

Kapitel 2

Spezielle Analysen: Medikamentöse Tumorthherapie

2 Medikamentöse Tumorthherapie

2.1 Medikamentöse Tumorthherapie

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

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

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

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

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

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

2.2 Administrative Prävalenz onkologischer Erkrankungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

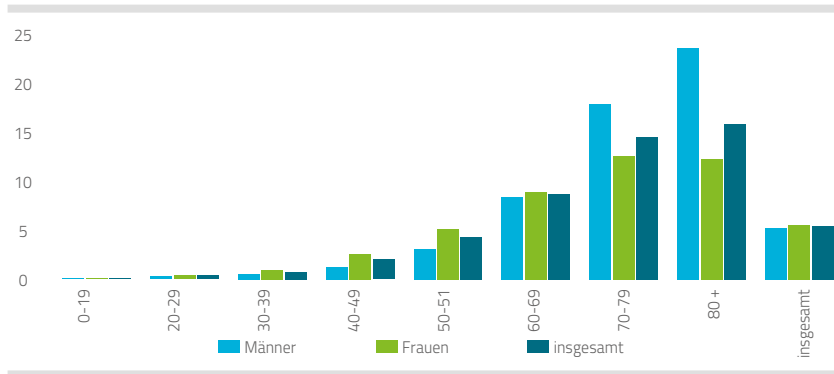


Tabelle 2.2: Relative Diagnose-Prävalenz onkologischer Erkrankungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 nach Altersgruppen kumulativ

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

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

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

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

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

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

Prävalenz onkologischer Erkrankungen nach Art der Erkrankung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyse der administrativen Prävalenz von Tumorerkrankungen nach Regionen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Prävalenz medikamentöser Tumorthherapie

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

Prävalenz ambulant erfolgter onkologischer Arzneimitteltherapie

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

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

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

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

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

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

Prävalenz stationär erfolgreicher medikamentöser Tumorthherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Administrative Prävalenz medikamentöser Tumorthherapie nach KV-Regionen

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

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

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

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

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

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

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

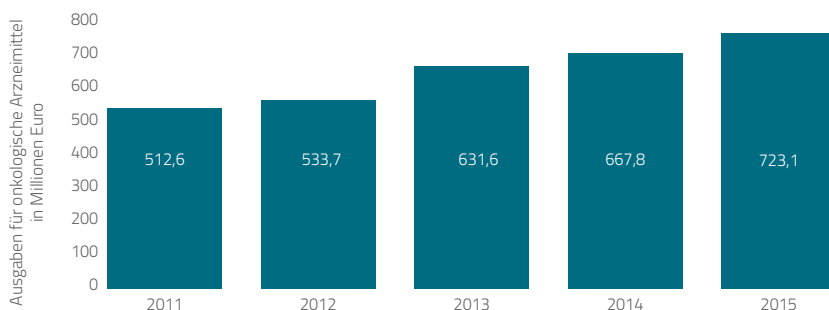
2.4 Kosten medikamentöser Tumorthherapie

2.4.1 Ausgaben für onkologische Arzneimittel im ambulanten Sektor

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

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

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



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

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

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

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

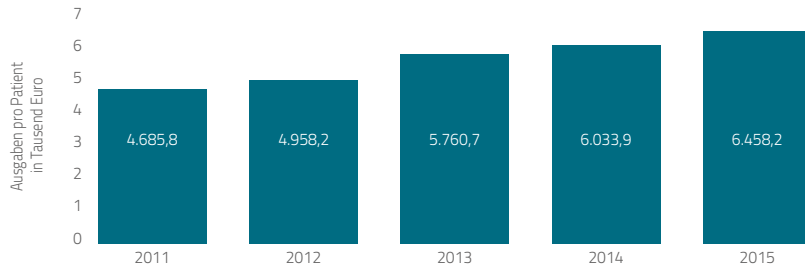
Während die Ausgaben für ambulant eingesetzte onkologische Arzneimittel 2011 einen Anteil von 11,9 Prozent an den Ausgaben für alle Arzneimittel betragen, lag der Anteil im Jahr 2015 bereits bei 14,1 Prozent. Dies entspricht einer relativen Steigerung von 18,4 Prozent und einer absoluten Steigerung von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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

* Veränderungsrate in Prozent

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

Kosten je DDD
2011–2015
36 % zugenommen

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

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

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

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

* Veränderungsrate in Prozent

2.4.2 Anteil einzelner Onkologika an den Ausgaben

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

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

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

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

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

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

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

Die TOP 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

TOP 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kosten onkologischer Arzneimittel pro Empfänger

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

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

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

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

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

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

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

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger (Euro)
1	L01XE08	Nilotinib	39.710
2	L01XE06	Dasatinib	39.552
3	L01XE01	Imatinib	33.118
4	LO2BX03	Abirateron	26.008
5	L01XE04	Sunitinib	24.202
6	L01XC03	Trastuzumab	22.948
7	L01XC07	Bevacizumab	22.874
8	L01XE10	Everolimus	20.798
9	L01BA04	Pemetrexed	19.580
10	L01XX32	Bortezomib	16.123
11	L01XC06	Cetuximab	15.603
12	L01XC02	Rituximab	11.487
13	L01AX03	Temozolomid	10.524
14	LO2BA03	Fulvestrant	6.467
15	L01CD01	Paclitaxel	5.275
16	L01CD02	Docetaxel	4.605
17	L01XX19	Irinotecan	3.930
18	L01DB01	Doxorubicin	3.223
19	L01XA03	Oxaliplatin	3.111
20	LO2AE02	Leuprorelin	1.378

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

2.4.3 Nutzung generisch verfügbarer Onkologika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Regionale Generikaquoten bei onkologischen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung: Wirkstoffe mit einem Einsparpotenzial von über 1.000 Euro

* 99,99 Prozent

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

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

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

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

Tabelle 2.25: Neu zugelassene Wirkstoffe 2005 bis 2015

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

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

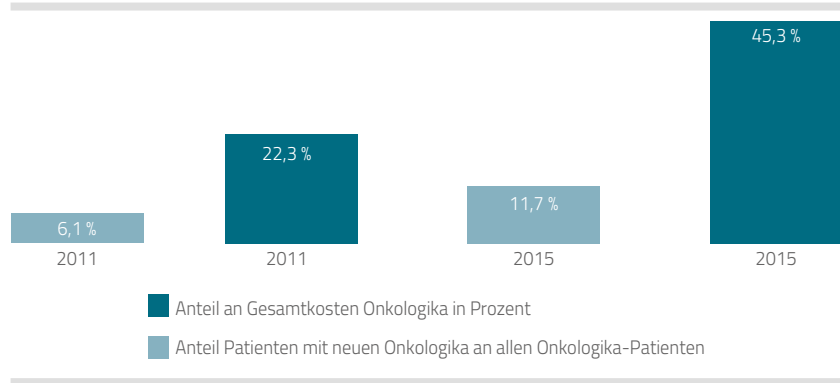
* Quelle: Angaben nach AVR 2006 bis 2015, Kapitel neue Arzneimittel

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Regionale Analysen zum Einsatz neuer Onkologika

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

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

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

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

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

Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel

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

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

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

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

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

Tabelle 2.28: Wirkstoffe neuer Onkologika mit einer Frühen Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

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

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

* Patienten können Wirkstoffe mit und ohne Frühe Nutzenbewertung erhalten haben.

