



Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018

Jakob Holstiege • Kerstin Klimke • Manas K. Akmatov • Claudia Kohring • Lotte Dammertz • Jörg Bätzing

DOI: 10.20364/VA-21.03

Abstract

Hintergrund

Biologische Arzneimittel sind ein wichtiger Wachstumsmarkt der pharmazeutischen Industrie und werden unter anderem häufig in der krankheitsmodifizierenden Therapie von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse aktueller Verordnungstrends biologischer Arzneimittel im Indikationsbereich ausgewählter Autoimmunerkrankungen. Die Analyse erfolgte in Abhängigkeit von Region und Zeit unter Berücksichtigung des Einflusses der jeweiligen Morbiditätsentwicklung.

Methodik

Datenbasis waren die bundesweiten Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V und die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V. Für die Erkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose (MS), Psoriasis und rheumatoide Arthritis wurde die Diagnoseprävalenz in den Jahren 2012 bis 2018 im Versichertenkollektiv der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Bundesebene und für die Bereiche der Kassenärztlichen Vereinigungen (17 Regionen) bestimmt. Versicherte wurden in einem Jahr als erkrankt erfasst, wenn sie in zumindest zwei Quartalen eine gesicherte Diagnose aufwiesen. Verordnungstrends von Biologika im Indikationsbereich der fünf Autoimmunerkrankungen wurden auf Populationsebene und in den Erkrankungsgruppen anhand des Verordnungsvolumen pro Kopf, d. h. der definierten Tagesdosen (DDD) pro 1.000 Individuen, und anhand der Verordnungsprävalenz, d. h. der Patientenzahl mit Verordnung pro 1.000 Individuen, bestimmt. Die tatsächliche Entwicklung des Biologika-Gesamtverordnungsvolumens bei Autoimmunpatienten zwischen den Jahren 2012 und 2018 wurde mit ihrer theoretischen Entwicklung unter Annahme einer konstanten Zahl an Autoimmunpatienten bei gegebener Veränderung des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten verglichen.

Ergebnisse

In den sieben Jahren des Untersuchungszeitraums stieg die Prävalenz für das Vorliegen mindestens einer Autoimmunerkrankung bei GKV-Versicherten von 3,46 % (2012) auf 4,03 % (2018) an. Kontinuierliche Prävalenzzunahmen konnten in allen deutschen Regionen und für alle eingeschlossenen Erkrankungen beobachtet werden und waren auf Bundesebene für Morbus Crohn mit einem relativen Zuwachs von 25 % am stärksten ausgeprägt (Prävalenz in 2012: 0,26 %; 2018: 0,32 %). Im Jahr 2018 wurden 89 % der DDD der in der Studie untersuchten Biologika-Wirkstoffe in der GKV bei eingeschlossenen

Korrespondierender Autor: Dr. Jakob Holstiege
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)
Salzufer 8 – 10587 Berlin – Tel. (030) 4005 2467 – E-Mail: jholstiege@zi.de



Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir in dieser Publikation zumeist die Sprachform des generischen Maskulinums. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechterunabhängig verstanden werden soll.

Autoimmunpatienten verordnet. Zwischen 2012 und 2018 stieg die Verordnungsprävalenz von 61 auf 86 Patienten mit Verordnung pro 1.000 Autoimmunpatienten an. Gleichzeitig verzeichneten die DDD im Kollektiv aller GKV-Versicherten einen kontinuierlichen Zuwachs um insgesamt 80 % und bei Autoimmunpatienten um 92 %. Bei Autoimmunpatienten ließen sich insgesamt 58 Prozentpunkte der Steigerung auf ein Anwachsen des Verordnungsvolumens pro Kopf in dieser Gruppe und 34 Prozentpunkte des Zuwachses auf eine Zunahme der Patientenzahlen zurückführen.

Schlussfolgerung

Deutliche Zunahmen der ambulanten Biologika-Verordnungen im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen in den letzten Jahren konnten primär auf einen Anstieg des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten zurückgeführt werden. Als weiterer erklärender Faktor wurde ein erkrankungsübergreifend und überregional beobachteter stetiger Zuwachs der Versichertenzahlen mit Autoimmunerkrankung identifiziert.

Schlagwörter

Autoimmunerkrankungen, Biologika, DDD, Diagnoseprävalenz, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Prävalenz, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Verordnungsprävalenz

Zitierweise

Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. Berlin 2021. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>

Abstract (English)

Trends in prescription of biologics for common autoimmune diseases during 2012 to 2018 in Germany**Background**

Biologics are a growth market for the pharmaceutical industry and are of particular importance as disease-modifying treatments of autoimmune diseases. This study aimed to analyse regional variations and trends over time of prescription of biologic pharmaceuticals licensed for the treatment of autoimmune diseases, considering the impact of changing prevalence of common autoimmune diseases.

Methods

This study was based on all outpatient physician billing claims and all dispensations of outpatient prescriptions of German residents covered by statutory health insurance (SHI), constituting roughly 87% of German inhabitants. Annual diagnosis prevalence of the autoimmune diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, multiple sclerosis, psoriasis and rheumatoid arthritis was assessed for Germany as a whole and on the level of regional Associations of SHI Physicians (17 regions) in the population of all SHI insurants for the years 2012 to 2018. For each disease, patients diagnosed in at least two quarters of a given year were considered as prevalent cases. Prescription trends of biologics licensed for the treatment of these autoimmune diseases were assessed in the population of all SHI insurants and among patients with autoimmune diseases using annual defined daily doses (DDD) and the prescription prevalence, i. e. the number of individuals with a prescription per 1,000 individuals. The actual trend of biologics DDD on the population level over time was compared to a corresponding theoretical time-dependent change, under the assumption, that the number of autoimmune patients remained unchanged over the study period.

Results

The prevalence of at least one autoimmune disease in the SHI population rose from 3.5% in 2012 to 4.0% in 2018. A steady prevalence increase over time was observed for all five diseases and in all German regions. With a relative increase by 25%, the upward trend was most pronounced for Crohn's disease (prevalence in 2012: 0.26%; 2018: 0.32%). In 2018, 89% of DDD of biologics licensed for the treatment of autoimmune diseases in the SHI population were prescribed to patients with autoimmune diseases. From 2012 to 2018 biologic prescription prevalence increased from 61 to 86 autoimmune patients with a prescription per 1,000 patients. Meanwhile, the total number of DDD of biologic agents rose by 80% in the SHI population and by 92% in autoimmune patients. Overall, 58 %-points of this increase in autoimmune patients could be attributed to rising DDD per capita in autoimmune patients between 2012 and 2018, while 34 %-points could be attributed to a growing size of the population affected by autoimmune diseases.

Conclusion

A substantial increase of the DDD of biologic disease-modifying drugs in the SHI population mainly results from an increment of DDD per capita in autoimmune patients. To a lesser but still considerable extent, the increase of the use of biologics on the SHI population was driven by rising numbers of patients affected by autoimmune disease, which could be observed for all five autoimmune diseases included in the analysis and in all German regions.

