben (COURTNEY ET AL., 2007; CUESTA GRUESO ET AL., 2009; LAFEUILLE ET AL., 2010; LAFEUILLE ET AL., 2012). Für zielgerichtete pharmakoökonomische Analysen müssen auch die Verhältnisse von Kosten, Dosierungen und Therapieintervallen sorgfältig einbezogen werden, v.a. auch, wenn es - wie hier - um Therapieumstellung von langwirksamen auf kurzwirksame ESAs und vice versa geht, deren Dosen nicht 1:1 im Verhältnis stehen (SHARMA ET AL., 2010; ORAZI, 2008; DUH ET AL., 2006). Nichts desto trotz sind die Ergebnisse dieser auf „Real-Life-Daten“ basierenden Studie zu den direkten DDD-Kosten Erythropoese stimulierender Substanzen und deren Einfluss auf die Ausgaben der GKV (= Budget Impact Analyse) eine wichtige Basisinformation für die Pharmakotherapieberatung in Bayern. Aufgrund verschiedener Parameter, die in der Datenbasis der KVB nicht vorliegen (z.B. Laborwerte, Krankenhausaufenthalte oder Arbeitsunfähigkeitstage) wäre eine Berechnung gesundheitsökonomischer Modelle nur unter Einbeziehung zusätzlicher externer Datenbanken möglich. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war eine solche Analyse – auch aufgrund der engen datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen der KVB-Datenbasen - leider nicht möglich.

In dieser Arbeit wird ein um 40-57% niedrigerer DDD-Verbrauch in der Prädialyse im Vergleich zur Dialyse ermittelt. Folglich könnten beachtliche Einsparpotenziale generiert werden, je später das Stadium der dialysepflichtigen Behandlung eintritt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient für eine Therapie mit EPO-Originalen (3x2000 I.E./Woche bzw. 30µg entspr. 6000 I.E./Woche) liegen zwischen 2.648 € - 2.938 € für kurzwirksames Epoetin und zwischen 4.300 € - 4.400 € für langwirksames Epoetin (LAUER-

TAXE, [ONLINE], s. Tab. 2); die Behandlungskosten für die Dialyse – einschließlich der Dialysesachkosten, Kosten für Krankenhausaufenthalte, Nachsorge und Medikation – wird in der Literatur von ICKS ET AL. (2010) bereits für das Jahr 2006 mit 54.777 € angegeben. Eine weitere Studie von LEFEBVRE ET AL. (2007) untersuchte den Nutzen einer Epoetin alfa-Therapie bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) vs. einer Kontrollgruppe ohne Epoetin-Therapie. Der Zeitraum bis zum Beginn der Dialyse konnte in der EPO-Gruppe dann auf 213 Tage (bei Stadium 4) und 104 Tage (bei Stadium 5) verlängert werden und lag im Mittel bei 156 Tagen, was Kosteneinsparungen von \$ 43.374 - \$ 59.222 pro EPO-Patient gleichkommt.

Im gleichen Kontext ermittelten MOYNEUR ET AL. (2008) signifikant niedrigere direkte (\$ 852) und indirekte (\$ 308) monatliche Kosten für EPO-behandelte Prädialysepatienten.

Insofern ergibt sich hinsichtlich der Behandlungskosten ein nennenswertes zusätzliches wirtschaftliches Potenzial, sofern bei Patienten das dialysepflichtige Stadium hinausgezögert werden kann.

6.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

6.3.1 ... hinsichtlich der Studienpopulation

Die administrativen Datenbasen der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns sind ein besonderes Instrument für die Gesundheitssystemforschung, da sie die ambulante vertragsärztliche Versorgung mit Diagnosen, erbrachten Leistungen und verordneten Arzneimitteln für alle GKV-Versicherten in Bayern (ca. 85% der bayerischen Bevölkerung und 1/7 aller GKV-Versicherten in Deutschland) nahezu komplett abbilden. Ein wesentlicher Vorteil bei der Nutzung der KVB-Datenbasen besteht darin, dass nicht – wie z.B. bei der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen (PMV-FORSCHUNGSGRUPPE, [ONLINE]) - Daten einer oder einiger weniger GKV-en mit ausgewähltem Bevölkerungsausschnitt in die Analysen einbezogen werden. Vielmehr können nicht vorselektierte Patienten aus dem „real-life“-Versorgungsalltag einer großen Kohorte mit Populationsbezug untersucht werden, weshalb folglich auch von einer Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden darf. Diese Datenbasis ist auch repräsentativ für Deutschland, da die KVB mit 1/7 aller deutschen GKV-Versicherten und mehr als 15.000 verschreibenden Ärzten deutschlandweit eine der größten

Datenbasen in Kassenärztlichen Vereinigungen vorhält (ARZTREGISTER, [KV-INTERN], KM-6 STATISTIK, [ONLINE]). Aufgrund ihrer zusätzlichen Vorteile, wie Aktualität, zeitnahe Verfügbarkeit, Kostengünstigkeit, der leistungserbringerüber-greifenden Perspektive und der Möglichkeit zur Analyse im Quer- und Längsschnitt sind sie äußerst wichtige und interessante Datenbasen für die epidemiologische Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie (GOTHE, 2008; MANGIAPANE, 2011, [ONLINE]; SCHREYÖGG & STARGARDT, 2012; SWART & IHLE, 2010).

6.3.2 ... hinsichtlich der Methodik

Eine besondere Stärke dieser Datenbasis ist, dass Analysen langer Zeiträume möglich sind; d.h. dass die Studienpopulation von chronisch niereninsuffizienten Patienten mit einer Erythropoetin-Therapie, die zunächst pro Quartal ermittelt wird, durch eine *STABILE KOHORTE* von Patienten ergänzt werden kann, die kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von mindestens sechs Quartalen unter ESA-Therapie sind und diese Ergebnisse insbesondere in der *KOHORTE DIALYSE* (n = 6.177) nochmals durch *LANGLÄUFER* (n = 1.886) untermauert werden, die über zwölf Quartale kontinuierlich mit Erythropoetin behandelt werden. Die Betrachtung eines längeren zusammenhängenden Auswertungs- und Therapiezeitraums führt zu noch genaueren Ergebnissen hinsichtlich des Arzneimittelverbrauchs, den tatsächlich verordneten Tagesdosen. Allerdings ist auch ein Bias bei der Patientenselektion nicht ganz auszuschließen, sofern es innerhalb des analysierten 6-Quartals-Zeitraums in den Therapielinien (*TL*) Biosimilar vs. Original unterschiedlich viele Therapieabbrecher („Drop outs“) gäbe. In diesem Fall würden Patienten, die definitiv über 1 ½ Jahre mit Erythropoetin therapiert werden, mehr von einer ESA-Therapie profitieren, was wiederum in einer falschen Schlussfolgerung enden könnte, dass die beiden *TL* Biosimilar und Original äquivalent sind. Da alle Patientencharakteristika der dialysepflichtigen Studienpopulation (n = 16.895) – stabile und nicht-stabile Patienten – vergleichbar sind, gibt es keinen Grund zur Annahme, dass der oben beschriebene Störfaktor (Confounder) aufgetreten sein könnte. Zusätzlich besteht über die Leistungsziffern des EBM die Möglichkeit, Patienten im Prädialyse-Stadium von dialysepflichtigen Patienten abzugrenzen. Bei der Diskussion und Interpretation der Ergebnisse stellte sich dieser Analyseschritt als ein besonders wichtiger heraus, da eine „Vermischung“ der beiden Subgruppen („*MISCH-KOHORTE*) zu einem heterogenen Patientenkontext mit unterschiedlichem Arzneimittelverbrauch führt. Zusätzlich würde eine solche Patientenselektion einen unkorrigierbaren Bias implizieren, da EPO-Biosimilars im Beobachtungszeitraum nicht für die subkutane Applikation in der Prädialyse zugelassen waren.

Die Datenbank der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns enthält Daten zu Alter, Geschlecht, Dialysestartzeitpunkt und Komorbiditäten, jedoch leider keine Angaben zu Schweregraden (wenn nicht explizit über Suffix der Diagnosecodierung anzugeben), Krankenhausaufenthalten, etc.. Dies könnte eventuell zu unbekanntem Ergebnis-Confoundern führen, da beispielsweise Schweregrade der Anämie oder ärztliche Meinungen gegenüber neuen Therapieoptionen nicht bekannt waren. Andererseits sind Patienten dieser Untersuchung mit biosimilarer ESA-Therapie sogar älter und haben mehr Komorbiditäten (s. Tab. 3). Des Weiteren enthält die Datenbank keine Labor- oder anderen klinischen Werte. Es kann deshalb nur angenommen werden, dass alle ESAs (sowohl Original- als auch Biosimilarverordnungen) nach bestem medizinischen Standard verabreicht und mit dem in den Fachinformationen angegebenen Zielwert unter Einhaltung der Therapieintervalle dosiert wurden, einem Hämoglobinzielwert von 10-12 g/dl. Andererseits weisen auch Ergebnisse aus klinischen Studien aufgrund ihrer Ein- und Ausschlusskriterien und der dadurch vorselektierten Patienten einen gewissen Grad der Unsicherheit auf. Dieser Umstand kann selbst in dieser großen Kohortenstudie nicht vollständig eliminiert werden, da es auch im Versorgungsalltag immer wieder Situationen gibt, die eine patientenadaptierte und andere medizinische Behandlung notwendig werden lassen, z.B. bei Umstellung von Original auf Biosimilar. In dieser Arbeit werden für die meisten Ergebnisse Interquartilsabstände (IQR) anstelle von 95%-Konfidenzintervallen (95% CI) berechnet, da DDD-Daten nicht normalverteilt sind. Zusammenfassend ist anzumerken, dass genau wie bei RCTs auch bei Datenbankanalysen gewisse Schwankungsbreiten der Ergebnisse toleriert werden (man geht bei 10-12% Unterschied von Äquivalenz aus) und dass peinlich genaue Schlussfolgerungen bzgl. der exakten Werte aufgrund der Routinedatenbasis nicht gezogen werden sollten, v.a. dann nicht, wenn die Patientenzahlen in bestimmten Subgruppen nur klein sind.