** Anteil an Patienten mit Verordnung mindestens eines neuen Onkologikums beziehungsweise an den Gesamtkosten neuer Onkologika

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

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

* Patienten können Wirkstoffe verschiedener Kategorien erhalten haben.

** Anteil an allen Patienten mit Verordnung neuer Onkologika beziehungsweise Gesamtkosten neuer Onkologika

2.5 Ausgaben für Onkologika nach Tumorerkrankung

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

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

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

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

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

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

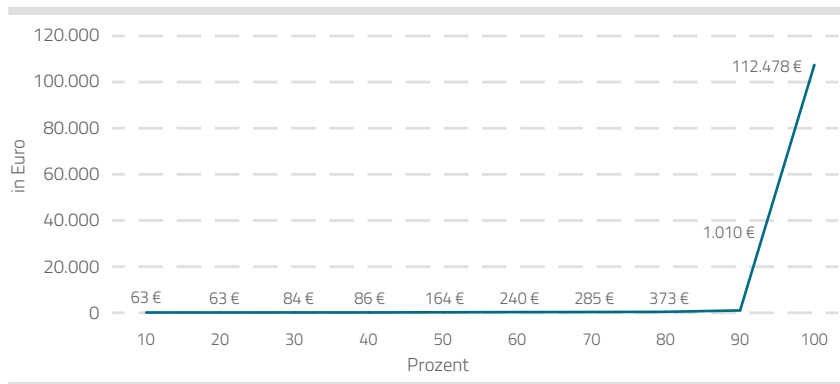
Die Analysen zeigen, dass die durchschnittlichen jährlichen Kosten von weniger als 2.000 Euro bis zu mehr als 22.000 Euro reichen.

Heterogenität der Kosten der Behandlung ausgesuchter Tumorerkrankungen

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

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

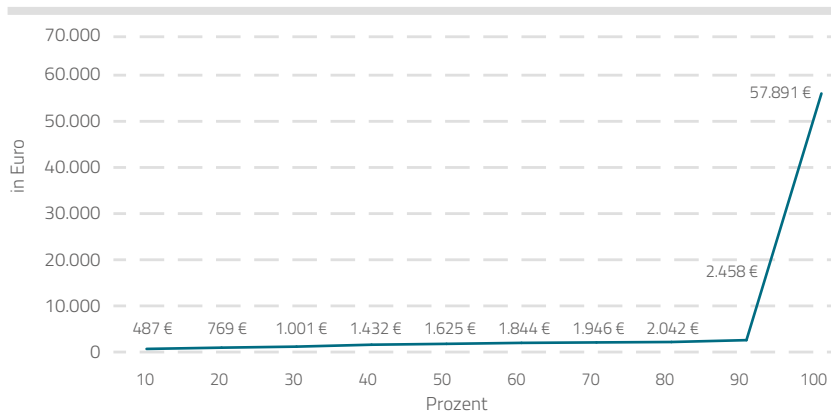
Abbildung 2.5: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Mammakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



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

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

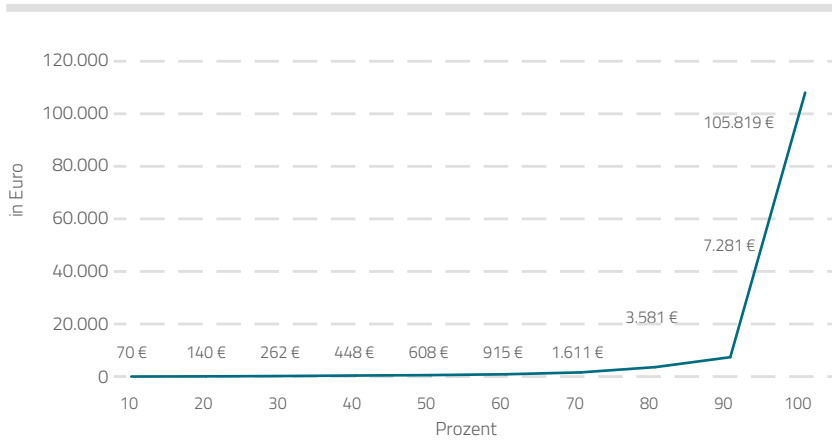
Abbildung 2.6: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Prostatakarzinoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



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

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

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



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

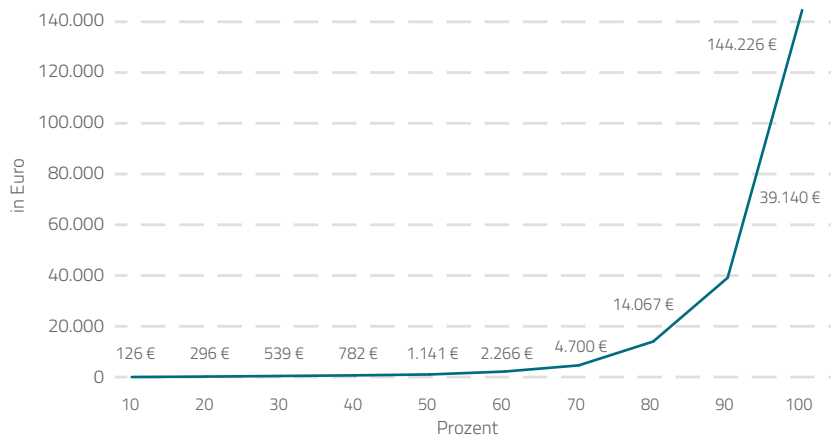
Ganz besonders heterogen ist die Kostenverteilung beim malignen Melanom. Wie zuvor erwähnt, stellen die medikamentös behandelten Patienten nur einen kleinen Teil der Patienten mit malignem Melanom dar, weil die meisten Patienten durch Operation geheilt werden können. In dieser Gruppe der medikamentös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

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

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

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

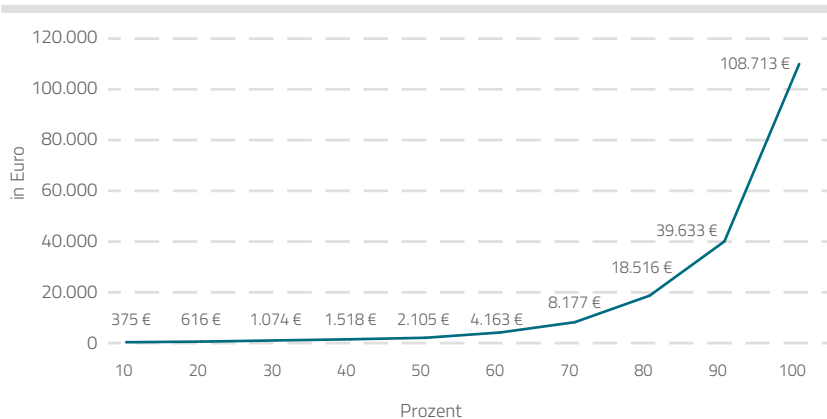
Abbildung 2.8: Heterogenität der Kosten onkologischer Arzneitherapie pro Patient – Perzentilen-Darstellung der Ausgaben für onkologische Arzneimittel in der ambulanten Behandlung des Malignen Melanoms BARMER-Versicherter im Jahr 2015



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Therapiekosten des
malignen Melanoms pro
Patient in 5 Jahren fast
verachtfacht

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

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

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

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

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

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

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

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

* aufgeführt sind Wirkstoffe, die zusammen zu mindestens 95 Prozent der Therapiekosten pro Patient beitragen