Kernaussagen

- Zwischen den Jahren 2012 und 2018 stieg die Diagnoseprävalenz der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis in allen Regionen Deutschlands stetig an.
- Die Relative Zunahme der Prävalenz war bei Morbus Crohn mit einem Plus von 25 % am stärksten ausgeprägt.
- Ein deutlicher Anstieg der ambulanten Biologika-Verordnungen im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen (2012 bis 2018) konnten hauptsächlich auf einen Anstieg des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten zurückgeführt werden.
- Weitere Steigerungen des Biologika-Gebrauchs resultieren aus dem überregional beobachteten kontinuierlichen Zuwachs der Versichertenzahlen mit Autoimmunerkrankung.

Hintergrund

Unter dem Begriff Biologika werden Arzneimittel zusammengefasst, die anhand von biotechnologischen Verfahren in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Dabei handelt es sich zumeist um komplex strukturierte Höhermolekulare Proteine, die eine große Ähnlichkeit mit körpereigenen Stoffen aufweisen [1]. Neben einer hohen Bedeutung von Biologika für die Krebstherapie konnten über die Einführung systemisch wirkender erkrankungsmodifizierender biologischer Wirkstoffe in den zurückliegenden Jahrzehnten wesentliche Fortschritte insbesondere auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen erzielt werden. Für häufige Krankheitsbilder wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose (MS), Psoriasis und rheumatoide Arthritis stellen Biologika heute wichtige Therapieoptionen dar, um immunmodulierend in den Erkrankungsprozess einzugreifen, ein Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten oder zu verlangsamen sowie Einschränkungen für das tägliche Leben hinauszuschieben und zu begrenzen [2–6].

Im Rahmen der leitliniengerechten Behandlung liegen je nach Erkrankung und Erkrankungsverlauf unterschiedliche Indikationen für die Biologika-Anwendung vor. Sie erstrecken sich von einem frühen Behandlungsbeginn mit bestimmten Wirkstoffen nach Erstauftreten der Erkrankung [7] bis zu einem Einsatz nur nach Versagen ein oder mehrerer anderer therapeutischer Optionen, teilweise in Kombination mit nicht biologischen Arzneimitteln [8–11]. Beispielsweise stellen die bereits in den 1990er Jahren eingeführten biologischen Wirkstoffe Interferon beta-1a und beta-1b Basistherapeutika der häufigen schubförmig remittierenden Verlaufsform der MS dar [12]. Andere biologische Arzneimittel kommen bei der schubförmigen MS erst nach Versagen von nicht biologischen Therapien

der ersten Wahl oder bei einem hochaktiven Erkrankungsverlauf zum Einsatz (Eskalationstherapie) [12]. Im Gegensatz zur basistherapeutischen Anwendung der Interferone bei schubförmiger MS werden Biologika in der Therapie der rheumatoiden Arthritis im Regelfall erst nach Versagen anderer systemisch wirkender nicht biologischer Arzneimittel empfohlen [8, 13]. Diesem Vorgehen vergleichbar sollen Biologika bei Psoriasispatienten erst eingesetzt werden, wenn konventionelle Therapien der ersten Wahl keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben, unverträglich waren oder kontraindiziert sind [9]. Angesichts mitunter schwerwiegender Nebenwirkungen der bei Autoimmunerkrankungen eingesetzten biologischen Arzneimittel gilt indikationsübergreifend, dass ihr Einsatz nur nach gewissenhafter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles durch Patienten und Behandler sowie unter engmaschiger Beobachtung erfolgen sollte [8–13].

Seit der Zulassung des Humaninsulins als erstem gentechnisch hergestellten Arzneimittel in den 1980er Jahren haben sich Biologika zu einem bedeutenden Wachstumsmarkt der pharmazeutischen Industrie entwickelt [14, 15]. Im Jahr 2019 lag 13 von 25 neu auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimitteln ein gentechnischer Herstellungsprozess zugrunde [16]. Gemäß Arzneiverordnungsreport des Wissenschaftlichen Instituts der AOK entfielen im Jahr 2018 insgesamt 44 % des Umsatzes patentgeschützter Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf Biologika, aber lediglich 20 % der verordneten Tagesdosen [1]. Aufgrund hoher jährlicher Therapiekosten pro Patient stellt die Entwicklung des Biologika-Gebrauchs und seiner Determinanten in der GKV eine wichtige Basis für die pharmakoökonomische Bewertung des populationsbezogenen Verordnungsgeschehens und für die Abschätzung potenzieller zukünftiger Kostenentwicklungen dar. Allerdings liegt bisher

kein aktuelles und vollständiges Bild der Verordnungstrends von Biologika bei Autoimmunerkrankungen vor. Außerdem ist nicht bekannt, ob eine Steigerung des Biologika-Verordnungsvolumens im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen in den letzten Jahren, die zumindest im Bereich antirheumatischer Wirkstoffe beobachtet werden konnte [17], primär auf einen zunehmenden Anteil von Autoimmunpatienten mit Biologika-Therapie oder in einem höheren Maß auf eine Zunahme der Patientenzahlen selbst zurückgeführt werden kann. Für MS und rheumatoide Arthritis konnten bereits in Veröffentlichungen des Versorgungsatlas kontinuierliche Zunahmen sowohl der administrativen Prävalenz als auch der absoluten Patientenzahlen im Zeitverlauf gezeigt werden [18, 19].

Ziele der vorliegenden Arbeit sind i) die Deskription raumzeitlicher Trends der Diagnoseprävalenz der häufigen Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, MS, Psoriasis und rheumatoide Arthritis in der GKV als auch ii) des Verordnungsgeschehens biologischer Arzneimittel im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen in den Jahren 2012 bis 2018 und iii) die Charakterisierung des Einflusses der diesbezüglichen Morbiditätsentwicklung auf die populationsbezogenen Biologika-Verordnungstrends.

Methodik

Datenbasis

Als Datengrundlage dienen die bundesweiten kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V und die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2012 bis 2018. Diese Datenquellen wurden auf Ebene des individuellen Versicherten pseudonymisiert verknüpft und erlauben damit die Analyse des Arzneimittelgebrauchs in Patientenkollektiven. Der verknüpfte Datenkörper umfasst Informationen zu vertragsärztlichen Diagnosen und ambulanten Arzneimittelverordnungen aller gesetzlich Versicherten, die im Beobachtungszeitraum mindestens einmal die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen und/oder eine ambulante Arzneimittelverordnung, einschließlich Rezepturarmitteln, erhalten haben. Pro Verordnung werden unter anderem die Pharmazentralnummer (PZN), der Preis sowie das Verordnungs- und das Abgabedatum erfasst. Über die Verknüpfung von PZN und Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC) Klassifikation können einer Verordnung der jeweilige Wirkstoff und die definierten durchschnittlichen

Tagesdosen (engl. *defined daily doses*, DDD) zugeordnet werden. Dabei definiert sich eine durchschnittliche Tagesdosis als die rechnerisch ermittelte durchschnittliche Wirkstoffmenge pro Tag für einen Erwachsenen im Hauptindikationsgebiet mit der Gewichtsklasse 70 kg [18]. Eine Referenzliste für die Zuordnung der ATC-Klassifikation mit DDD zu einer PZN wird jährlich durch das Wissenschaftliche Institut der AOK zur Verfügung gestellt [20]. Das Jahr 2012 wurde als Beginn des Untersuchungszeitraums gewählt, da die verwendeten Arzneiverordnungsdaten in diesem Jahr erstmalig auch alle ambulant verordneten Rezepturen in vollem Umfang abbilden.