6.3.3 ... hinsichtlich der ökonomischen Berechnungen

Hinsichtlich der Budget-Impact-Analysen sind verschiedene Annahmen getroffen. Erstens stellen diese lediglich theoretische Schwellenwerte dar, berücksichtigen aber nicht individuelle therapeutische Erfordernisse der Patienten oder überzeugte medizinische Einschätzungen von Ärzten zu Sicherheit und Wirksamkeit Erythropoese-stimulierender Substanzen. Deshalb scheint eine 75%ige Substitution eher ein sehr optimistisches Ziel zu sein, da die Entwicklung aus der Vergangenheit zeigt, dass langfristige Bemühungen notwendig sind, um dieses ambitionierte Ziel zu erreichen

(GRABOWSKI, 2008). Eine weitere Einschränkung betrifft zweitens die Rabattverträge. Große Behandlungszentren, wie z.B. das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KFH, [ONLINE]) oder der Verband Deutsche Nierenzentren e.V. (DN, [ONLINE]), schließen individuelle Verträge mit ESA-Herstellern hinsichtlich der Preise. Deren Details bzgl. Preisabschlägen und Rabattierungen sind nicht öffentlich zugänglich, weshalb alle ökonomischen Analysen auf den in der LAUER-TAXE [ONLINE] allgemein zugänglichen Apothekenverkaufspreisen beruhen. Drittens, es fehlt bisher für dieses Indikationsgebiet eine gesundheitsökonomische Gesamtevaluation mit repräsentativem Nachbeobachtungszeitraum zur Abschätzung der Höhe aller aus Sicht der Gesellschaft relevanter direkter und indirekter Kosten. Trotz der intensiven Diskussionen rund um die Kosten sollte dennoch stets der große Nutzen einer ESA-Therapie bei Patienten mit renaler Anämie nicht außer Acht gelassen werden. Zu nennen sind vor allem eine gesteigerte Lebensqualität und weniger Bluttransfusionen, die teilweise mit schweren Komplikationen einhergehen können. Des Weiteren wird in Fachkreisen immer noch die Austauschbarkeit von ESA-Originalen mit Biosimilars kontrovers diskutiert. Aufgrund der Sicherheitsprofile aller ESAs darf und muss man allerdings von keinen signifikanten Unterschieden innerhalb der Gruppe der *Antianämika, andere* (DIMDI, [ONLINE]) ausgehen. Letztendlich basieren alle ökonomischen Überlegungen dieser Arbeit auf retrospektiven Ergebnissen und eine Fortschreibung der Analysen scheint angesichts zukünftiger Preisänderungen und Festbetragsanpassungen notwendig (s. Tab. 2).

7 Konklusion und Ausblick

7.1 Konklusion

Vor dem Hintergrund stetig steigender Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung und des wachsenden Stellenwertes der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das 2011 eingeführte AMNOG wird der Ruf nach gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien vor aber auch nach der Zulassung von Arzneimitteln immer lauter. Die Beantwortung von Fragen zum Status Quo des Therapieeinsatzes und –erfolges in Populationen (Pharmakoepidemiologie) setzt allerdings Zugriffsmöglichkeiten auf reale arzneimittelbezogene Daten voraus, die einen unverzerrten Blick auf die Routinebehandlungssituation im Versorgungsalltag gestatten (ANDERSOHN ET AL., 2008; FREEMANTLE, 2008, HASFORD ET AL., 2004). Auch wenn HASFORD ET AL. bereits im Jahre 2004 in ihrem Memorandum den Aufbau pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland mit Leistungs-, Diagnose- und Verordnungsdaten für notwendig erachten, ist bis dato trotz gesetzlicher Grundlage (§ 303 a-f SGB V, [ONLINE]) kein repräsentativer Routine-Datenpool hierzulande aufgebaut worden. Sekundärdaten wird bislang sogar immer noch mit einiger Skepsis begegnet, was die Reliabilität und auch die Validität betrifft. Doch bei Anwendung von großer methodischer Sorgfalt, definierten Ein- und Ausschlusskriterien vor Analyse in einem Studienkonzept und interpretativer Vorsicht der Ergebnisse gewähren sie aufgrund ihres Populationsbezugs Einblicke in die Arzneimittelversorgung, die von hoher therapeutischer Aussagekraft und ökonomischer Tragweite sein können (ANDERSOHN ET AL., 2008; GOTHE, 2008; SCHUBERT ET AL., 2008).

Als Empfänger vertragsärztlicher Abrechnungsdaten hat die KVB primär keinen Auftrag, ihre Daten für andere Zwecke als die der Abrechnung zu analysieren und aufzubereiten. Andererseits hat die KVB zur Sicherung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise die Vertragsärzte über preisgünstige, verordnungsfähige Leistungen zu informieren sowie nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen zu geben (§ 73 Abs. 8 SGB V, [ONLINE]). In diesem Kontext wird sowohl KVB-intern als auch -extern immer wieder der angemessene und korrekte Verwendungszweck dieser Datenquelle diskutiert; datenschutzrechtliche Aspekte spielen dabei zusätzlich eine große Rolle (IHLE, 2008).

Um detaillierte Kenntnisse zum Verbrauch von Erythropoese-stimulierenden Substanzen bei Patienten mit renaler Anämie im Therapiealltag gewinnen zu können, ist es unerlässlich, die einzelnen Indikationsgebiete

- Behandlung der renalen Anämie bei Patienten mit präterminalem Nierenversagen (Stadium *PRÄDIALYSE*) von der
- Behandlung der renalen Anämie bei Patienten mit terminalem Nierenversagen (Stadium *DIALYSE*) von der
- Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten

klar voneinander abzugrenzen. Dies ist nur über eine patientenbezogene Zusammenführung von Diagnose-, Leistungs- und Arzneimitteldaten möglich (§ 287 SGB V [ONLINE], Forschungsvorhaben zur Gewinnung epidemiologischer Erkenntnisse).

Die leitliniengerechte und der Versorgungsrealität entsprechende Behandlung sieht für Patienten mit präterminalem Nierenversagen die subkutane Gabe von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen vor. Für diese Kohorte quantifiziert sich ein um 40-57% niedrigerer Verbrauch an EPO-Originalen, wobei vorwiegend langwirksames Darbepoetin alfa und M-PEG Epoetin beta zum Einsatz kommen. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Studie den Tatbestand, dass entsprechend der Progression der Niereninsuffizienz der ESA-Verbrauch bei Patienten mit terminalem Nierenversagen deutlich höher ist und hier vorwiegend kurzwirksames Erythropoetin seinen Anwendungsschwerpunkt hat. Ferner bestätigen die Ergebnisse die in klinischen Studien gefundenen Erkenntnisse, dass der patientenindividuelle mediane ESA-Verbrauch – gemessen in DDDs – im Stadium der Dialyse bei Vergleich originärer vs. biosimilarer Wirkstoff „similar“ ist.

Trotz fehlender Laborwerte bzw. fehlender klinisch relevanter Endpunkte, wie z.B. der Veränderung des Hämoglobin-Wertes, unterstreicht diese populationsbezogene Studie, dass der Grad der Niereninsuffizienz und renalen Anämie äußerst therapierelevant ist und dass es für Analysen unerlässlich ist, die Indikationsgebiete klar voneinander zu trennen.