** DDD = defined daily dose (definierte Tagesdosis); Anzahl behandelter Personen, 2015 n = 80, 2011 n = 81

***im Jahr 2014 noch nicht verfügbar

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

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

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

2.5.3 Kosten der Behandlung des Lungenkrebses 2015 gegenüber 2011

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

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

Verändert hat sich vor allem die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das für 80 Prozent der Erkrankungsfälle verantwortlich ist. Nach der ICD 10-GM besteht nicht die Möglichkeit, mittels der Kodierung kleinzelliges von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu unterscheiden. Da die medikamentösen Therapien unterschiedlich sind, kann über die Analyse der Arzneimittel eine Einordnung des Lungenkarzinoms erfolgen. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom werden identifiziert über die Diagnosen C43 und mindestens eine Verordnung von Vincristin (ATC: L01CA02) oder Etoposid (L01CB01). Patienten mit mindestens einer Verordnung von Bevacizumab (L01XC07), Pemetrexed (L01BA04), Gemcitabin (L01BC05) oder einem Taxan (L01CD) und einer Lungenkrebs-ICD-Kodierung werden der Gruppe „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom“ zugewiesen. Im Unterschied zu den oben dargestellten Auswertungen wird für die beiden Arten des Lungenkarzinoms keine Behandlungsprävalenz ausgewiesen, da die Definition der Patienten – ihre Zuordnung zur jeweiligen Erkrankung – anhand der Arzneimitteltherapie erfolgt und damit jeder hier betrachtete Patient medikamentös therapiert wird.

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

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

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

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

Tabelle 2.38: Kleinzelliges Lungenkarzinom – verordnete Wirkstoffe 2015

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

** im Jahr 2011 noch nicht verfügbar

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

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

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

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

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

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

Mechanismen des rasanten Kostenanstiegs der onkologischen Arzneitherapie

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

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

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

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

2.6 Verordnungshäufigkeit onkologischer Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

Verordnungshäufigkeit nach Wirkstoffgruppen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verordnungshäufigkeit nach Wirkstoffen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7 Tumorthherapie in den letzten Lebensmonaten

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

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

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

diskutiert. In Deutschland hat die Initiative „Klug entscheiden“¹ (choosing wisely) Kriterien benannt, wann bei Patienten mit soliden Tumoren eine tumorspezifische Therapie nicht mehr durchgeführt werden soll². Aus palliativmedizinischer Sicht wurde die Empfehlung ausgesprochen, in der Sterbephase keine Maßnahmen durchzuführen, die nicht dem Therapieziel bestmöglicher Lebensqualität dienen (Fölsch und Hasenfuss 2016; Hasenfuss et al. 2016).

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

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

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

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

1 „Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Sie stellt Empfehlungen für sinnvolle Leistungen zusammen, die bislang zu wenig umgesetzt werden und gibt Hinweise zu Leistungen, die mangels Evidenz unterlassen werden sollten.

2 DGHO: a) schlechter Allgemeinzustand (WHO/ECOG > 2); b) kein Ansprechen bei vorherigen evidenzbasierten Tumorthérapien; c) keine harte Evidenz, die den klinischen Nutzen einer weiteren Tumorthérapie unterstützt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.8 Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose

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

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

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

Tabelle 2.49: Sterbeort BARMER-Versicherter mit onkologischer Diagnose

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

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

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

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

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

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

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

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

2.9 Verwurf bei onkologischen Rezeptur-Arzneimitteln

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

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

Ausgaben für Verwurf bei onkologischen Rezeptur Arzneimitteln für BARMER-Versicherte

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

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

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

Tabelle 2.51: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Patienten			Kosten (Euro)		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf		insgesamt (Euro)	für Verwurf	
			Anzahl	Prozent		Euro	Prozent
L01A	Alkylantien	6.680	1.355	20,3	4.810.082	213.774	4,4
L01B	Antimetabolite	10.911	927	8,5	32.669.715	1.806.620	5,5
L01C	pflanzliche Alkaloide/andere natürliche Mittel	13.099	1.512	11,5	56.136.654	1.597.161	2,8
L01D	zytotoxische Antibiotika/verwandte Substanzen	6.168	730	11,8	13.145.406	301.451	2,3
L01X	andere antineoplastische Mittel	26.928	3.444	12,8	298.472.410	5.995.792	2,0

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Patienten			Kosten (Euro)		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf		insgesamt (Euro)	für Verwurf	
			Anzahl	Prozent		Euro	Prozent
-L01XA	Platinverbindungen	9.693	577	6,0	14.836.427	69.208	0,5
-L01XC	monoklonale Antikörper	12.935	1.786	13,8	250.674.699	2.588.789	1,0
-L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren	72	51	70,8	1.201.826	125.733	10,5
-L01XX	andere antineoplastische Mittel	4.228	1.030	24,4	31.759.459	3.212.062	10,1
	insgesamt	63.786	7.968	12,5	405.234.268	9.914.797	2,4

Anmerkung: Die Anzahl der Patienten entspricht verschiedenen Patienten je Wirkstoff, dabei kann ein Patient mehrere Rezepturen mit dem gleichen Wirkstoff erhalten haben. Je Wirkstoffgruppe wird ein Patient, der mehrere Wirkstoffe erhalten hat, mehrfach gezählt.

Nach Angaben des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenkassen beliefen sich die Kosten für den Verwurf onkologischer Rezeptur Arzneimittel im Jahr 2015 auf mehr als 60 Millionen Euro. Für die USA berechnet eine aktuelle Analyse, dass zehn Prozent der Ausgaben für onkologische Arzneimittel, das sind 1,8 Milliarden US-Dollar jährlich, auf den Verwurf entfallen (Bach et al. 2016).

Die folgende Tabelle zeigt den Umfang und die Kosten des Verwurfs onkologischer Rezeptur Arzneimittel aufgeschlüsselt nach einzelnen Wirkstoffen für BARMER-Versicherte im Jahr 2015.

Tabelle 2.52: Verwurf bei onkologischen Rezepturen nach Wirkstoffen im Jahr 2015 bei BARMER-Versicherten

ATC-Kode	Wirkstoff	Patienten		Kosten in Euro		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf (Prozent)	insgesamt (Euro)	für Verwurf	
					Euro	Prozent
L01XX32	Bortezomib	1.106	51,3	17.701.634	2.817.584	15,9
L01BC07	Azacididin	368	74,5	5.541.643	956.261	17,3
L01CD01	Paclitaxel	6.797	12,2	35.830.450	944.612	2,6
L01BC08	Decitabin	146	93,2	2.406.855	660.016	27,4
L01XC03	Trastuzumab	3.015	12,3	66.538.499	586.375	0,9
L01CD04	Cabazitaxel	152	92,8	2.551.522	513.820	20,1
L01XC14	Trastuzumab emtansin	277	58,1	9.941.746	508.280	5,1
L01XC11	Ipilimumab	112	60,7	6.110.562	385.508	6,3
L01DB01	Doxorubicin	2.322	15,8	7.642.400	263.822	3,5
L01XC07	Bevacizumab	3.641	10,0	83.022.549	258.494	0,3
L01XC12	Brentuximab vedotin	35	68,6	1.636.599	188.763	11,5
L01XX41	Eribulin	353	43,6	2.895.327	176.349	6,1
L01XC08	Panitumumab	430	32,8	7.432.189	171.584	2,3
L01BA04	Pemetrexed	879	20,7	17.210.399	164.994	1,0
L01XC02	Rituximab	3.571	9,5	41.603.520	157.028	0,4
L01AA09	Bendamustin	1.310	66,6	3.659.240	152.060	4,2
L01XX44	Aflibercept	252	56,0	1.752.238	125.992	7,2
L01XE09	Temsirolimus	72	70,8	1.201.826	125.733	10,5
L01XC21	Ramucirumab	138	47,1	2.608.277	82.865	3,2
L01XC06	Cetuximab	747	14,5	11.644.575	76.828	0,7
L01XC18	Pembrolizumab	73	46,6	1.439.476	68.963	4,8
L01XX02	Asparaginase	6	33,3	202.436	60.503	29,9
L01XA03	Oxaliplatin	3.182	6,5	9.901.023	58.718	0,6
L01XC17	Nivolumab	256	38,7	3.407.777	57.732	1,7
L01CD02	Docetaxel	2.731	8,4	12.575.663	56.115	0,4
L01AA03	Melphalan	158	91,1	101.505	53.100	52,3