Informationen aus den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten umfassen unter anderem das Alter und das Geschlecht der Versicherten, die Kassenärztliche Vereinigung (KV) des Wohnortes sowie die gestellten Diagnosen, einschließlich der Angaben zur Diagnosesicherheit („Ausschluss“, „gesichert“, „Zustand nach“ und „Verdachtsdiagnose“).

Prävalenzschätzung von Autoimmunerkrankungen

Als Kennzahl für die populationsbezogene Morbiditätsentwicklung wurde die jährliche Diagnoseprävalenz der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, MS, Psoriasis und rheumatoide Arthritis im Kollektiv aller gesetzlich Versicherten in den Jahren 2012 bis 2018 anhand eines einheitlichen Vorgehens berechnet. Die Identifizierung von Autoimmunpatienten erfolgte auf Grundlage der ärztlichen Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision, German Modification, ICD-10-GM). Die Diagnoseprävalenz wurde pro Erkrankung als prozentualer Anteil erkrankter Patienten an der Gesamtpopulation der in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten in Querschnittsanalysen für jedes Untersuchungsjahr ermittelt (N = 72.318.540 im Jahr 2018). Die jährliche Gesamtversichertenzahl nach Altersgruppe, Geschlecht und KV-Bereich wurde der KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen [21].

Je Erkrankungsbild wurden Versicherte als prävalent erfasst, wenn sie in mindestens zwei Quartalen des jeweiligen Jahres eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ verschlüsselte Diagnose erhalten hatten (M2Q-Kriterium). Die folgenden ICD-Codes fanden bei der Erfassung prävalenter Patienten Anwendung.

Colitis ulcerosa

- K51.-

Morbus Crohn

- K50.-

Multiple Sklerose

- G35.-

Psoriasis

- L40.-

Rheumatoide Arthritis, einschließlich juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

- M05.- Seropositive chronische Polyarthrit
- M06.- Sonstige chronische Polyarthrit
- M08.- Juvenile Arthritis

Für die Erfassung von Fällen je Erkrankungsbild nach dem M2Q-Kriterium war es unerheblich, ob in den mindestens zwei Quartalen identische oder unterschiedliche erkrankungsspezifische Diagnoseschlüssel codiert wurden. Zur Abschätzung von Überschneidungen der Erkrankungsgruppen wurden für das Jahr 2018 je Erkrankungsgruppe die jeweiligen Anteile an Patienten, die auch eine der vier anderen Erkrankungen aufwiesen, ermittelt.

Um die räumliche Variation auch unterhalb der Ebene der KV-Bereiche untersuchen zu können, wurde die Prävalenz auch auf Kreisebene geschätzt. Da die Gesamtzahl der pro Kreis ansässigen gesetzlich Versicherten in Deutschland nicht systematisch erfasst wird, erfolgte die Prävalenzschätzung bezogen auf alle Versicherten des jeweiligen Kreises mit Vertragsarztkontakt. Die Prävalenz auf Kreisebene ist daher mit der Prävalenz in den KV-Bereichen nicht direkt vergleichbar, sondern stellt lediglich eine Annäherung an die tatsächliche epidemiologische Situation in der Gesamtpopulation aller gesetzlich Versicherten eines Kreises dar. Die Stärke der Variation der kreisspezifischen Prävalenz wurde anhand des Variationskoeffizienten (VK), d. h. dem Quotienten aus Standardabweichung und Mittelwert, bestimmt.

Entwicklung des Biologika-Gebrauchs

Für die Identifizierung von biologischen Arzneimitteln mit Zulassungsdatum vor Ende des Untersuchungszeitraums im Indikationsgebiet der fünf in der Studie untersuchten Autoimmunerkrankungen erfolgte eine Recherche deutscher Leitlinien [8–13]. Alle 23 im Zuge der Recherche in die Analyse eingeschlossenen Wirkstoffe werden in **Tabelle 1** entsprechend ihrem Zulassungsstatus in Deutschland gemäß aktueller Fachinformation den fünf Erkrankungen zugeordnet.

Der Biologika-Gebrauch in der Population aller gesetzlich Versicherten gemäß KM6-Statistik wurde für die Gesamtheit der betrachteten Biologika bezüglich der jährlichen Bruttoverordnungs-kosten, der jährlichen Verordnungsvolumina als DDD pro 1.000 Versicherte und der jährlichen Verordnungsprävalenz, also der Anzahl der Versicherten mit Biologika-Verordnung pro 1.000 Versicherte, quantifiziert. Die Verordnungsprävalenz fand auch in der Operationalisierung des wirkstoffspezifischen populationsbezogenen Gebrauchs Anwendung.

Auf Basis des in DDD gemessenen Verordnungsvolumens wurde der jährliche Anteil am Gesamtverbrauch der Biologika, der auf Patienten der untersuchten Autoimmunerkrankungen entfiel, ermittelt. Die Analyse der Entwicklung der indikationsbezogenen Biologika-Anwendung erfolgte auf Bundesebene anhand der jährlichen Verordnungsprävalenz je Erkrankungsentität sowohl wirkstoffspezifisch als auch bezogen auf den Biologika-Gebrauch insgesamt. Für die indikationsspezifische Verordnungsprävalenz des Biologika-Gebrauchs insgesamt wurden außerdem regionale jährliche Werte auf Ebene der KV-Bereiche bestimmt.

Um eine Annäherung an die Bedeutung der Entwicklung sowohl der Prävalenz der fünf Autoimmunerkrankungen als auch des Biologika-Gebrauchs unter Betroffenen auf die Entwicklung des populationsbezogenen Biologika-Gebrauchs selbst zu ermöglichen, erfolgte eine Gegenüberstellung des tatsächlichen und des theoretischen indikationsbezogenen Gesamtverbrauchs bei Autoimmunpatienten im Jahr 2018. Der theoretische Gesamtverbrauch im Jahr 2018 wurde durch Adjustierung nach der Patientenzahl ermittelt, wobei eine gegenüber dem Jahr 2012 gleichbleibende Zahl von Autoimmunpatienten angenommen wurde. Dies erfolgte unter Verwendung des tatsächlichen in DDD gemessenen Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten im Jahr 2018, d. h. anhand des Quotienten aus der Gesamtzahl der bei Autoimmunpatienten verordneten DDD und der Gesamtzahl an Autoimmunpatienten in diesem Jahr. Dabei entspricht die Gesamtzahl der bei Autoimmunpatienten verordneten DDD in einem Jahr dem Produkt aus der Zahl aller Autoimmunpatienten, der Verordnungsprävalenz und der mittleren Anzahl an DDD bei Patienten mit Verordnung. Eine Gegenüberstellung dieses theoretischen, adjustierten und des tatsächlichen Biologika-Gesamtverbrauchs im Jahr 2018 erlaubt eine Differenzierung der Ordnungsanteile zwischen 2012 und 2018, die