Die Anzahl dialysepflichtiger Patienten in Deutschland steigt pro Jahr um 3-5%. Mit geschätzten jährlichen 3 Mrd. Euro Kosten stellt die Niereninsuffizienz auch zunehmend ein sozioökonomisches und gesundheitspolitisch beachtenswertes Thema dar (DGFN: DAS NIERENPORTAL, [ONLINE]). Gerade deshalb ist auch von großem Interesse, dass die Ergebnisse der sich an die Analyse der Verbrauchsprofile der unterschiedlichen ESAs anschließenden ökonomischen Evaluation sowohl für die Vergangenheit (*historisch*, vor Anpassung des Festbetrages zum 01.11.2010), als auch bis heute eindeutige Einspar-

potenziale zeigen, auch wenn eine Behandlung mit Erythropoese- stimulierenden Arzneimitteln nur ein Teil der direkten Krankheitskosten ist (SCHILLER, 2008). Unter Zugrundelegung des Apotheken-Bruttopreises (ohne Berücksichtigung von möglichen Rabattverträgen) werden biosimilare Erythropoetine immer noch ca. 10% unter Festbetrag in Deutschland angeboten, und eine weitreichende Verschreibung von Biosimilars bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit renaler Anämie bietet somit ein nennenswertes wirtschaftliches Einsparpotenzial. Zusätzlich könnten aufgrund von medizinischem Fortschritt, einer Begleittherapie mit i.v.-Eisen zur Optimierung der ESA-Pharmakokinetik, einer Umstellung von intravenöser auf subkutane Applikation zur Minimierung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen und einer guten Patienten-compliance weitere Einsparpotenziale erzielt werden, da all diese Maßnahmen letztendlich zu weniger Krankenhausaufenthalten und weniger Arzt- bzw. Facharztbesuchen führen (ASPINALL ET AL., 2012; OHASHI ET AL., 2012).

Unter der Annahme von therapeutischer Äquivalenz ist es deshalb verständlich, dass Kassenärztliche Vereinigungen und Krankenkassen zur Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven die Implementierung von Mindest-Verordnungsquoten für Biosimilars in Arzneimittelvereinbarungen anstreben (GRIMMSMANN & HIMMEL, 2010).

7.2 Ausblick

Vor 2004 war Grundlage für die Berechnung von Festbeträgen in Deutschland - § 35 ABS. 1 SGB V; § 4 DER ANLAGE I ZUM 4. KAP. DER VERFO DES G-BA, (VERFAHRENS-ORDNUNG DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES, [ONLINE]) - die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD). Bis dato ist es die sogenannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Gesamtwirkstärke, korrigiert um das Verhältnis von durchschnittlichen Therapieintervallen und durchschnittlichen therapiefreien Tagen. Als Datenbasis für die Berechnung dienen die Jahresdaten der GKV nach § 84 ABS. 5 SGB V (SGB V, [ONLINE]). Die verordnungsgewichteten Vergleichsgrößen basieren damit auf der Ist-Situation des zugelassenen Marktangebots und der real verordneten Packungen. Therapierelevante Aspekte, wie deutlich niedrigere Dosierungen bei Patienten mit prä-terminalem Nierenversagen bzw. der Einsatz von langwirksamen Epoetinen vorwiegend in der Prädialyse, gehen folglich nicht in die G-BA-Vergleichsgrößenberechnung ein, da eine anteilige Gewichtung der Verordnungen nach Indikationen oder Anwendungsschwerpunkten nicht möglich ist.

Auch wenn das Bundessozialgericht die grundsätzliche Geeignetheit der Methode nicht anzweifelt, bleibt zu diskutieren, inwiefern und ob es durch die derzeit angewandte Berechnung zu inadecuaten Vergleichsgrößen kommen kann, da „therapeutisch relevante Faktoren unter den Tisch fallen“ (LSG BERLIN-BRANDBURG 2009, [ONLINE]).

Nach meinem Wissensstand sind bis dato keine Studien veröffentlicht, die unter klarer Trennung nach Erkrankungsgrad einen Äquivalenzvergleich von Wirkstoffen auf Sekundärdatenbasis mit zusätzlicher Kosten- und Wirtschaftlichkeitsanalyse zum Ziel haben. Es bleibt spannend und interessant, ob durch diese Ergebnisse für die Festbetragsgruppe *Antianämika, andere* bzw. durch weitere Studienerkenntnisse aus pharmakoepidemiologischen Datenbasen mit eindeutigem Abbild der „Real-Life“-Versorgungsstruktur zusätzlich andere Berechnungsmethoden in der G-BA-Verfahrensordnung Berücksichtigung finden werden.

Literaturverzeichnis

- Aapro M, Cornes P, Sun D, Abraham I (2012) Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Ther Adv Med Oncol* 4(3): 95-105.
- Abu-Alfa AK, Sloan L, Charytan C, Sekkarie M, Scarlata D, Globe D, Audhya P (2008) The association of darbepoetin alfa with hemoglobin and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *Curr Med Res Opin* 24 (4): 1091-1100.
- Agarwal A, Silver MR, Walczyk M, Liu W, Audhya P (2007) Once-monthly darbepoetin alfa for maintaining hemoglobin levels in older patients with chronic kidney disease. *J Am Med Dir Assoc* 8 (2): 83-90.
- Anderson F, Garbe E (2008) Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 51: 1135-1144.
- Arzneimittelvereinbarung (2009) nach § 84 Abs. 1 SGB V für das Jahr 2009 zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns und den Krankenkassen. [online]. Verfügbar unter: <http://www.kvb.de/praxis/verordnungen/gesetzliche-grundlagen/gesetzliche-grundlagen-arzneimittel/amv-2009/> [28.09.2012].
- Arzneimittelvereinbarung nach § 84 Abs. 1 SGB V für das Jahr 2010 zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns und den Krankenkassen. [online]. Verfügbar unter: <http://www.kvb.de/praxis/verordnungen/gesetzliche-grundlagen/gesetzliche-grundlagen-arzneimittel/amv-2010/> [28.09.2012].
- Arztregister der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (n.d.). [KVB-intern]. [30.01.2014].
- Aspinall SL, Cunningham FE, Zhao X, Boresi JS, Tonnu-Mihara IQ, Smith KJ, Stone RA, Good CB; ESA Clinic Study Group (2012) Impact of pharmacist-managed erythropoiesis-stimulating agents clinics for patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 60(3): 371-379.
- Biggar P, Ketteler M, Hennemann H, Domling R (2008) Switch of ESA therapy from darbepoetin-alpha to epoetin-beta in hemodialysis patients: a single-center experience. *Clin Nephrol* 69 (3):185-192.
- Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brunisholz M, Keusch G, Rey S, von Albertini B (2008) Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant* 23 (1): 301-308.
- Brinks V, Hawe A, Basmeh AH, Joachin-Rodriguez L, Haselberg R, Somsen GW, Jiskoot W, Schellekens H (2011) Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res* 28(2): 386-393.
- Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner J, Wagener T (2004) Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19(5): 1224-1230.

- Bundesversicherungsamt (2010) Anlage Ä2-ICD2008 der Änderungsbekanntgabe vom 08. März 2010, Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 3. Juli 2008 in der Änderung vom 08. März 2010 [online]. Verfügbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_108/nn_1440668/DE/Risikostruktur/ausgleich/Festlegungen/Aenderungsbekanntgabe_08032010.html [03.10.12].
- Castillo N, Garcia-Garcia P, Rivero A, Jiménez-Sosa A, Macia M, Getino MA, Méndez ML, Garcia-Pérez J, Navarro-González JF (2012, Jul 16) Should we adjust erythropoiesis-stimulating agent dosage to postdialysis hemoglobin levels? A pilot study. *BMC Nephrol* 13(1): 60.
- Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns BJ (2010) An economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents in CKD. *Am J Kidney Dis* 56(6): 1050-1061.
- Cocca V, Schröder H (2012) Ökonomische Aspekte des deutschen Arzneimittelmarktes 2011. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungsreport 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 204-207.
- Courtney AE, McNamee PT, Maxwell AP (2007) Cost should be the principal determinant of choice of erythropoiesis-stimulating agent in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 107: c14-19.
- Covic A, Kuhlmann MK (2007) Biosimilars: recent development. *Int Urol Nephrol*; 39(1): 261-6.
- Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G, Coppo R, Frazao JM, Goldsmith D, Ronco P, Spasovski GB, Stenvinkel P, Utas C, Wiecek A, Zoccali C, London G (2008) Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know – a position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol Dial Transplant* 23(12): 3731-3737.
- Cuesta Grueso C, Poveda Andrés JL, Garcia Pellicer J, Romá Sánchez E (2009) [Cost minimization analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis]. *Farm Hosp* 34: 68-75.
- Curran MP, McCormack PL (2008) Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 68: 1139-1156.
- DGfN (n.d.) Das Nierenportal: Dialyse. [online]. Verfügbar unter: <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/dialyse.htm> [29.09.12].
- DIMDI (n.d.) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Amtliche ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. [online]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm> [08.10.12].
- DIMDI (n.d.) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale Klassifikation für Krankheiten ICD 10-GM. [online]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm> [08.10.12].
- Dranitsaris G, Amir E, Dorward K (2011) Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 71: 1527-1536.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE Investigator (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355: 2071-2084.