ATC-Kode	Wirkstoff	Patienten		Kosten in Euro		
		insgesamt (Anzahl)	mit Verwurf (Prozent)	insgesamt (Euro)	für Verwurf	
					Euro	Prozent
L01CX01	Trabectedin	110	48,2	2.366.330	47.330	2,0
L01XC15	Obinutuzumab	77	9,1	1.563.145	40.368	2,6
L01BB04	Cladribin	48	37,5	117.087	15.765	13,5
L01DB11	Pixantron	21	81,0	162.860	14.867	9,1
L01CA01	Vinblastin	126	31,0	95.973	12.310	12,8
L01CA05	Vinflunin	80	35,0	777.867	10.889	1,4
L01DB03	Epirubicin	3.141	6,2	5.011.495	10.503	0,2

Anmerkung: Nur Wirkstoffe mit Verwurfskosten über 10.000 Euro; die Anzahl der Patienten entspricht verschiedenen Patienten je Wirkstoff, dabei kann ein Patient mehrere Rezepturen mit dem gleichen Wirkstoff erhalten haben. Je Wirkstoffgruppe wird ein Patient, der mehrere Wirkstoffe erhalten hat, mehrfach gezählt.

Die höchsten Kosten für den Verwurf entstanden bei Bortezomib: 16 Prozent der Ausgaben entfallen auf den Verwurf, entsprechend 2,8 Millionen Euro jährlich nur bei diesem, für die Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzten Arzneimittels (Velcade®, Janssen-Cilag). Für vier Wirkstoffe betragen die Kosten des Verwurfs mehr als 20 Prozent der Ausgaben für das Arzneimittel. Bei Melphalan sind die Kosten für den Verwurf sogar größer (52 Prozent) als die Kosten für den benötigten Wirkstoff. Für fünf weitere Wirkstoffe liegen die Kosten für den Verwurf zwischen zehn und 20 Prozent der Gesamtkosten.

Unvermeidbare Restmengen oder Marketingstrategie der Hersteller?

Dass hier nicht unvermeidbarer Verwurf, sondern eine Strategie zur Gewinnmaximierung pharmazeutischer Hersteller durch Anbieten praxisuntauglicher Einzeldosisstärken vorliegt, soll am Beispiel von Bortezomib dargestellt werden.

Die einzige in Deutschland marktgängige Einzeldosisstärke von Bortezomib enthält 3,5 mg Wirkstoff. Die durchschnittlich für einen Patienten benötigte Wirkstoffmenge beträgt 2,2 mg Wirkstoff (1,3 mg/m² Körperoberfläche). Damit verbleibt durchschnittlich ein Rest von 37 Prozent der Gesamtmenge als Verwurf. Die bis vor fünf Jahren von

Janssen-Cilag angebotene 1 mg Dosisstärke von Bortezomib nahm der Hersteller vom Markt, wodurch der Verwurf um fast 50 Prozent gesteigert worden ist. Ökonomisch ist diese Strategie für Janssen-Cilag durchaus lukrativ, da sich der vom GKV-Spitzenverband berechnete jährliche Verwurf von Bortezomib auf 16 Millionen Euro beläuft.

Dass diese Strategie auch landesspezifisch möglich ist, zeigt das Beispiel von Pembrolizumab (Keytruda®, MSD). In den USA hat der Hersteller die 50 mg-Einzeldosis durch eine 100-mg-Einzeldosis ersetzt. Bei einer durchschnittlich benötigten Dosis von 140 mg pro Patient (Clark et al. 2011) konnte so der Verwurf von 10 mg auf 60 mg, das heißt auf das Sechsfache gesteigert werden. In Deutschland ist weiterhin die 50-mg-Einzeldosisstärke auf dem Markt.

Fehlende oder falsche Angaben zur Haltbarkeit als Umsatztreiber

Die Verwendung von Restmengen für weitere Patienten findet ihre Grenze in der Haltbarkeit der angebrochenen Stammlösung. Hier müssen mikrobiologische und physiko-chemische Aspekte berücksichtigt werden. Während mikrobiologische Aspekte von der Apotheke gut und regelhaft geprüft werden können, stützt sich der Apotheker üblicherweise auf Angaben des Herstellers zur physiko-chemischen Haltbarkeit der Anbrüche. Der pharmazeutische Hersteller ist jedoch nicht verpflichtet, die physiko-chemische Haltbarkeit zu untersuchen und die Ergebnisse mitzuteilen. Nicht nur, dass er nicht zur Durchführung dieser Analysen verpflichtet ist, er kann auch durch Angabe einer unrealistisch kurzen Haltbarkeit die Weiterverwendung der Restmengen ohne sachlichen Grund verhindern.

Auch hier ist Bortezomib ein prägnantes Beispiel. Bereits die nur an den Tagen 1, 4, 8 und 11 des 21-tägigen Zyklus erfolgende Applikation ermöglicht die Verwendung von Restmengen für mehrere Patienten allenfalls in großen Zentren. Darüber hinaus gibt Janssen-Cilag die Haltbarkeit der Anbrüche mit acht Stunden an und erschwert so die Weiterverwendung deutlich.

Hiergegen wäre nichts einzuwenden, wenn nicht zahlreiche unabhängige Untersuchungen eine deutlich längere physiko-chemische Stabilität von Bortezomib-Anbrüchen zeigen würden. Die 2017 von Nissen und Mitarbeitern in dem *European Journal of Hospital Pharmacy* veröffentlichte Studie zeigt eine Stabilität von Bortezomib-Lösung ohne Wirkverlust oder Degradationsprodukte über zwölf Tage bei üblicher Lagerung bei 5 Grad Celsius und bestätigt damit ältere Untersuchungen (Walker et al. 2014; Vanderloo et al. 2011).

Kein Einzelfall, wie der Expertenbeitrag von Krämer, Leiterin der Apotheke der Universitätsklinik Mainz, im vorliegenden Arzneimittelreport zeigt. Krämer und ihre Mitarbeiter haben für zahlreiche onkologische Rezeptur Arzneimittel zeigen können, dass die tatsächliche Stabilität der Anbrüche die Herstellerangaben – oder bei fehlenden Angaben des Herstellers die ersatzweise angenommene Haltbarkeit von 24 Stunden – weit überschreitet.