Tabelle 1: In die Untersuchung eingeschlossene biologische Wirkstoffe mit farblicher Kennzeichnung des zugelassenen Indikationsbereichs bezüglich der fünf Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa (orange), Morbus Crohn (gelb), Multiple Sklerose (violett), Psoriasis (grün) und rheumatoide Arthritis, einschließlich juveniler Formen (blau) gemäß Fachinformation

ATC-Code	Name des Wirkstoffs	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Multiple Sklerose	Psoriasis	Rheumatoide Arthritis
L04AB06	Abatacept					
L04AB04	Adalimumab					
L04AA24	Anakinra					
L04AC12	Brodalumab					
L04AB05	Certolizumab pegol					
L04AB01	Etanercept					
L04AC07	Golimumab					
L04AC16	Guselkumab					
L04AB02	Infliximab					
L04AC13	Ixekizumab					
L01XC02	Rituximab					
L04AC14	Sarilumab					
L04AC10	Secukinumab					
L04AC03	Tocilizumab					
L04AC05	Ustekinumab					
L04AA33	Vedolizumab					
L04AA34	Alemtuzumab					
L04AC01	Daclizumab*					
L03AB07	Interferon beta-1a					
L03AB08	Interferon beta-1b					
L04AA23	Natalizumab					
L04AA36	Ocrelizumab					
L03AB13	Peginterferon beta-1a					

* Die Zulassung für Daclizumab wurde im Mai 2018 durch die Europäische Arzneimittelagentur zurückgezogen.

auf Veränderungen der Patientenzahl bzw. des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten zurückgeführt werden können.

Verordnungstrends in Abhängigkeit von Beschlüssen gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

In Deutschland kommt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) seit Beginn des Jahres 2011 die Aufgabe zu, für Medikamente mit neuen Wirkstoffen unmittelbar nach Markteintritt eine Nutzenbewertung vorzunehmen [22]. Im Rahmen dieses Verfahrens wird für ein Medikament ein möglicher Zusatznutzen gegenüber einer festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Die Bewertung eines Zusatznutzens (ZN) erfolgt anhand der Kategorien „erheblicher ZN“, „beträchtlicher ZN“, „geringer ZN“, „nicht quantifizierbarer ZN“, „nicht belegter ZN“ und „kein ZN“ [23].

Die Verfahrensergebnisse dienen als Grundlage für die Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und den pharmazeutischen Unternehmen. Für den Fall, dass für ein neues Medikament kein Zusatznutzen gefunden wird, kann dieses in eine bereits bestehende Festbetragsgruppe eingeordnet werden. In den ersten zwölf Monaten nach Markteintritt wird der Arzneimittelpreis durch den Hersteller festgelegt [24]. Anschließend gilt der in den Verhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Unternehmen vereinbarte oder – im Fall einer ausbleibenden Einigung – durch eine Schiedskommission festgelegte Erstattungspreis.

Für insgesamt sieben der 23 im Rahmen des Berichtes untersuchten Biologika-Wirkstoffe im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen liegen Beschlüsse des G-BA nach AMNOG vor, da ihre Zulassung nach dem 01.01.2011 erfolgte [24–33]. Alle anderen 16 Wirkstoffe gelten

aufgrund ihrer früheren Zulassung als Teil des Bestandsmarktes, der bisher keiner entsprechenden Nutzenbewertung unterzogen wird. Insgesamt vier der Wirkstoffe mit AMNOG-Beschluss sind für die Behandlung von Psoriasis (Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab) und jeweils einer in der Behandlung von Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn (Vedolizumab), MS (Ocrelizumab) und rheumatoider Arthritis (Sarılumab, **Tabelle 1**) zugelassen. In der vorliegenden Auswertung wurde die Marktdurchdringung für die sieben Wirkstoffe mit AMNOG-Beschluss vor und nach Datum des Inkrafttretens des Beschlusses untersucht. Als Kennzahl für die Marktdurchdringung wurde die mittlere monatliche prozentuale Veränderung des in DDD gemessenen Verordnungsvolumens in der GKV vor und nach Inkrafttreten des AMNOG-Beschlusses verwendet [34].

Ergebnisse

Charakteristika der Studienpopulation und Prävalenzentwicklung

Im Jahr 2018 konnten insgesamt 2.915.911 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die in zwei oder mehr Quartalen gesicherte Diagnosen für zumindest eine der untersuchten Autoimmunerkrankungen aufwiesen (**Tabelle 2**). Der Altersmedian im Kollektiv aller Autoimmunpatienten in diesem Jahr lag bei 64 Jahren und der Interquartilsabstand betrug 24 Jahre (Colitis ulcerosa: 55/27, Morbus Crohn: 51/26, MS: 51/19, Psoriasis: 60/22, rheumatoide Arthritis: 66/22). Der Frauenanteil im Jahr 2018 bezifferte sich auf 61 % bei allen Autoimmunerkrankten und variierte zwischen 53 % bei Psoriasis und 72 % bei MS (**Tabelle 2**). Über den Studienverlauf von sieben Jahren stieg die absolute

Tabelle 2: Jährliche bundesweite Diagnoseprävalenz (M2Q) und korrespondierende Patientenzahlen der fünf Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen im Zeitraum 2012 bis 2018 in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten, Prävalenzangaben in Prozent

Vericherte in der GKV	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
N	69.398.840	69.521.912	69.954.566	70.347.435	71.031.214	71.809.503	72.318.540
Colitis ulcerosa							
Patienten (n)	208.552	219.169	231.662	241.477	253.103	260.753	268.880
Prävalenz (%)	0,301	0,315	0,331	0,343	0,356	0,363	0,372
Anteil Frauen (%)	53,5	53,3	53,3	53,2	53,1	53,0	52,9
Morbus Crohn							
Patienten (n)	177.997	187.610	198.314	207.349	217.311	224.428	231.723
Prävalenz (%)	0,256	0,270	0,283	0,295	0,306	0,313	0,320
Anteil Frauen (%)	60,8	60,6	60,4	60,2	60,0	59,8	59,7
Multiple Sklerose							
Patienten (n)	188.091	196.738	206.060	214.364	222.986	230.654	237.434
Prävalenz (%)	0,271	0,283	0,295	0,305	0,314	0,321	0,328
Anteil Frauen (%)	72,5	72,4	72,4	72,3	72,4	72,3	72,1
Psoriasis							
Patienten (n)	1.084.495	1.135.013	1.181.194	1.214.946	1.258.484	1.291.485	1.314.144
Prävalenz (%)	1,563	1,633	1,689	1,727	1,772	1,798	1,817
Anteil Frauen (%)	52,6	52,4	52,5	52,4	52,5	52,6	52,6
Rheumatoide Arthritis							
Patienten (n)	858.832	890.559	931.840	958.146	992.788	1.014.246	1.033.571
Prävalenz (%)	1,238	1,281	1,332	1,362	1,398	1,412	1,429
Anteil Frauen (%)	73,4	73,2	72,9	72,7	72,5	72,2	72,0
Mindestens eine Erkrankung							
Patienten (n)	2.400.602	2.502.988	2.612.866	2.692.166	2.790.384	2.859.484	2.915.911
Prävalenz (%)	3,459	3,600	3,735	3,827	3,928	3,982	4,032
Anteil Frauen (%)	61,8	61,6	61,5	61,4	61,4	61,3	61,2

Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V
M2Q, Diagnosecodierung in mindestens zwei Quartalen eines Jahres; N, Gesamtzahl aller gesetzlich Versicherten mit Wohnsitz in der Bundesrepublik Deutschland; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung

Patientenzahl mit mindestens einer der eingeschlossenen Autoimmunerkrankungen um 21 % und die Diagnosegesamtprävalenz um 17 % von 3,46 % (2012) auf 4,03 % (2018) an. Kontinuierliche Zunahmen der Prävalenz wurden für alle fünf Erkrankungen beobachtet. Der relative Anstieg der Prävalenz im Zeitverlauf wies den höchsten Wert für Morbus Crohn (+25 %) und den niedrigsten Wert für rheumatoide Arthritis (+15 %) auf (Tabelle 2).

In **Abbildung 1** wird für das Jahr 2018 pro Erkrankungskollektiv der jeweilige prozentuale Patientenanteil dargestellt, der zusätzlich eine der anderen vier Erkrankungen aufwies. Überschneidungen traten jeweils für alle Paarungen der fünf Erkrankungen auf.

Bei 164.112 (5,6 %) der eingeschlossenen Autoimmunpatienten wurde im Jahr 2018 gemäß M2Q-Kriterium mehr als eine der Erkrankungen erfasst. Relativ starke Überschneidungen wurden zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn beobachtet: Insgesamt 24.515 Patienten erfüllten das M2Q-Kriterium für beide Erkrankungen, was einem Anteil von 9,1 % der Patienten mit Morbus Crohn und 10,6 % der Patienten mit Colitis ulcerosa entsprach. Eine vergleichsweise häufige überschneidende Diagnose betraf auch die rheumatoide Arthritis und die Psoriasis mit 94.337 betroffenen Versicherten. Der Anteil pro Patientengruppe bezifferte sich bei

rheumatoide Arthritis auf 9,1 % und bei Psoriasis auf 7,2 % (**Abbildung 1**). Im Gegensatz zu den vier genannten Erkrankungsbildern waren für die MS nur vergleichsweise geringe Überschneidungen mit den jeweils anderen Erkrankungen zu beobachten (**Abbildung 1**).

Entwicklung der Diagnoseprävalenz und regionale Unterschiede

Für jede der hier betrachteten Autoimmunerkrankungen konnte in den sieben Beobachtungsjahren in allen KV-Bereichen eine kontinuierliche Zunahme der Diagnoseprävalenz beobachtet werden (**Abbildung 2**). Allerdings unterschieden sich Ausgangsniveau und Stärke der relativen Steigerung mitunter deutlich auf Ebene der KV-Bereiche und wiesen zwischen den Erkrankungen variierende regionale Schwerpunkte auf. Während die höchste regionale Prävalenz von Colitis ulcerosa im Jahr 2018 in Sachsen-Anhalt (0,46 %) und der stärkste relative Anstieg in Baden-Württemberg (+29 %) zu beobachten war, trat Morbus Crohn am häufigsten im Saarland auf (0,45 %) und verzeichnete den deutlichsten Zuwachs in Sachsen-Anhalt (+43 %, **Abbildung 2**). Für die MS konnten in allen Jahren die niedrigsten Prävalenzwerte in den ostdeutschen Flächenländern beobachtet werden. Allerdings fanden sich in den KV-Bereichen Mecklenburg-Vorpommern (+31 %), Sachsen-Anhalt (+27 %), Brandenburg (+25 %) und Thüringen (+25 %) auch die deutlichsten relativen Prävalenzzunahmen im

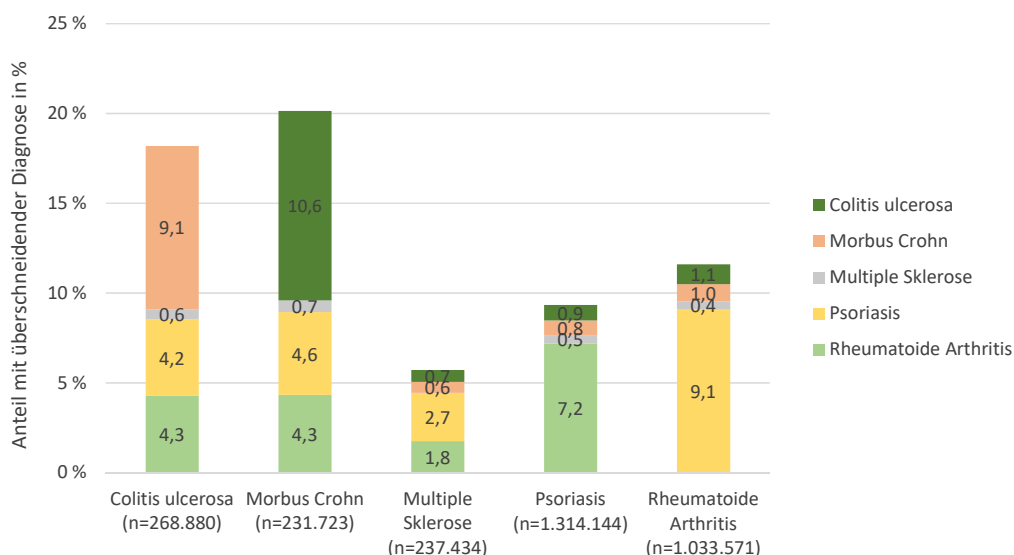


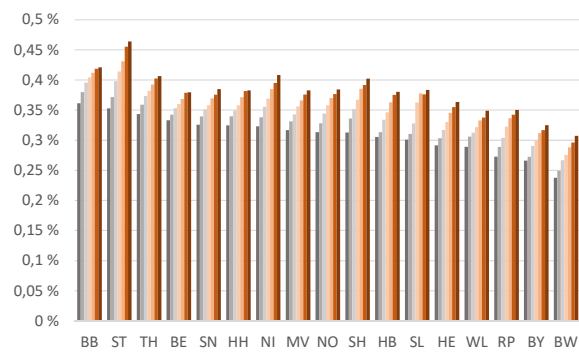
Abbildung 1: Prozentuale Anteile je Patientengruppe der fünf Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen im Jahr 2018, die jeweils überlappende Diagnosen mit einer der vier anderen Indikationsgruppen aufwiesen