- Duh MS, Mody SH, Scott McKenzie R, Lefebvre P, Gosselin A, Tak Piech C (2006) Dosing patterns and costs of erythropoietic agents in patients with chronic kidney disease not on dialysis in managed care organizations. *Clin Ther* 28: 1443-1450.
- EPAR – European public assessment reports. [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. [29.09.2012].
- European Medicines Agency (n.d.) Regulatory: Biological Guidelines [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000082.jsp&mid=WC0b01ac0580027547&jsenabled=true [29.09.2012].
- Fisher JW (2003) Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 228 (1): 1-14.
- Freemantle N (2008) Reale-Welt-Studien zur Beantwortung von Reale-Welt-Fragen. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 77-81.
- Garbe E, Suissa S (2005) Pharmacoepidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (eds.) *Handbook of Epidemiology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1226-1266.
- Glaeske G, Schicktanz C (2011) BARMER GEK Arzneimittelreport 2011. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2009 bis 2010.
- Glenngard AH, Persson U, Schon S (2008) Cost-effectiveness analysis of treatment with epoetin-alpha for patients with anaemia due to renal failure: the case of Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 42(1): 66-73.
- Gothe H (2008) Pharmakoepidemiologie. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 51: 1145-1154.
- Gottlieb S (2008) Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm* 65(14 Suppl 6): 2-8.
- Grabowski H (2008) Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. *Nat Rev Drug Discov* 7: 479-488.
- Grimmsmann T, Himmel W (2010) Inwieweit bilden definierte Tagesdosen (DDD) die tatsächlich verordneten Tagesdosen ab? Eine Analyse ambulanter Verordnungsdaten. *Gesundheitswesen* 72: 412-418.
- Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U; INJ-Study Group (2009) Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 72(5): 380-390.
- Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K (2012) Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- α HX 575 in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *Clin Nephrol* 77(1): 8-17.
- Hasford J, Schubert I, Garbe E, Dietlein G, Glaeske G (2004) Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. GEK-Edition „Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse“, Band 33, Asgard-Verlag, St. Augustin. S. 9/33.

- Hoffmann F, Andersohn F, Giersiepen K, Scharnetzky E, Garbe E (2008) Validierung von Sekundärdaten. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 51: 1118-1126.
- Hoffmann W, Bobrowski C, Fendrich K (2008) Sekundärdatenanalyse in der Versorgungsepidemiologie. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 51: 1193-1201.
- Hörl WH, Vanrenterghem Y, Canaud B, Mann J, Teatini U, Wanner C, Wikström B (2005) Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. Nephrol Dial Transplant 20 (Suppl 3): iii25-iii32.
- Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M, Ode M, Roth K; Epo-Pass-Study-Group (2012) Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin alfa) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10-12g/dl. Clin Nephrol 78: 24-32.
- Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rahtmann W, Giani G, Rump LC, Trapp R, Koch M (2010, May) Costs of dialysis—a regional population-based analysis. Nephrol Dial Transplant 25(5): 1647-1652.
- Ihle P (2008) Datenschutzrechtliche und methodische Aspekte beim Aufbau einer Routinedatenbasis aus der Gesetzlichen Krankenversicherung zu Forschungszwecken. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 51: 1127-1134.
- Jelkmann W (2007) Recombinant EPO production—points the nephrologist should know. Nephrol Dial Transplant 22(10): 2749-2753.
- Jelkmann W (2009) Efficacy of recombinant erythropoietins: is there unity of international units? Nephrol Dial Transplant 24(5): 1366-1368.
- Jelkmann W (2010) Biosimilar epoetins and other „follow-on“ biologics: update on the European experiences. Am J Hematol 85: 771-780.
- Käser B (2013) Wie gehen Krankenkassen mit Biosimilars um? Kommen auch hier Rabattverträge? Vortrag auf dem Euroforum Berlin: Generika und Biosimilars. Neue Perspektiven im Arzneimittelmarkt 2013/2014 am 26.09.2013 zum Programmpunkt: Biosimilars – eine Bestandsaufnahme. [online]. Verfügbar unter: http://www.euroforum.de/veranstaltungen/generika_und_biosimilars_septemner_2013/programm [24.11.13].
- KBV (n.d.) Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/8156.html> [08.10.12].
- KM 6-Statistik (n.d) [online]. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Mitgliederstatistik_KM6.xls [24.01.14].
- Krauth C, Hessel F, Hansmeier T, Wasem J, Seitz R, Schweiker B (2005) Empirical standard costs for health economic evaluation in Germany – a proposal by the working group methods in health economic evaluation. Gesundheitswesen 67: 736-746.
- Krivoshiev S, Todorov VV, Manitius J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R (2008) Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. Curr Med Res Opin 24(5): 1407-1415.

- Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A (2010) Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance of renal anemia. *Adv Ther* 27(2): 105-117.
- Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.kfh.de/> [22.02.14].
- Lafeuille MH, Bailey RA, Vekeman F, Kilpatric BS, Senbetta M, Piech CT, Lefebvre P (2010) Drug utilization and cost for erythropoiesis-stimulating agents in a long-term care resident population with chronic kidney disease. *Consult Pharm* 25: 493-500.
- Lafeuille MH, Bailey RA, Vekeman F, Scott McKenzie R, Lefebvre P (2012) Utilization and cost comparison of erythropoiesis-stimulating agents in inpatient and outpatient hospital settings. *J Med Eco* 15(2): 352-360.
- LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO® LAUER-Taxe (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem> [25.07.2013].
- Lefebvre P, Duh MS, Mody SH, Bookhart B, Piech CT (2007, Feb) The economic impact of epoetin alfa therapy on delaying time to dialysis in elderly patients with chronic kidney disease. *Dis Manag* 10(1): 37-45.
- Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J (2003) Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 18(2): 362-269.
- LSG Berlin Brandenburg (2009) AZ S 81 KR 1781/07. [online]. Verfügbar unter: <http://www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE090052415&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10> [24.11.2013].
- Macdougall IC (2008) Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(1): 200-207.
- Mangiapane S, Riens B, Augustin J (2011) Populationsbildung auf Grundlage von Abrechnungsdaten der vertragsärztlichen Versorgung.[online]. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/methodische-aspekte-der-versorgungsforschung/?tab=4&uid=10> [29.09.2012].
- March S, Rauch A, Thomas D, Bender S, Swart E (2008) Datenschutzrechtliche Vorgehensweise bei der Verknüpfung von Primär- und Sekundärdaten in einer Kohortenstudie: die lidA-Studie. *Gesundheitswesen*. Ausgabe EFirst, 2012.
- Mattison N, Mestre-Ferrandiz J, Towse A (2010) Biosimilars: How much entry and price competition will result? London: Office of Health Economics.
- Menezes AJ, van Oorschot PC, Vanstone SA (1996) Handbook of applied cryptography. CRC Press, Kap. 9, 324. Verfügbar unter: <http://cacr.uwaterloo.ca/hac/about/chap9.pdf> [15.06.2014].
- Mengel K (2011) Antianämika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungsreport 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 299-309.
- Mengel K (2012) Antianämika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungsreport 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 305-309.

- Moyneur E, Bookhart BK, Mody SH, Fournier AA, Mallett D, Duh MS (2008, Feb) The economic impact of pre-dialysis epoetin alpha on health care and work loss costs in chronic kidney disease: an employer's perspective. *Dis Manag* 11(1): 49-58.
- Ohashi N, Sakao Y, Yasuda H, (2012) Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 5: 53-60.
- Orazi E (2008) [Switch from Darbepoetin-alpha to Epoetin-alpha: cost and efficacy comparison for haemodialytic patients over one year follow-up in a single centre]. *G Ital Nefrol* 25: 223-226.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. (2009 Nov 19) A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361(21): 2019-2032.
- PHARAO - Objektive Arzneimittelanaysen (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.kvb.de/partner/versorgungsforschung/pharma-kooperationen/> [29.09.2013].
- PMV Forschungsgruppe (n.d.) [online]. Verfügbar unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/content/02_forschung/02_b_sekundaerd_1.htm [24.02.14].
- Schellekens H (2004) Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm* 3: 43-47.
- Schellekens H, Moors E (2010) Clinical Comparability and European biosimilar regulations. *Commentary. Nat Biotechnol.* 28 (1): 28-31.
- Schiller B, Doss S, DE Cock E, Del Aquila MA, Nissenson AR (2008) Costs of managing anemia with erythropoiesis-stimulating agents during hemodialysis: a time and motion study. *Hemodial Int* 12: 441-449.
- Schneeweiss S, Avorn J (2008) A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 58: 323-337.
- Schöffski O, Müller HJ, Kostev K, Claus V (2011) Verbrauch von erythropoese-stimulierenden Faktoren in der Therapie der renalen Anämie: Analyse von Verwaltungsdaten aus der Routineversorgung in Deutschland. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 40 (2): 84-90.
- Schreyögg J, Stargardt T (2012) Gesundheitsökonomische Evaluation auf Grundlage von GKV-Routinedaten. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 55: 668-676.
- Schubert I, Köster J, Küpper-Nybelen J, Ihle P (2008) Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 51: 1095-1105.
- Sharma A, Yee J, Gandra SR, Khan I, Petersen J (2010) Estimate of maintenance EPO to darbepoetin alfa dose conversion ratio in a hospital-based dialysis patient population. *Curr Med Res Opin* 26: 2679-2687.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE (2005) Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 11 (7): 449-457.
- Simeons S (2011) Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res* 3: 29-36.

- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355: 2085-2098.
- Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M (2009)/(1) Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin Pharmacol* 9: 10.
- Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M (2009)/(2) Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations. *Pharmacology* 83(2): 122-130.
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 35 Abs. 1. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35.html> [05.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 73 Abs. 8. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/73.html> [05.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 84 Abs. 5. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/84.html> [08.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 129. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/129.html> [15.02.14].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) §130a Abs. 8. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html> [19.02.14].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 287. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/287.html> [06.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 295. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/295.html> [06.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 300 Abs. 2. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/300.html> [06.10.12].
- Sozialgesetzbuch V (n.d.) § 303a ff.. [online]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/303a.html> ff. [05.10.12].
- Spitzenverband Bund der Krankenkassen (2011) Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 1. Februar 2011 (mit Anlage 1 in der Fassung vom 1. August 2011). Verfügbar unter: <http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvetraege.jsp> [15.02.2014].
- Swart E, Ihle P (2010) Methoden der Sekundärdatenanalyse. *Gesundheitswesen* 72(6): 315.
- Sydow S, Grayer KH (2012) Biosimilars: Die Sicht der Innovatoren. *Pharm. Unserer Zeit* DOI:10.1002/pauz.201200494.
- Tonelli M, Winkelmayer WC, Jindal KK, Owen WF, Manns BJ (2003) The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 64(1): 295-304.

- Verband Deutsche Nierenzentren e.V. (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.ddnae.de/> [22.02.14].
- Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/institution/auftrag/Verfahrensordnung/> [05.10.12].
- VFA (n.d.) Verband Forschender Arzneimittelhersteller (n.d.) [online]. Verfügbar unter: <http://www.vfa-bio.de/biosimilars> [01.10.13].
- Wiecek A, Ahmed I, Scigalla P, Koytchev R (2010) Switching epoetin alfa and epoetin zeta in patients with renal anemia on dialysis. Posthoc analysis. *Adv Ther* 27(12): 941-952.
- WIdO Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen und DIMDI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.) (2010) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche deutsche Fassung, Köln (2010). [online]. Verfügbar unter: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [01.10.12].
- Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus C, Scigalla P, Koytchev R (2008) Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin* 24(3): 625-637.

Tabellen

Tabelle 10a: ICD 10 GM bis 2009 (NACH DIMDI)

ICD-10	Bedeutung
N18..0	Terminale Niereninsuffizienz, Chronische Niereninsuffizienz, Stadium V, Dialysepflichtig, Glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche
N18.8-	Sonstige chronische Niereninsuffizienz N18.80: einseitige chron. Nierenfunktionsstörung, der relative Funktionsanteil der betroffenen Niere liegt unter 35% N18.81: Chronische Niereninsuffizienz Stadium I, Glomeruläre Filtrationsrate 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche oder höher N18.82: Chronische Niereninsuffizienz Stadium II, Glomeruläre Filtrationsrate 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche N18.83: Chronische Niereninsuffizienz Stadium III, Glomeruläre Filtrationsrate 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche N18.84: Chronische Niereninsuffizienz Stadium IV, Glomeruläre Filtrationsrate 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche, präterminale Niereninsuffizienz N18.89: Chronische nicht-terminale Niereninsuffizienz, Stadium nicht näher bezeichnet
N18.9-	Chronische Niereninsuffizienz, nicht näher bezeichnet

Tabelle 10b: ICD 10 GM ab 2010 (DIMDI, [ONLINE])

ICD-10 (ab 2010)	Bedeutung
N18..1	Chronische Nierenkrankheit, Stadium I, Glomeruläre Filtrationsrate 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche oder höher
N18.2	Chronische Nierenkrankheit, Stadium II, Glomeruläre Filtrationsrate 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium III, Glomeruläre Filtrationsrate 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium IV, Glomeruläre Filtrationsrate 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche, Präterminale Niereninsuffizienz
N18.5 = N18.0 (bis 2009)	Chronische Nierenkrankheit, Stadium V, chronische Urämie, dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, Glomeruläre Filtrationsrate unter 15ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche
Z49.1	Dialysebehandlung (Hämodialyse)
Z49.2	Dialysebehandlung (Peritonealdialyse)
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz

Tabelle 11: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab (KBV, STAND 2011 [ONLINE])

GOP	Bedeutung
Kap. 13.3.6 Gebührenordnungspositionen der Nephrologie und Dialyse	
13590-13592	Grundpauschale (Arzt-Patienten-Kontakt, Arzbrief, etc.)
13600	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines chronisch niereninsuffizienten Patienten
13601	Zusatzpauschale Behandlung eines Nieren-Transplantatträgers
13602	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines dialysepflichtigen Patienten
13610	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Hämodialyse als Zentrums- bzw. Praxishämodialyse, Heimdialyse oder zentralisierter Heimdialyse, oder bei intermittierender Peritonealdialyse, einschl. Sonderverfahren
13611	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Durchführung einer Peritonealdialyse (CAPD od. CCPD)
13612	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 13610 od. 13611 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
13620	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese
Kapitel 40.14 Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen, CAPD, CCPD, als Zentrums- bzw. Praxisdialyse, Heimdialyse oder zentralisierte Heimdialyse einschl. Sonderverfahren	
40800	bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bis zum 59. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung ohne manifesten behandlungspflichtigen Diabetes mell., je Behandlungswoche
40801	bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bis zum 59. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung ohne manifesten behandlungspflichtigen Diabetes mell., bei Feriendialyse, bei Dialysen wg. berufl. bedingter Abwesenheit, höchstens 2x/Kalenderwoche
40802	bei Versicherten ab dem vollendeten 59. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung ohne manifesten behandlungspflichtigen Diabetes mell., je Behandlungswoche
40803	bei Versicherten ab dem vollendeten 59. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung ohne manifesten behandlungspflichtigen Diabetes mell., bei Feriendialyse, bei Dialysen wg. berufl. bedingter Abwesenheit, höchstens 2x/Kalenderwoche
40804	bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung mit manifestem behandlungspflichtigen Diabetes mell., je Behandlungswoche
40805	bei Versicherten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung mit manifestem behandlungspflichtigen Diabetes mell., bei Feriendialyse, bei Dialysen wg. berufl. bedingter Abwesenheit, höchstens 2x/Kalenderwoche
40810	Zuschlag zur Kostenpauschale für die Infektionsdialyse
40811	Zuschlag zur Kostenpauschale für die Infektionsdialyse, höchstens 2x/Kalenderwoche
40812	Zuschlag für die intermittierende Peritonealdialyse
40813	Zuschlag zur Kostenpauschale für die Peritonealdialyse, höchstens 2x/Kalenderwoche
40820	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen, CAPD, CCPD als Zentrums- bzw. Praxisdialyse, Heimdialyse od. zentralisierte Heimdialyse, einschl. Sonderverfahren bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, je Behandlungswoche
40821	Kostenpauschale für Sachkosten bei Durchführung von Hämodialysen, CAPD, CCPD als Zentrums- bzw. Praxisdialyse, Heimdialyse od. zentralisierte Heimdialyse, einschl. Sonderverfahren bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, bei Feriendialyse, bei Dialysen wg. berufl. bedingter Abwesenheit, höchstens 2x/Kalenderwoche

Tabelle 12: Mögliche Ursachen für Lücken im Therapiemuster einer Kohorte

<p>A) den Daten/Routinedaten per se geschuldet</p> <ul style="list-style-type: none"> • fehlende lebenslange Versichertennummer (= keine Versichertenstammdaten) sowohl in den AVD- als auch in den SIS-Daten (MANGIAPANE ET AL., 2011) • unkorrekte Ausstellung des Rezepts, z.B. ohne Versichertennummer, schiefe Bedruckung • unkorrekter Rezept-Scan im ARZ • vergessene Dokumentation von Arztseite für Rezept und/oder Diagnose und/oder GOP • Kassenfusionen und Änderungen der Karten-IK, kein Pendant mehr bei VKNR • AVD enthalten alle Verordnungen, auch die aus Selektivverträgen. SIS enthält keine Daten aus Verträgen, die nicht über das KV-System abgerechnet werden als auch keine Daten aus anderen Sektoren des Gesundheitssystems (z.B. stationäre Daten)
<p>B) der Praxis bzw. dem „Patienten“ geschuldet (MANGIAPANE ET AL., 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Weiter-)Behandlung/Dialyse bei einem „nicht-bayerischen“ Arzt • Umzug des Patienten/Wohnort außerhalb Bayerns (= neue Versichertennummer und/oder neues Institutskenzeichen) • Namensänderung des Patienten (Heirat, unterschiedliche Schreibweisen) • Urlaub des Patienten – Behandlung außerhalb Bayerns • Kassenwechsel des Patienten = neue Versichertennummer und neues Institutskenzeichen (deutschlandweit 10% mehr Pat. als Versicherte laut KM6-Statistik [online]) • Drug Holidays • Inkonsistenz der dokumentierten Patientenkriterien über 6-Q-Zeitraum, Zugehörigkeit zu anderer Kohorte (z.B. Prädialyse), v.a. für Patienten, die im Auswertungszeitraum dialysepflichtig werden.