Die Nicht-Untersuchung der physiko-chemischen Haltbarkeit der Anbrüche von onkologischen Rezeptur Arzneimitteln und die falsche Angabe einer nur kurzen Haltbarkeit sind praktizierte Strategien pharmazeutischer Hersteller zur Maximierung des Verwurfs, das heißt zum Verkauf von Arzneimittelwirkstoff, den der Patient nicht braucht.

Lösungsstrategien zur Minimierung von Kosten für Verwurf

Wie der dargestellte Umfang von und die daraus resultierenden Kosten für Verwurf onkologischer Rezeptur Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2015 zeigen, ist die Strategie der patienten- und krankenkassenübergreifenden Nutzung von Restmengen unzureichend wirksam.

Es ist inakzeptabel, dass die BARMER jährlich für vermeidbaren Verwurf zehn Millionen Euro für Arzneimittel, die die Versicherten gar nicht erhalten, an pharmazeutische Unternehmen bezahlt. Diese medizinisch nutzenfreien Ausgaben der Solidargemeinschaft können nicht von Heilberuflern und Krankenkassen, aber durch politische Entscheidungen vermieden werden:

Praxistaugliche Einzeldosisstärken als Voraussetzung für die Zulassung von onkologischen Rezeptur Arzneimitteln durchsetzen

Verwurf ist durch sinnvolle Auswahl verfügbarer Einzeldosisstärken zu minimieren. Clark und Mitarbeiter haben für Bortezomib gezeigt, dass allein die Reduktion der Wirkstoffmenge in der einzig angebotenen Wirkstärke von 3,5 mg auf 3,0 mg den Verwurf um 36 Prozent verringern würde. Bei Verfügbarkeit von zwei Einzeldosisstärken mit 2,5 mg und 0,5 mg würde der Verwurf um 62 Prozent reduziert (Clark et al. 2011). Bach und Mitarbeiter haben berechnet, dass bei Verfügbarkeit einer weiteren Einzeldosisstärke bei 18 der 20 führenden onkologischen Rezeptur Arzneimittel der Verwurf auf drei Prozent der Gesamtmenge reduziert werden kann (Bach et al. 2016). Ein unvermeidbarer Verwurf dürfte damit in der Größenordnung von drei Prozent liegen.

Eine Untersuchung aus den USA wendet diesen Ansatz auf Olaratumab an und zeigt, dass der Verwurf um 87,6 Prozent reduziert werden könnte (Sheffield et al. 2017).

Obligate Durchführung von Untersuchungen zu physiko-chemischer Stabilität als Voraussetzung für die Zulassung von onkologischen Rezeptur Arzneimitteln

Die mit Geldern der Solidargemeinschaft finanzierten Untersuchungen zur Stabilität der Anbrüche onkologischer Rezeptur Arzneimittel sind aus zwei Gründen nicht als Lösung des Problems anzusehen: Erstens werden Kosten, die der pharmazeutische Hersteller im Rahmen des Zulassungsprozesses tragen müsste, auf die Versicherten-gemeinschaft oder den Steuerzahler verlagert. Zweitens können diese Untersuchungen unbeschadet ihrer fachlichen Qualität dem Apotheker nicht die verbindliche Rechts-sicherheit einer offiziellen Angabe des pharmazeutischen Herstellers bieten. In einer 2014 publizierten Umfrage unter Krankenhausapothekern gaben über 90 Prozent der Apotheker an, sich bezüglich der Stabilität nicht nur auf die Fachinformationen zu stützen. Gleichzeitig gaben aber auch 67 Prozent an, einen Unterschied darin zu sehen, ob Angaben aus Fachinformationen oder anderen Quellen stammen.

Nationale Handlungsmöglichkeiten unabhängig vom Zulassungsverfahren

Für pharmazeutische Hersteller ist es ökonomisch nachteilig, Einzeldosisstärken mit dem geringsten möglichen Verwurf auf den Markt zu bringen. Auch ist ihr Gewinn größer, wenn sie die tatsächliche physiko-chemische Haltbarkeit der Anbrüche ihrer Arzneimittel nicht untersuchen oder unrealistisch kurz angeben. Ohne rechtliche Verpflichtung der Hersteller ist daher keine Problemlösung zu erwarten. Die Verpflichtung zur Minimierung des Verwurfs könnte wie dargestellt im Zulassungsverfahren verankert werden. Da Zulassungen heute auf europäischer Ebene erfolgen und die notwendigen Änderungen einen langen Vorlauf benötigen, ist dieser Weg – nicht zuletzt wegen der Einflussnahme pharmazeutischer Hersteller – nicht sicher erfolgreich.

Kurzfristig national und auch für bereits zugelassene Arzneimittel wirksam wäre eine Regelung über den Erstattungspreis: Wenn pharmazeutische Hersteller für die Kosten des Verwurfs aufgrund inadäquater Einzeldosisstärke aufkommen müssten, wäre es erstmals auch für sie ökonomisch vorteilhaft, praxistaugliche Einzeldosisstärken anzubieten.

Wie das Beispiel Pembrolizumab in den USA zeigt, werden ansonsten pharmazeutische Hersteller nicht darauf verzichten, durch beliebige Veränderung der verfügbaren Einzeldosisstärken ihren Gewinn zu adjustieren.

2.10 Versorgungsengpässe bei onkologischen Arzneimitteln

Es gibt onkologische Erkrankungen, deren erfolgreiche Behandlung auf einem nicht durch gleichwertige Alternativen ersetzbaren Wirkstoff beruht. So ist beispielsweise Melphalan in der Hochdosistherapie von Patienten mit multiplem Myelom nicht durch andere Substanzen ersetzbar. Zumindest bei 48 Patienten in Deutschland führte ein Versorgungsengpass von Melphalan zur Verschiebung der autologen Stammzelltransplantation. Für Patienten ist dies mit dem Risiko des Fortschreitens der Erkrankung und der Verschlechterung der Behandlungsprognose verbunden. Nachvollziehbar stellt dies eine Katastrophe bei und für Patienten dar, bei denen bei zeitgerechter Therapie Aussicht auf Heilung der Erkrankung besteht. In dem Expertenbeitrag von Wörmann im

vorliegenden Arzneimittelreport werden Versorgungsengpässe in der Onkologie aus Sicht der Deutschen Krebsgesellschaft beschrieben. Der Autor berichtet unter anderem von den Ergebnissen einer Umfrage unter 36 Transplantationszentren, die alle Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Melphalan angaben.

Versorgungsengpässe können also ein potenziell lebensbedrohliches Problem für Patienten mit onkologischen Erkrankungen (und nicht nur für diese) sein. Versorgungsengpässe resultieren aus Lieferengpässen, dürfen aber nicht mit diesen gleichgesetzt werden: Von einem Lieferengpass spricht man, wenn ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und nicht im gewünschten Umfang lieferbar ist. Von einem Versorgungsengpass spricht man, wenn durch den Lieferengpass eines bestimmten Präparates bei Fehlen einer gleichwertigen Alternative eines anderen Herstellers aus dem In- oder Ausland die Versorgung von Patienten beeinträchtigt ist.

Probleme bei der Herstellung der Wirkstoffe haben mit einem Anteil von etwa 70 Prozent die größte Bedeutung für Lieferengpässe. Betroffen sind vor allem preiswerte Arzneimittel, deren Patentschutz abgelaufen ist, insbesondere wenn deren Produktion durch einen einzigen Hersteller außerhalb Europas erfolgt (Tidmarsh 2012). Für eine detaillierte Beschreibung der Ursachen von Lieferengpässen wird auf den Beitrag von Wörmann in diesem Report verwiesen.