Quelle: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V

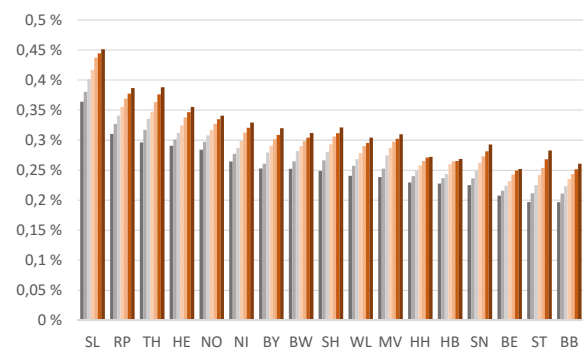
Zeitverlauf. Im Gegensatz zu dem niedrigen Prävalenzniveau der MS in Ostdeutschland konnten für die rheumatoide Arthritis und die Psoriasis jeweils die drei Höchstwerte in ostdeutschen KV-Bereichen gefunden werden. Im Fall der Psoriasis zeigte der KV-Bereich Mecklenburg-Vorpommern (+21 %) auch die stärkste relative

Zunahme, für die rheumatoide Arthritis dagegen das Saarland (+26 %). Auf Ebene der KV-Bereiche war im Jahr 2018 die höchste räumliche Variation für Psoriasis (VK: 0,20) und die niedrigste räumliche Variation für Morbus Crohn (0,05) zu beobachten (Colitis ulcerosa: 0,10; MS: 0,14; rheumatoide Arthritis: 0,14).

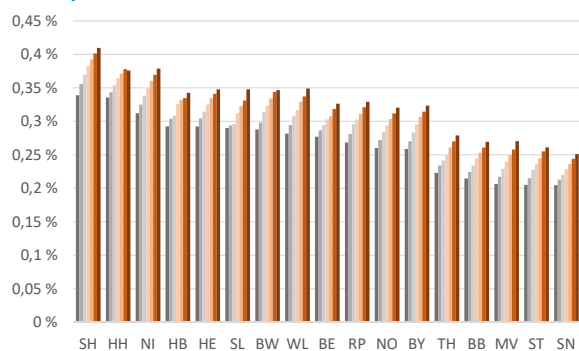
Colitis ulcerosa



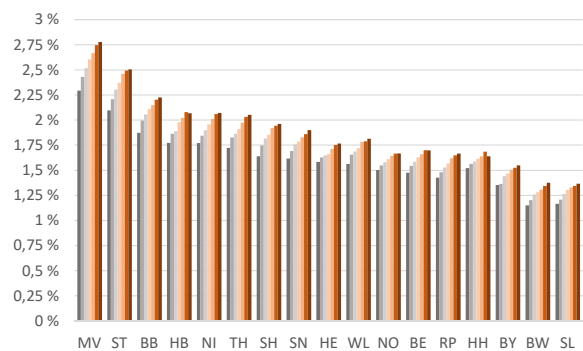
Morbus Crohn



Multiple Sklerose



Psoriasis



Rheumatoide Arthritis

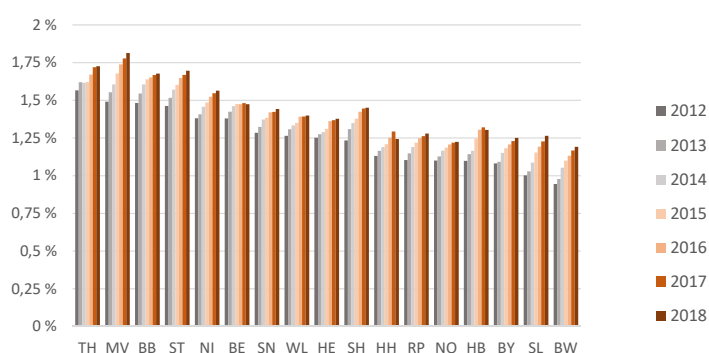


Abbildung 2: Jährliche Diagnoseprävalenz (M2Q) der fünf Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen auf Ebene der KV-Bereiche in den Jahren 2012 bis 2018 in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten

Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V M2Q, Diagnosecodierung in mindestens zwei Quartalen eines Jahres

BB, Brandenburg; BE, Berlin; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HB, Bremen; HE, Hessen; HH, Hamburg; MV, Mecklenburg-Vorpommern; NI, Niedersachsen; NO, Nordrhein; RP, Rheinland-Pfalz; SH, Schleswig-Holstein; SL, Saarland; SN, Sachsen; ST, Sachsen-Anhalt; TH, Thüringen; WL, Westfalen-Lippe

In **Abbildung A-1** im Anhang dieses Berichtes ist die Diagnoseprävalenz der fünf Erkrankungen auf Ebene der deutschen Kreise und kreisfreien Städte für das Jahr 2018 bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl an regional ansässigen vertragsärztlichen Patienten kartografisch dargestellt. Colitis ulcerosa zeigte erhöhte Prävalenzwerte im Norden und Osten Deutschlands sowie im Saarland, in Nordhessen als auch im Westen von Rheinland-Pfalz und Nordrhein (**Abbildung A-1**). Auch Morbus Crohn zeigte Cluster mit hoher Prävalenz im Westen Nordrheins, im Saarland, in Rheinland-Pfalz, in Thüringen und im Osten Bayerns. Ein Band überdurchschnittlicher kreis-spezifischer Werte zog sich außerdem vom südlichen Rheinland-Pfalz über weite Teile Hessens, den Norden Baden-Württembergs und Bayerns bis nach Thüringen. Psoriasis und rheumatoide Arthritis zeigten beide ein Hochprävalenz-Cluster im Norden und Osten Deutschlands, wobei die Psoriasis insbesondere in Mecklenburg-Vorpommern einige Kreise mit sehr hoher Prävalenz aufwies. Die rheumatoide Arthritis zeigte insbesondere in Kreisen Sachsen-Anhalts und Thüringens, darüber hinaus aber auch im östlichen Niedersachsen und im Südwesten höhere Prävalenzwerte. Abweichend von allen anderen Erkrankungen wies die MS in der gesamten

Fläche Ostdeutschlands eine niedrige Prävalenz auf. Häufungen erhöhter Werte fanden sich im Norden und Osten Niedersachsens, in Hessen sowie in großen Teilen von Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg, während für Bayern in der Fläche eine heterogenere Verteilung hoher und niedriger Werte beobachtet wurde (**Abbildung A-1**).

Populationsbezogene Biologika-Verordnungstrends

In der Population aller gesetzlich Versicherten verzeichnete das jährliche Verordnungsvolumen pro Kopf der untersuchten biologischen Wirkstoffe eine kontinuierliche Zunahme von 70 (2012) auf 126 DDD pro 1.000 Versicherte (2018), was einem relativen Anstieg von 80 % entspricht (**Abbildung 3**). Gleichzeitig nahm auch die Versorgungsprävalenz, d. h. die Anzahl an Versicherten mit zumindest einer Biologika-Verordnung pro 1.000 Versicherte, zwischen den Jahren 2012 und 2018 schrittweise und insgesamt um 59 % von 2,61 auf 4,15 Verordnungen pro 1.000 Versicherte zu (**Abbildung 3**). Insgesamt stiegen die Bruttoverordnungskosten in der GKV um 72 % von 2,87 (2012) auf 4,94 Milliarden Euro an (2018).