Abbildungen

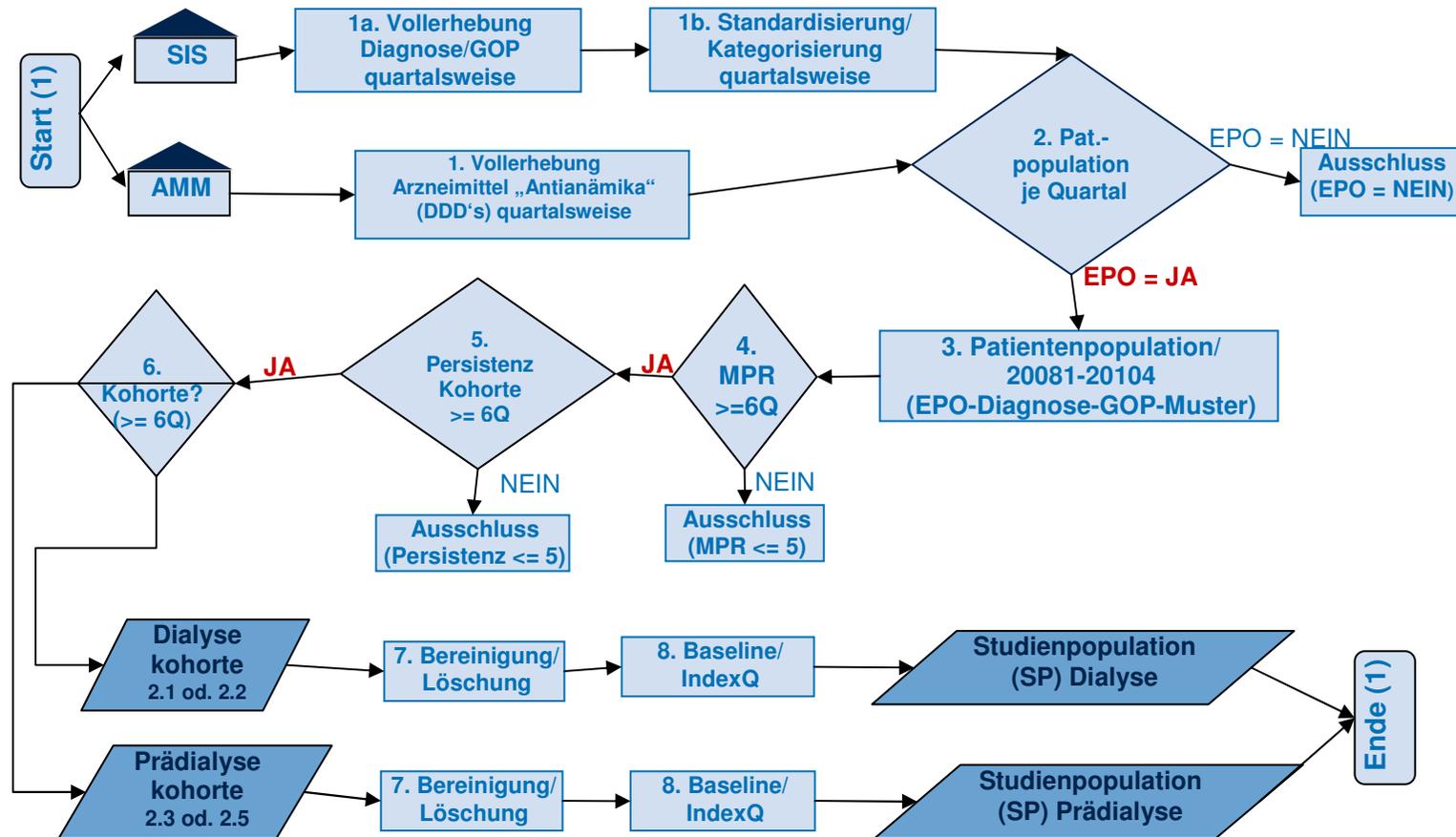


Abbildung 12a: Auswertungsflowchart „Datentransformation“ - schematisch

START (Auswertung nach Studienplan)	
Auswertungszeitraum 20081-20104, Auswertungsvariablen: Diagnose, GOP's und DDD-Verbrauch (PZN-basiert)	
SIS	AMM
1a. Vollerhebung Diagnose und GOP quartalsweise <ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten mit N18 (G) ■ Patienten mit Z49/Z99 (G) ■ Patienten mit EBM Kap. 13 ■ Patienten m. EBM Kap 40 	1. Vollerhebung Arzneimittel quartalsweise <ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten mit Arzneimittel der Indikationsgruppe „Antianämika“ ■ ATC = AB03XA.. ■ Relevante Variablen: Pharmazentralnummer, ATC-Code (7-stellig), DDD's, Standardwidoname, Anzahl Verordnungen,
1b. Standardisierung/Kategorisierung quartalsweise <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Patienten m. N18 + Z49/Z99 + GOP 13/40 2.2 Patienten m. N18, ohne Z49/Z99 + GOP 40 2.3 Patienten m. N18, ohne Z49/Z99 + GOP 13 2.4 Patienten m. N18 + Z49/Z99, ohne GOP 2.5 Patienten m. N18, ohne Z49/Z99, ohne GOP 	
2. Patientenpopulation quartalsweise: a) Festlegungen/Kohortenbildung: 2.1 + 2.2. Dialyse, 2.3. + 2.5 Prädialyse, 2.4 undefined b) Nach Merge „Arzneimittelverbrauchsdaten (DDD's = EPO-Therapie JA)“: Ausschluss Patienten ohne EPO-Therapie	
3. Patientenpopulation mit EPO-Therapie/Gesamtkollektiv über Zeit (20081-20104) = EPO-Diagnose-GOP-Muster Mergen der Quartals-Dateien: Bilden Zeitreihe 20081-20104 (s. Excel-Sheet)	
4. Validierung Kriterium „EPO-Medication Possession Ratio (MPR)“ $\geq 6 Q$ = Einschluss in Studienpopulation	
5. Validierung Kriterium „Zeit“ und „Dauerdiagnose“ für „Dialyse-“ bzw. „Prädialysekohorte“ $\geq 6Q$ = Einschluss in Studienpopulation (d.h. Diagnose ist fortlaufend über mind. 6 Quartale dokumentiert)	
6. Fall- bzw. Kohortendefinition, Sortierung und Trennung: „Dialysekohorte“/„Prädialysekohorte“ (= Outputdatei)	
7. Datentransformation/Bereinigung: a) Bereinigung der Quartale: „Löschen“ der DDD's vor und nach Lücken (sofern vorhanden) b) Bereinigung der Quartale: „Löschen“ der DDD's der jeweils anderen Kohorte (sofern vorhanden)	
8. Modifikation der „Zeitschiene“ für die Studienpopulation: Erstellen Baseline/Patient/Kohorte (= Bestimmung des Index-Quartals – Persistenz EPO-Therapie + Kohortenzugehörigkeit)	
ENDE (Basistransformation Daten)	

Abbildung 12b: Auswertungsflowchart „Datentransformation“ - Legende)