Im Jahr 2013 wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit ein Lieferengpassregister eingerichtet. Pharmazeutische Unternehmen sind aufgefordert, auf freiwilliger Basis Lieferengpässe für Arzneimittel zu melden, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit besteht. Versorgungsrelevanz liegt nach Auffassung des BfArM vor, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient, oder der Patient würde bei fehlender Behandlung schwer geschädigt.
- Das Arzneimittel ist für die Gesamtbevölkerung relevant.
- Es sind keine therapeutischen Alternativen verfügbar.

- Das Versorgungsrisiko ist relevant erhöht.
- Von einem erhöhten Versorgungsrisiko ist insbesondere dann auszugehen, wenn nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukt hersteller vorhanden ist oder nur ein pharmazeutischer Unternehmer das Arzneimittel in den Verkehr bringt.

Das seit April 2017 geltende Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) hat darüber hinaus eine Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen eingeführt, Lieferengpässe an die belieferten Krankenhäuser zu melden. Ein Unterlassen der Meldung ist allerdings nicht strafbesetzt.

Betroffen von Versorgungsengpässen sind vor allem Patienten, deren Behandlung stationär im Krankenhaus erfolgt. Insofern ist es nicht möglich, die Anzahl von durch Lieferengpässe gefährdeter Patienten auf der Basis ambulanter Abrechnungsdaten zu ermitteln. Diese Einschränkung vorausgeschickt wird nachfolgend die Anzahl der im ambulanten Bereich mit onkologischen Arzneimitteln behandelten BARMER-Versicherten dargestellt, für die bereits ein Lieferengpass bestanden hat.

Tabelle 2.53: Verordnungshäufigkeit in den Jahren 2014 und 2015 im ambulanten Bereich bei onkologischen Arzneimitteln für die in den Jahren 2011 bis 2016 ein Lieferengpass bestand (BARMER-Versicherte)

Wirkstoff	ATC-Kode	Patienten mit Therapie		Anteil an Patienten mit Onkologika-Therapie		verordnete DDD		DDD pro Empfänger	
		2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Carmustin	L01AD01	2	1	0,0	0,0	41	35	20,5	35,0
Thiotepa	L01AC01	3	3	0,0	0,0	1	0	0,3	0,0
Daunorubicin	L01DB02	7	9	0,0	0,0	38	44	5,5	4,9
Bosutinib	L01XE14	12	24	0,0	0,0	1.366	2.569	113,9	107,0
Cytarabin	L01BC01	105	128	0,1	0,1	4.418	4.376	42,1	34,2
Melphalan	L01AA03	298	316	0,3	0,3	40.864	43.357	137,1	137,2
Etoposid	L01CB01	581	853	0,5	0,8	42.387	52.491	73,0	61,5

Wirkstoff	ATC-Kode	Patienten mit Therapie		Anteil an Patienten mit Onkologika-Therapie		verordnete DDD		DDD pro Empfänger	
		2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Vinorelbin	L01CA04	987	1.420	0,9	1,3	46.614	60.222	47,2	42,4
Doxorubicin	L01DB01	2.070	2.400	1,9	2,2	142.706	153.672	68,9	64,0
Capecitabin	L01BC06	2.156	2.629	1,9	2,4	166.979	190.909	77,4	72,6
Carboplatin	L01XA02	3.189	4.549	2,9	4,1	244.714	314.010	76,7	69,0
Fluorouracil	L01BC02	4.381	5.570	3,9	5,0	1.369.381	1.709.672	312,6	306,9
Paclitaxel	L01CD01	4.737	6.808	4,3	6,1	402.537	553.644	85,0	81,3
insgesamt		15.174	19.651	13,7	16,7	2.462.047	3.085.000		

Anmerkung: Versicherte mit ambulanter Onkologika-Therapie im Jahr 2014 N = 110.676, im Jahr 2015 N = 111.965; Zusammenstellung der Wirkstoffe nach Expertenbeitrag Wörmann in diesem Report

Die Tabelle zeigt, dass für zahlreiche Onkologika bereits ein zeitweiliger Versorgungsengpass bestanden hat. Insgesamt wurden im Jahr 2015 knapp 20.000 BARMER-Versicherte mit rund drei Millionen Tagesdosen onkologischer Arzneimittel, für die bereits einmal ein dokumentierter Versorgungsengpass bestand, behandelt.

Politischer Handlungsbedarf zur Verhinderung von Versorgungsengpässen unverzichtbarer onkologischer Arzneimittel ist in Anbetracht der Bedeutung dieser Versorgungsengpässe für betroffene Patienten gegeben. Notwendig sind neben den sinnvollen von BfArM und Paul-Ehrlich Institut (PEI) ergriffenen Maßnahmen gesetzgeberische Regelungen: In Anbetracht der potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen für betroffene Patienten ist eine bei Missachtung strafbesetzte Meldepflicht drohender Liefer- und Versorgungsengpässe bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln einzuführen.

Auch reicht die Aufforderung des BfArM an pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittelgroßhandlungen, geeignete Vorkehrungen zur Gewährleistung der Verfügbarkeit der versorgungskritischen und melderelevanten Arzneimittel zu

ergreifen, nicht aus. Nach der Apothekenbetriebsordnung sind sowohl öffentliche Apotheken (für bestimmte Arzneimittel) und Krankenhausapotheken verpflichtet, Arzneimittel entsprechend ihres Bedarfs für ein beziehungsweise zwei Wochen vorrätig zu halten. Weiterhin sind Arzneimittelgroßhändler nach § 52 b AMG verpflichtet, einen Arzneimittelvorrat für zwei Wochen vorzuhalten. Dies hat die aufgeführten Versorgungsengpässe nicht verhindert.

Erforderlich ist die Einführung einer Vorratshaltung durch Hersteller für unverzichtbare onkologische Arzneimittel, als Konkretisierung ihrer Verpflichtung zur bedarfsgerechten und kontinuierlichen Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen nach § 52 b Arzneimittelgesetz. Es darf nicht vorausgesetzt werden, dass unternehmerische Entscheidungen die Verpflichtung des pharmazeutischen Herstellers nach § 52 b Arzneimittelgesetz, eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels sicherzustellen, damit der Bedarf von Patienten im Geltungsbereich dieses Gesetzes gedeckt ist, immer ausreichend berücksichtigen.

Vermieden werden könnten dadurch auch exorbitante Preissteigerungen für von Lieferengpässen betroffene Arzneimittel. Während Melphalan normalerweise 150 Euro pro 50 mg kostet, wurden zum Zeitpunkt des Lieferengpasses 4.170 Euro pro 50 mg eines Melphalan-Generikums verlangt.

Literatur

- Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dreno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., Mandala, M., Demidov, L., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Yan, Y., Wongchenko, M., Chang, I., Hsu, J. J., Koralek, D. O., Rooney, I., Ribas, A., Larkin, J. (2016): Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17. S. 1248–1260.
- Bach, P. B., Conti, R. M., Muller, R. J., Schnorr, G. C., Saltz, L. B. (2016): Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ* 352. i788.
- Baker, H. (2017): Trastuzumab biosimilar shows potential for breast cancer. *Lancet Oncol* 18. e4.