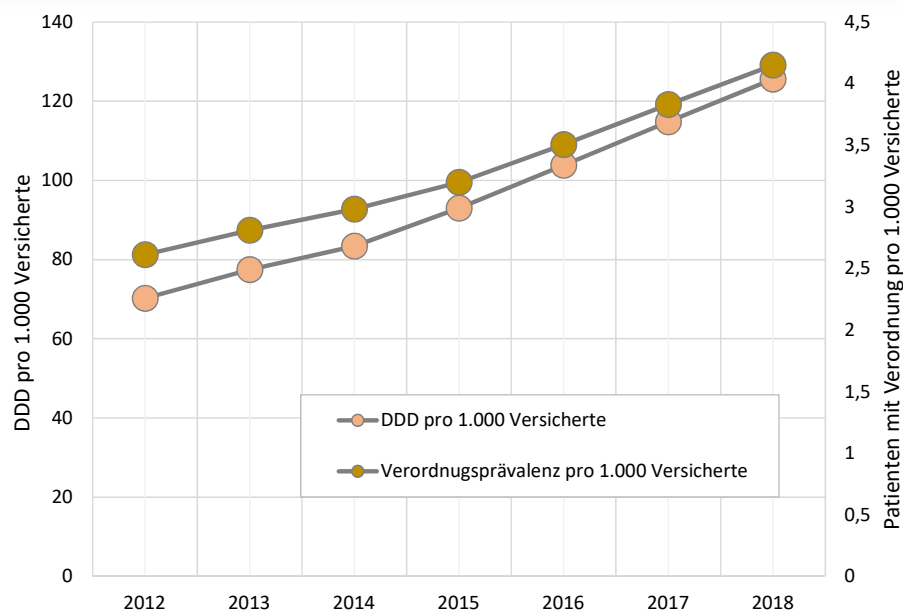


Abbildung 3: Entwicklung der jährlichen Versorgungsprävalenz, d. h. Zahl der Patienten mit Verordnung pro 1.000 Versicherte, und DDD pro 1.000 Versicherte von biologischen Wirkstoffen im Indikationsbereich der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen insgesamt in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten in den Jahren 2012 bis 2018

Quellen: KM6-Statistik (15) und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V
DDD, definierte Tagesdosen

In **Abbildung 4** ist die Entwicklung der wirkstoffspezifischen Verordnungsprävalenz der untersuchten Biologika im Studienzeitraum unter gesetzlich Versicherten dargestellt. Im Jahr 2018 zeigte der Wirkstoff Adalimumab mit einer Verordnungsprävalenz von 0,93 pro 1.000 Versicherte den höchsten Wert, gefolgt von Etanercept (0,68) und Rituximab (0,40; **Abbildung 4**). Mit Ausnahme der beiden MS-Wirkstoffe Interferon beta-1a und beta-1b war für solche Substanzen mit Gebrauch in allen sieben Berichtsjahren ein weitgehend übergreifendes Muster des kontinuierlichen Prävalenzanstiegs zu beobachten. Die Verordnungsprävalenz der Interferone beta-1a und beta-1b ging deutlich um 47 % bzw. 42 % zurück. Im Gegensatz dazu wurde der dritte in der Basistherapie der MS eingesetzte Wirkstoff Peginterferon beta-1a in den Jahren 2012 und 2013 bei weniger als 30 Patienten verordnet und zeigte im Jahr 2014 eine Verordnungsprävalenz von 0,033, die bis 2016 auf 0,082 anstieg und in den Folgejahren etwas rückläufig war (2018: 0,072).

Von den Wirkstoffen mit beobachtbarem Gebrauch bei mehr als 30 Patienten pro Jahr in allen sieben Jahren wies Ustekinumab mit einem

Faktor von 6,0 den höchsten relativen Anstieg der Verordnungsprävalenz zwischen 2012 und 2018 auf (Verordnungsprävalenz, 2012: 0,037; 2018: 0,224), gefolgt von Certolizumab pegol (Faktor: 4,2; Verordnungsprävalenz, 2012: 0,043; 2018: 0,178) und Abatacept (Faktor: 2,9; Verordnungsprävalenz, 2012: 0,040; 2018: 0,115). In Abhängigkeit unterschiedlicher Datierungen des Inverkehrbringens bzw. der Marktverfügbarkeit infolge ihrer Zulassung innerhalb des Studienzeitraums war für die Substanzen Alemtuzumab, Brodalumab, Daclizumab, Guselkumab, Ixekizumab, Sarilumab, Secukinumab und Vedolizumab nicht in allen Jahren Gebrauch zu beobachten (**Abbildung 4**). Ocrelizumab wurde nur im Jahr 2018 verordnet (Verordnungsprävalenz: 0,061). Die Verordnungsprävalenz von Brodalumab nahm zwischen 2017 und 2018 von 0,003 auf 0,021 zu (Guselkumab, 2017: 0,001; 2018: 0,035; Ixekizumab, 2017: 0,015; 2018: 0,049; Sarilumab, 2017: 0,003; 2018: 0,021). Alemtuzumab wurde im Jahr 2013 bei weniger als 30 Patienten verordnet. Die Verordnungsprävalenz dieses Wirkstoffs stieg von 0,003 (2014) auf 0,005 (2018) um den Faktor 2,1. Vedolizumab zeigte von 2014 (0,021) zu 2018 (0,149) eine Zunahme der Verordnungsprävalenz um den Faktor 7,0.