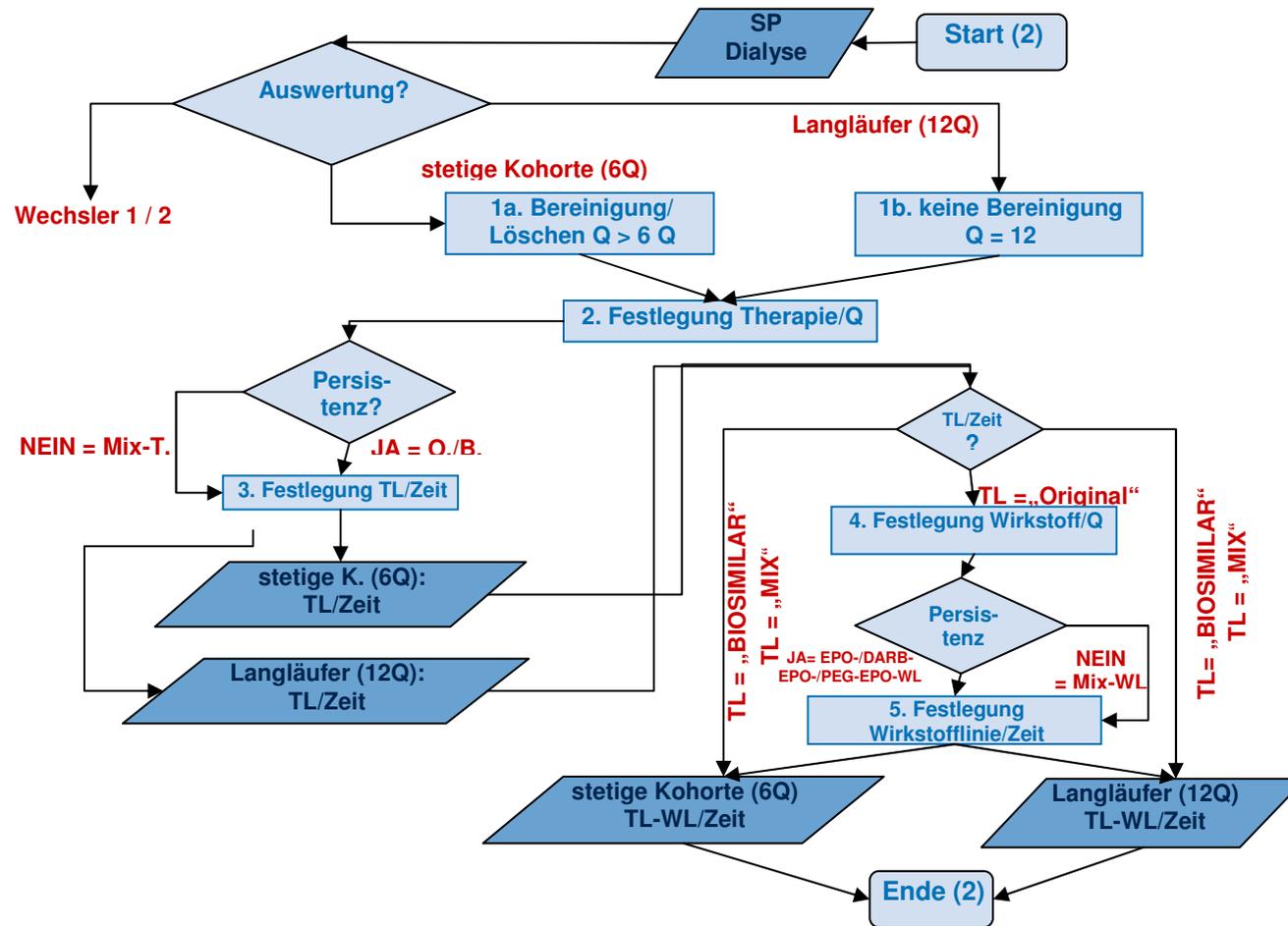


Abbildung 13a: Auswertungsflowchart KOHORTE DIALYSE - schematisch

START (2): Studienpopulation (SP) Dialyse	
Stetige Kohorte (6Q)/ Langläufer (12 Q)	Wechsel-Kohorte (s. Folie 23)
	Wechsler 1: 3 Q Original/3 Q Biosimilar (vice versa) Wechsler 2: 3 Q Original/1 Q Mix/ 3 Q Biosimilar (vice versa)
1a. Datentransformation/Bereinigung: Bereinigung der Quartale: "Löschen" der DDD's > 6 Q (sofern vorhanden) 1b. Verbrauchszahlen über 12 Q vorhanden, kein Löschen notwendig	A. Bereinigung/Löschen: Bereinigung der Quartale: "Löschen" der DDD's vor und nach Lücken (sofern vorhanden)
2. Festlegung Therapie/Quartal: Original-(präparat (1)), Biosimilar-(präparat (2)), „Mix“ (= Original und Biosimilar in einem Quartal (3)); Trennung über Präparatname (s. Übersichtstabelle: forschende Pharma-Unternehmen)	B. Festlegung Therapie/Quartal: Original-(präparat (1)), Biosimilar-(präparat (2)), „Mix“ (= Original und Biosimilar in einem Quartal (3)); Trennung über Präparatname (s. Übersichtstabelle: forschende Pharma-Unternehmen)
3. Festlegung Therapielinie (TL)/Zeit bei Persistenz 6Q/12Q = J/N Persistenz JA = Original-TL (1) bzw. Biosimilar-TL (2), Persistenz NEIN = „Mix“-TL (3) = Original und Biosimilar in einem Quartal bzw. Wechsel über Zeit; Festlegung je nach Therapiemuster aus 2)	C. Identifikation Therapiemuster über Gesamtzeitraum und Festlegung Wechselkohorte/Zeit: <ul style="list-style-type: none"> ■ Wechsler 1/ 1: 3 Q Original/3 Q Biosimilar ■ Wechsler 1/ 2: 3 Q Biosimilar/ 3 Q Original ■ Wechsler 2/ 1: 3 Q Original/1 Q Mix/3 Q Biosimilar ■ Wechsler 2/ 2: 3 Q Biosimilar/1 Q Mix/3 Q Original
4. Therapielinie (TL)/Zeit = Original (1): Festlegung Wirkstoff/Q: Original-Epoetin-(Präparat (1)) = AB03XA01, Darbepoetin-(Präparat (2)) = AB03XA02, PEG-Epo-(Präparat (3)) = AB03XA03; Mix = 2-3 Original-Wirkstoffe in 1Q; Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen) Therapielinie (TL)/Zeit = Biosimilar (2) = AB03XA01 od. TL Mix ohne Spezifizierung	D1. Bereinigung/Löschen: Bereinigung der Quartale: "Löschen" der DDD's außerhalb Muster D2. Bereinigung/Löschen: Bereinigung der Quartale: "Löschen" der DDD's außerhalb Muster und "Löschen" der DDD's in Mixquartal (= Umstellungsquartal, Original + Biosimilar in 1Q)
5. Festlegung Wirkstofflinie (WL)/Zeit bei Persistenz 6Q/12Q = J/N: Persistenz JA = O-EPO-WL (1), DARB-EPO-WL (2), PEG-EPO-WL (3), Persistenz NEIN = „MIX“-WL (4) =Originalpräparate in einem Quartal bzw. Wechsel über Zeit; Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen)	E. Therapie/Q = Original (1): Festlegung Wirkstoff/Q : Original-Epoetin- (Präparat (1)) = AB03XA01, Darbepoetin-(Präparat (2)) = AB03XA02, PEG-Epo-(Präparat (3)) = AB03XA03; Mix = 2-3 Original-Wirkstoffe in 1Q; Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen) Therapielinie (TL)/Zeit = Biosimilar (2) = AB03XA01 od. TL Mix ohne Spezifizierung
	F. Festlegung Wirkstofflinie (WL) bei Persistenz über Zeit (3Q) = J/N: Persistenz JA = O-EPO-WL (1), DARB-EPO-WL (2), PEG-EPO-WL (3), Persistenz NEIN = „MIX“-WL (4) =Originalpräparate in einem Quartal bzw. Wechsel über Zeit; Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen)
ENDE (2): Master_DL_stetigeKohorte_6Q---Master_DL_Langlaeuer_12Q---Master_DL_WL1/2_6Q	