- Basch, E. (2013): Toward patient-centered drug development in oncology. *N Engl J Med* 369. S. 397–400.
- Basch, E. (2016): Toward a patient-centered value framework in oncology. *JAMA* 315. S. 2073–2074.
- Beale, S., Dickson, R., Bagust, A., Blundell, M., Dundar, Y., Boland, A., Marshall, E., Plummer, R., Proudlove, C. (2013): Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 31. S. 1121–1129.
- Boussiotis, V. A. (2016): Molecular and biochemical aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 375. S. 1767–1778.
- Bracarda, S., Negrier, S., Casper, J., Porta, C., Schmidinger, M., Larkin, J., Gross Goupil, M., Escudier, B. (2017): How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 17. S. 227–233.
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Aren Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., Reck, M., Baudelet, C., Harbinson, C. T., Lestini, B., Spigel, D. R. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373. S. 123–135.
- Breccia, M. (2010): Hematology: Nilotinib and dasatinib-new 'magic bullets' for CML? *Nat Rev Clin Oncol* 7. S. 557–558.
- Cataldo, V. D., Gibbons, D. L., Perez-Soler, R., Quintas-Cardama, A. (2011): Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med* 364. S. 947–955.
- Chapman, T. M., Perry, C. M. (2004): Everolimus. *Drugs* 64. S. 861–872; discussion 873–874.
- Ciardiello, F., Tortora, G. (2008): EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 358. S. 1160–1174.
- Clark, L., Castro, A. P., Fortes, A. F., Santos, F., Clark, O., Engel, T., Pegoretti, B., Teich, V., Vianna, D., Puty, F. (2011): Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. *Value Health* 14. S. 82–84.

- Cortes, J., O'Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., Chollett, P., Manikas, A., Dieras, V., Delozier, T., Vladimirov, V., Cardoso, F., Koh, H., Bognoux, P., Dutcus, C. E., Seegobin, S., Mir, D., Meneses, N., Wanders, J., Twelves, C., EMBRACE (2011): Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 377. S. 914–923.
- D'Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbe, C., Brady, B., Neyns, B., Schmidt, H., Hassel, J. C., Hodi, F. S., Lorigan, P., Savage, K. J., Miller, W. H., Jr, Mohr, P., Marquez-Rodas, I., Charles, J., Kaatz, M., Sznol, M., Weber, J. S., Shoushtari, A. N., Ruisi, M., Jiang, J., Wolchok, J. D. (2017): Efficacy and safety of Nivolumab alone or in combination with Ipilimumab in patients with mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 35. S. 226–235.
- Daste, A., Grellety, T., Gross-Goupil, M., Ravaud, A. (2014): Protein kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 15. S. 337–351.
- Deeks, E. D. (2017): CT-P10 (Truxima): A Rituximab Biosimilar. *BioDrugs*.
- Dieras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., Krop, I. E., Blackwell, K., Hoersch, S., Xu, J., Green, M., Gianni, L. (2017): Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*.
- Disis, M. L. N. (2017): *JAMA Oncology-The Year in Review, 2016*. *JAMA Oncol* 3. S. 450–451.
- Falchook, G. S., Lewis, K. D., Infante, J. R., Gordon, M. S., Vogelzang, N. J., Demarini, D. J., Sun, P., Moy, C., Szabo, S. A., Roadcap, L. T., Peddareddigari, V. G., Lebowitz, P. F., Le, N. T., Burris, H. A., 3rd, Messersmith, W. A., O'Dwyer, P. J., Kim, K. B., Flaherty, K., Bendell, J. C., Gonzalez, R., Kurzrock, R., Fecher, L. A. (2012): Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 13. S. 782–789.
- Fallowfield, L. J., Fleissig, A. (2011): The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 9. S. 41–47.
- Folsch, U. R., Hasenfuss, G. (2016): Choosing wisely together with the patient. *Internist (Berl)* 57. S. 540–550.

- Galvan-Banqueri, M., Ubago-Perez, R., Molina-Lopez, T. (2016): The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 41. S. 285–289.
- Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., Zhang, J., Luncford, J. K., Rangwala, R., Lubiniecki, G. M., Roach, C., Emancipator, K., Gandhi, L., EMBRACE (2015): Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372. S. 2018–2028.
- Gerratana, L., Bonotto, M., Bozza, C., Ongaro, E., Fanotto, V., Pelizzari, G., Puglisi, F. (2017): Pertuzumab and breast cancer: another piece in the anti-HER2 puzzle. *Expert Opin Biol Ther* 17. S. 365–374.
- Giannopoulou, C., Sideris, E., Wade, R., Moe-Byrne, T., Eastwood, A., McKenna, C. (2015): Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant Melanoma: A critique of the evidence. *Pharmacoeconomics* 33. S. 1269–1279.
- Goulden, S., Sutcliffe, F., Stevens, A. (2012): NICE guidance on dasatinib, high-dose imatinib, and nilotinib for patients with CML who are resistant or intolerant to imatinib. *Lancet Oncol* 13. S. 127–128.
- Gulacsi, L., Brodsky, V., Baji, P., Rencz, F., Pentek, M. (2017): The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries. *Adv Ther* 34. S. 1128–1144.
- Hall, C. J., Hay, N., George, E., Adler, A. I. (2015): NICE guidance on nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 16. S. 1019–1020.
- Hanes, V., Chow, V., Zhang, N., Markus, R. (2017): A randomized, single-blind, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of proposed biosimilar ABP 980 and trastuzumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 79. S. 881–888.
- Hasenfuss, G., Marker-Hermann, E., Hallek, M., Folsch, U. R. (2016): Choosing wisely in internal medicine. *Internist (Berl)* 57. S. 521–526.
- Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Jr., Garrido, M.,

- Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., Garon, E. B. (2016): Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387. S. 1540–1550.
- Hong, X., Chen, Q., Ding, L., Liang, Y., Zhou, N., Fang, W., Chen, X., Wu, H. (2017): Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*.
- Horn, H., Nink, K., McGauran, N., Wieseler, B. (2014): Early benefit assessment of new drugs in Germany - results from 2011 to 2012. *Health Policy* 116. S. 147–153.
- John-Baptiste, A. A., Wu, W., Rochon, P., Anderson, G. M., Bell, C. M. (2013): A systematic review and methodological evaluation of published cost-effectiveness analyses of aromatase inhibitors versus tamoxifen in early stage breast cancer. *PLoS One* 8. e62614.
- Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., Tanaka, C., Manley, P., Rae, P., Mietlowski, W., Bochinski, K., Hochhaus, A., Griffin, J. D., Hoelzer, D., Albitar, M., Dugan, M., Cortes, J., Alland, L., Ottmann, O. G. (2006): Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 354. S. 2542–2551.
- Korn, R. L., Crowley, J. J. (2013): Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res* 19. S. 2607–2612.
- Lambertini, M., Ponde, N. F., Solinas, C., de Azambuja, E. (2017): Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther* 17. S. 61–74.
- Lee, C. I., Goodwin, A., Wilcken, N. (2017): Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1. CD011093.
- Lin, N. U., Burstein, H. J. (2011): EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. *Lancet* 377. S. 878–880.
- Liu, M., Yang, X., Liu, J., Zhao, B., Cai, W., Li, Y., Hu, D. (2017): Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 8. S. 32258–32269.
- Ludwig, W. D., Schott, G. (2013): New drugs in oncology-features of clinical trials for market authorisation and arguments for the rapid implementation of independent clinical trials following approval. *Onkologie* 36 Suppl 2. S. 17–22.

- Luke, J. J., Hodi, F. S. (2013): Ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, and trametinib: synergistic competitors in the clinical management of BRAF mutant malignant melanoma. *Oncologist* 18. S. 717–725.
- Minuti, G., D'Incecco, A., Landi, L., Cappuzzo, F. (2014): Protein kinase inhibitors to treat non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 15. S. 1203–1213.
- Perez, E. A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y. H., Conte, P., Martin, M., Pienkowski, T., Pivot, X., Burris, H., 3rd, Petersen, J. A., Stanzel, S., Strasak, A., Patre, M., Ellis, P. (2017): Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab plus Taxane for human epidermal growth factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol* 35. S. 141–148.
- Popat, S., Mellempgaard, A., Fahrbach, K., Martin, A., Rizzo, M., Kaiser, R., Griebisch, I., Reck, M. (2015): Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 11. S. 409–420.
- Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H., Cortes, J. (2009): Imatinib and beyond-exploring the full potential of targeted therapy for CML. *Nat Rev Clin Oncol* 6. S. 535–543.
- Ramaekers, B. L., Riemsma, R., Tomini, F., Van Asselt, T., Deshpande, S., Duffy, S., Armstrong, N., Severens, J. L., Kleijnen, J., Joore, M. A. (2017): Abiraterone Acetate for the treatment of Chemotherapy-Naive metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 35. S. 191–202.
- Reck, M., Brahmer, J. R. (2017): Pembrolizumab in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 376. S. 997.
- Reck, M., Kaiser, R., Mellempgaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S., Krzakowski, M., von Pawel, J., Gottfried, M., Bondarenko, I., Liao, M., Gann, C. N., Barrueco, J., Gaschler-Markefski, B., Novello, S., Group, L. U.-L. S. (2014): Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15. S. 143–155.
- Ribas, A., Gonzalez, R., Pavlick, A., Hamid, O., Gajewski, T. F., Daud, A., Flaherty, L., Logan, T., Chmielowski, B., Lewis, K., Kee, D., Boasberg, P., Yin, M., Chan, I., Musib, L.,

- Choong, N., Puzanov, I., McArthur, G. A. (2014): Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 15. S. 954–965.
- Ritchie, C. S., Kvale, E., Fisch, M. J. (2011): Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract* 7. S. 371–374.
- Roviello, G., Bachelot, T., Hudis, C. A., Curigliano, G., Reynolds, A. R., Petrioli, R., Generali, D. (2017): The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 75. S. 245–258.
- Ruro, H. S., Barve, A., Waller, C. F., Hernandez-Bronchud, M., Herson, J., Yuan, J., Sharma, R., Baczkowski, M., Kotheekar, M., Loganathan, S., Manikhas, A., Bondarenko, I., Mukhametshina, G., Nemsadze, G., Parra, J. D., Abesamis-Tiambeng, M. L., Baramidze, K., Akewanlop, C., Vynnychenko, I., Sriuranpong, V., Mamillapalli, G., Ray, S., Yanez Ruiz, E. P., Pennella, E., Heritage Study Investigators (2017): Effect of a proposed Trastuzumab Biosimilar compared with Trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317. S. 37–47.
- Ryden, L., Heibert Arnlin, M., Vitols, S., Hoistad, M., Ahlgren, J. (2016): Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast* 26. S. 106–114.
- Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzen, F., Cassidy, J. (2008): Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26. S. 2013–2019.
- Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., Lilienbaum, R., Johnson, D. H. (2006): Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355. S. 2542–2550.
- Sanford, M. (2013): Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer. *Drugs* 73. S. 1605–1615.
- Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. J., de Pas, T., Besse, B., Solomon, B. J., Blackhall, F., Wu, Y. L., Thomas, M., O'Byrne, K. J., Moro-Sibilot, D.,

- Camidge, D. R., Mok, T., Hirsh, V., Riely, G. J., Iyer, S., Tassell, V., Polli, A., Wilner, K. D., Janne, P. A. (2013): Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368. S. 2385–2394.
- Sheffield, K. M., Beyrer, J. K., Watson, I. A., Stafford, K., Mills, B. J., Ale-Ali, A. (2017): Minimization of olaratumab drug waste using real-world data. *Am J Health Syst Pharm*.
- Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., Iyer, S., Reisman, A., Wilner, K. D., Turi, J., Blackhall, F., Investigators, P. (2014): First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371. S. 2167–2177.
- Sorscher, S. (2017): Pembrolizumab in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 376. S. 996–997.
- Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., McArthur, G. A., Hutson, T. E., Moschos, S. J., Flaherty, K. T., Hersey, P., Kefford, R., Lawrence, D., Puzanov, I., Lewis, K. D., Amaravadi, R. K., Chmielowski, B., Lawrence, H. J., Shyr, Y., Ye, F., Li, J., Nolop, K. B., Lee, R. J., Joe, A. K., Ribas, A. (2012): Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 366. S. 707–714.
- Specenier, P. (2016): Ipilimumab in melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 16. S. 811–826.
- Tabchi, S., Weng, X., Blais, N. (2016): Severe agranulocytosis in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* 99. S. 123–126.
- Tidmarsh, G. (2012): The generic drug shortage. *Clin Adv Hematol Oncol* 10. S. 118–119.
- Tomasini, P., Barlesi, F., Mascoux, C., Greillier, L. (2016): Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. *Ther Adv Med Oncol*, 8. S. 198–208.
- van de Velde, C. J., Verma, S., van Nes, J. G., Masterman, C., Pritchard, K. I. (2010): Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 36. S. 54–62.

- Vanderloo, J. P., Pomplun, M. L., Vermeulen, L. C., Kolesar, J. M. (2011): Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials. *J Oncol Pharm Pract* 17. S. 400–402.
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P., Pedersen, H. B., Dedet, G., Babar, Z. U. (2017a): How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. *Appl Health Econ Health Policy* 15. S. 307–321.
- Vogler, S., Vitry, A., Babar, Z. U. (2016a): Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17. S. 39–47.
- Vogler, S., Zimmermann, N., Babar, Z. U. (2017b): Price comparison of high-cost originator medicines in European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 17. S. 221–230.
- Vogler, S., Zimmermann, N., de Joncheere, K. (2016b): Policy interventions related to medicines: Survey of measures taken in European countries during 2010–2015. *Health Policy* 120. S. 1363–1377.
- Voutsadakis, I. A. (2017): A systematic review and pooled analysis of retrospective series of eribulin in metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 28. S. 557–564.
- Wagner, A. D., Thomssen, C., Haerting, J., Unverzagt, S. (2012): Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008941.
- Walker, S. E., Charbonneau, L. F., Law, S. (2014): Stability of Bortezomib 2.5 mg/mL in Vials and Syringes Stored at 4 degrees C and Room Temperature (23 degrees C). *Can J Hosp Pharm* 67.S. 102–107.
- Winstone, J., Chadda, S., Ralston, S., Sajosi, P. (2015): Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. *Orphanet J Rare Dis* 10. S. 139.
- Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R. A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., Hong, Q., Korman, A. J., Wigginton, J. M., Gupta, A., Sznol, M. (2013): Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369. S. 122–133.

Zhou, Z. R., Liu, S. X., Zhang, T. S., Xia, J., Li, B. (2014): Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 15. S. 1313–1320.