Abbildung 13b: Auswertungsflowchart *KOHORTE DIALYSE* - Legende

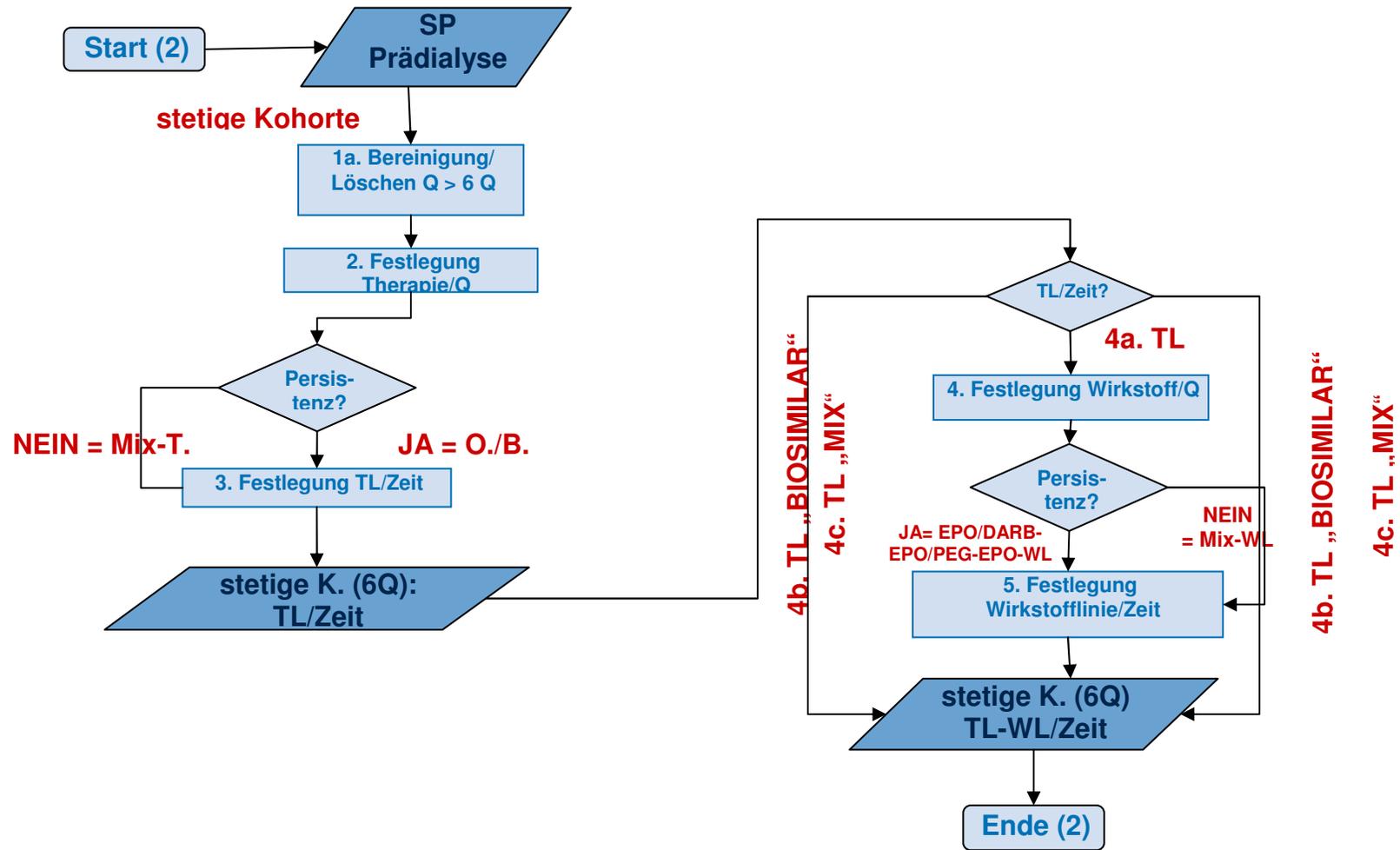


Abbildung 14a: Auswertungsflowchart KOHORTE PRÄDIALYSE – schematisch

START (2): Studienpopulation (SP) Prädialyse	
Stetige Kohorte (6Q)	
1a. Bereinigung/Löschen:	Bereinigung der Quartale: "Löschen" der DDD's > 6 Q (sofern vorhanden)
2. Festlegung Therapie/Quartal:	Original -(präparat (1)), Biosimilar -(präparat (2)), „ Mix “ (= Original und Biosimilar in einem Quartal (3)); Trennung über Präparatname (s. Übersichtstabelle: forschende Pharma-Unternehmen)
3. Festlegung Therapielinie (TL)/Zeit bei Persistenz 6Q= J/N:	Festlegung je nach Therapiemuster aus 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenz JA = Original-TL (1) bzw. Biosimilar-TL (2) ■ Persistenz NEIN = „Mix“-TL (3) = Original und Biosimilar in einem Quartal bzw. Wechsel über Zeit;
4. Therapielinie (TL)/Zeit = Original (1): Festlegung Wirkstoff/Q:	Original-Epoetin -(Präparat (1)) = AB03XA01 , Darbepoetin -(Präparat (2)) = AB03XA02 , PEG-Epo -(Präparat (3)) = AB03XA03 ; Mix = 2-3 Original-Wirkstoffe in 1Q ; Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen)
	Therapielinie (TL)/Zeit = Biosimilar (2) = AB03XA01 od. TL Mix ohne weitere Spezifizierung
5. Festlegung Wirkstofflinie (WL)/Zeit bei Persistenz 6Q/12Q = J/N:	Trennung über 7-stelligen ATC-Code (s. Übersichtstabelle forschende Pharma-Unternehmen) <ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenz JA = O-EPO-WL (1), DARB-EPO-WL (2), PEG-EPO-WL (3) ■ Persistenz NEIN = „MIX“-WL (4) =Originalpräparate in einem Quartal bzw. Wechsel über Zeit;
ENDE (2): Master_PDL_stetigeKohorte_6Q	

Abbildung 14b: Auswertungsflowchart *KOHORTE PRÄDIALYSE* – Legende

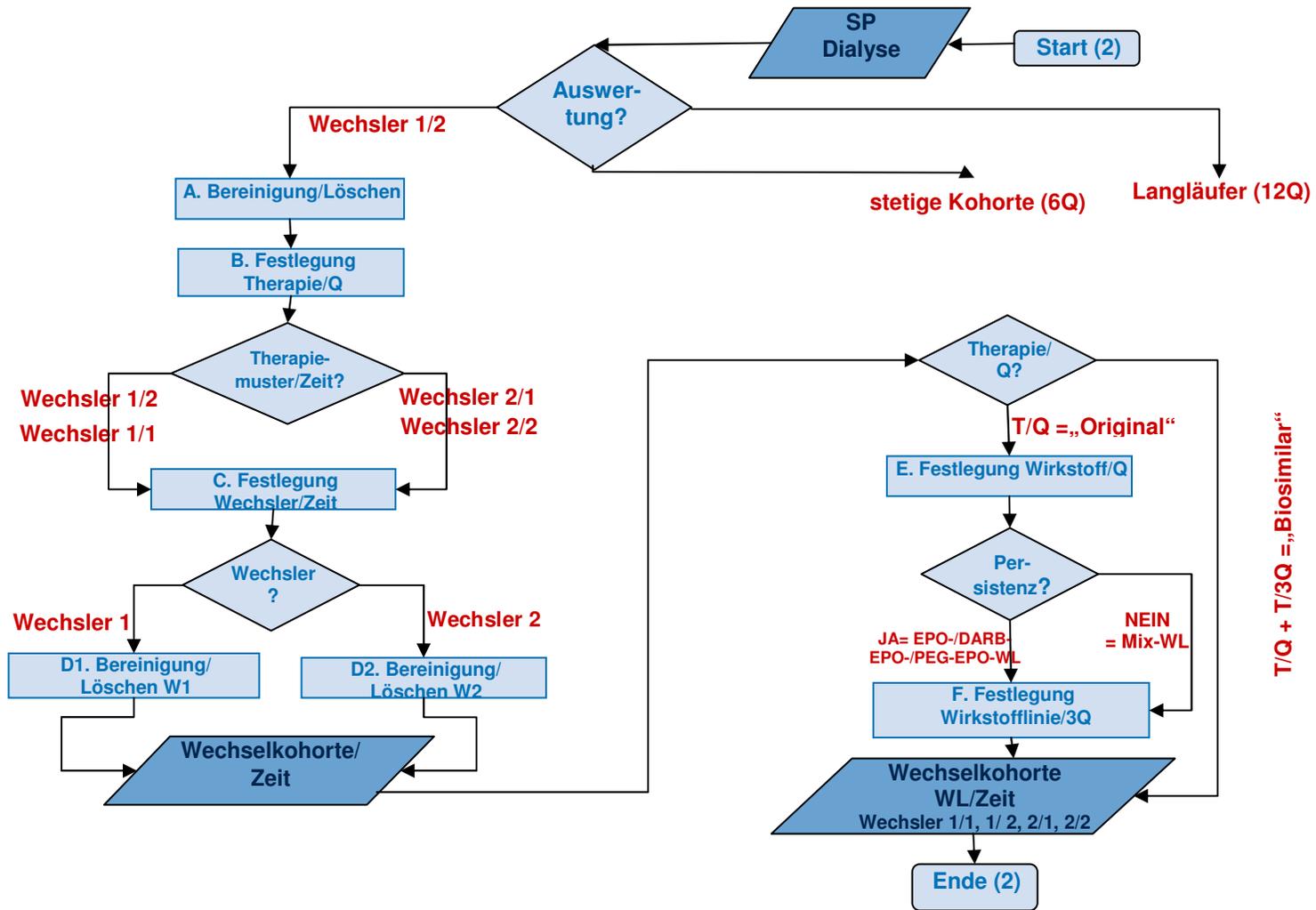


Abbildung 15: Auswertungsflowchart KOHORTE WECHSLER – schematisch

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Univ. Professor Dr. med. Joerg Hasford, der mich bzw. das Team in jeder Hinsicht die gesamte Zeit im Rahmen dieses Projektes („VERA“) und der Dissertation unterstützt hat. Ohne seine fachliche, moralische und wissenschaftliche Unterstützung wäre dieses Projekt und die Promotion nicht zu realisieren gewesen.

Ein großer und herzlicher Dank geht an die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns für die Möglichkeit zur Realisierung solcher Projekte (PHARAO: Objektive Arzneimittelanalysen) und die Verwendung der Ergebnisse im Rahmen dieser Dissertation. Die Bereitstellung und Aufarbeitung der Daten von Seiten der KVB in einem Data Ware House hat einen großen Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit. Herr Johannes Fischaleck hat mich in den letzten Jahren stark unterstützt sowohl mit seinem großen pharmakologischen Wissen und gesundheitspolitischen Erfahrungsschatz. Ebenso hat er einen wesentlichen Anteil an der Etablierung und Umsetzung von PHARAO und damit am Zustandekommen dieses Projektes bei der KVB. Ich danke auch Frau Dr. Larissa Weichenberger für ihre Mitarbeit sowie für ihre Anregungen bei pharmakologischen Diskussionspunkten.

Den Pharmaunternehmen HEXAL, MEDICE und SANDOZ danke ich für die finanzielle Projektunterstützung (Bezahlung der Projektaufwände, die ausserhalb des KVB-Kerngeschäftes liegen) sowie die durchgehend inspirierenden und kollegialen Projektmeetings. Mein besonderer Dank gilt Frau Dagmar Berger, Herrn Dr. Christian Goeke und Herrn Dr. Michael Piepenstock für die stets geduldige Beantwortung biochemischer, medizinischer und gesundheitsökonomischer Fachfragen.

Last but not least möchte ich mich ganz besonders bei den Herren PD Dr. Peter Bramlage und Dr. Dominik Rottenkolber für ihre große und tatkräftige Unterstützung bedanken. Ohne ihre Hilfe und ihr umfassendes Know-how in der Erstellung von wissenschaftlichen Publikationen wäre es nach Vorliegen der Ergebnisse nicht so zeitnah zur Veröffentlichung dieses Themas gekommen. Herrn Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst danke ich für seinen medizinischen Input und das Review des Manuskriptes.