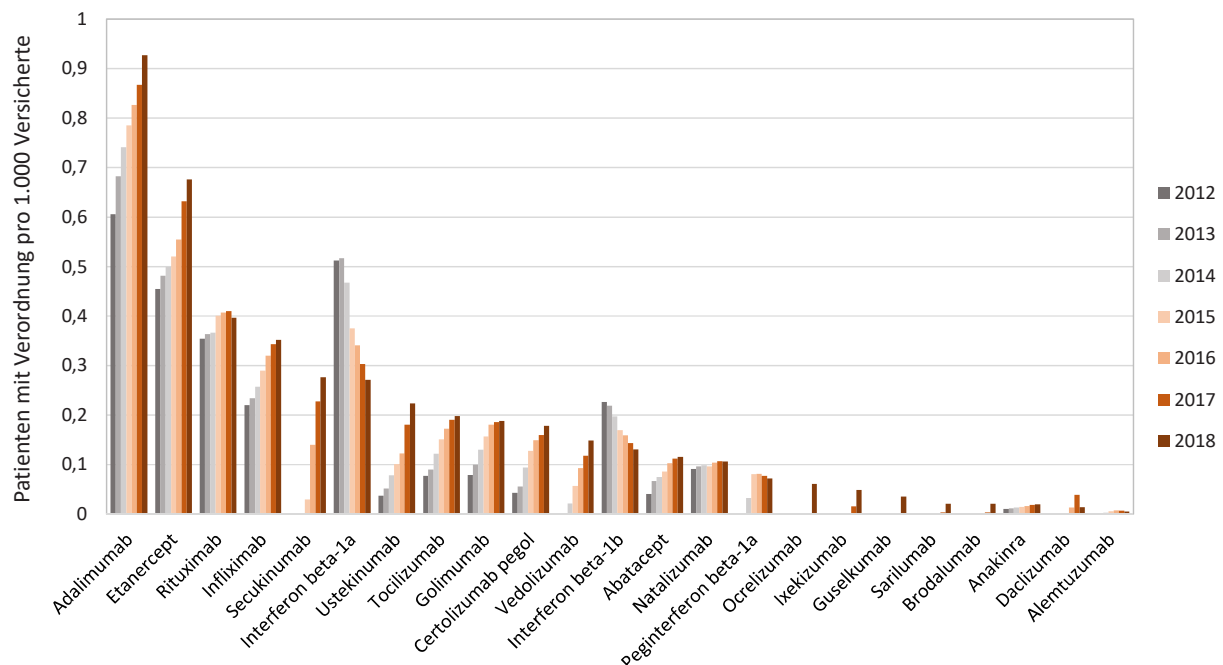


Abbildung 4: Jährliche wirkstoffspezifische Verordnungsprävalenz, d. h. Patienten mit Verordnung pro 1.000 Versicherte, von biologischen Wirkstoffen im Indikationsbereich der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten in den Jahren 2012 bis 2018

Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

Bei Secukinumab bezifferte sich der Faktor zwischen 2015 (0,029) und 2018 (0,278) auf 9,5. Die Verordnungsprävalenz von Daclizumab, dessen Zulassung im Mai 2018 zurückgezogen wurde, bezifferte sich in den Jahren 2016 und 2017 auf 0,014 bzw. 0,039 und 2018 auf 0,014 (**Abbildung 4**).

Indikationsbezogene Biologika-Verordnungstrends

Abbildung 5 veranschaulicht den jeweiligen wirkstoffbezogenen Anteil der 2018 ambulant verordneten DDD, der auf die 2.915.911 in der GKV erfassten Autoimmunpatienten entfiel. Dieser war bei sechs, 14 bzw. 20 Substanzen größer oder gleich 98 %, 97 % bzw. 85 %. Niedrigere Werte wurden ausschließlich für die drei Wirkstoffe Golilumab (78 %), Anakinra (64 %) und Rituximab (23 %) beobachtet. Insgesamt betrug der wirkstoffübergreifende Anteil an allen verordneten DDD, der auf die fünf untersuchten Autoimmunerkrankungen zurückgeführt werden konnte, im Jahr 2018 89 %. Der Anteil der Verordnungskosten, der auf eingeschlossene Autoimmunpatienten entfiel, lag 2018 bei 86 %. Die Biologika-Verordnungskosten im Jahr 2018 bei Patienten mit Verordnung bezifferten sich auf

18.713 Euro bei Colitis ulcerosa, 20.046 Euro bei Morbus Crohn, 18.909 Euro bei MS, 17.041 Euro bei Psoriasis und 14.759 Euro bei rheumatoider Arthritis.

Mit Ausnahme der MS nahm die indikationsbezogene Verordnungsprävalenz biologischer Arzneimittel sukzessive über die sieben Beobachtungsjahre zu (**Abbildung 6**). Trotz des rückläufigen Verordnungstrends bei MS zeigte die Prävalenz des Biologika-Gebrauchs im Jahr 2018 mit 195 pro 1.000 Patienten den höchsten Wert in dieser Patientengruppe, gefolgt von Morbus Crohn (176) und rheumatoider Arthritis (98). Der höchste prozentuale Anstieg der Verordnungsprävalenz fand sich mit einem Plus von 167 % bei Colitis ulcerosa (Patienten mit Verordnung pro 1.000, 2012: 33, 2018: 88), während der geringste Zuwachs von 48 % bei rheumatoider Arthritis auftrat (2012: 66, 2018: 98; **Abbildung 6**). Insgesamt stieg die Verordnungsprävalenz bei Patienten mit zumindest einer der fünf Autoimmunerkrankungen um 41 % von 61 auf 86 pro 1.000 Patienten an (**Abbildung 6**).

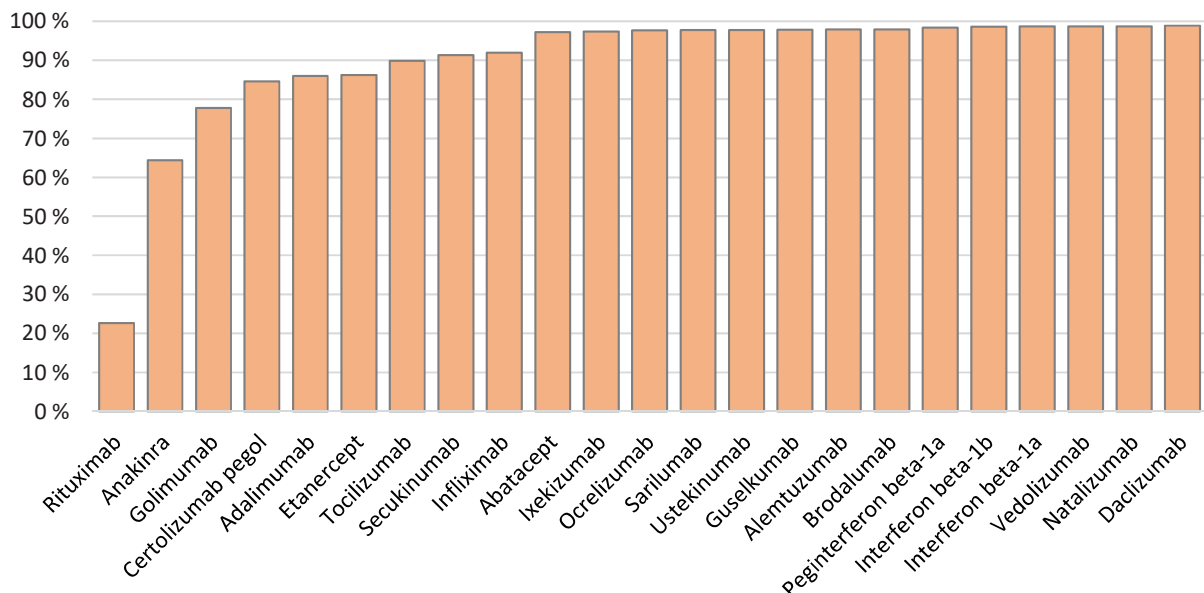


Abbildung 5: Prozentualer Anteil des in DDD gemessenen wirkstoffspezifischen ambulanten Verordnungsvolumens der untersuchten Biologika in der GKV, die im Jahr 2018 bei Patienten mit den Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose (MS), Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen (n = 2.915.911) verordnet wurde

Quellen: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

DDD, definierte Tagesdosen

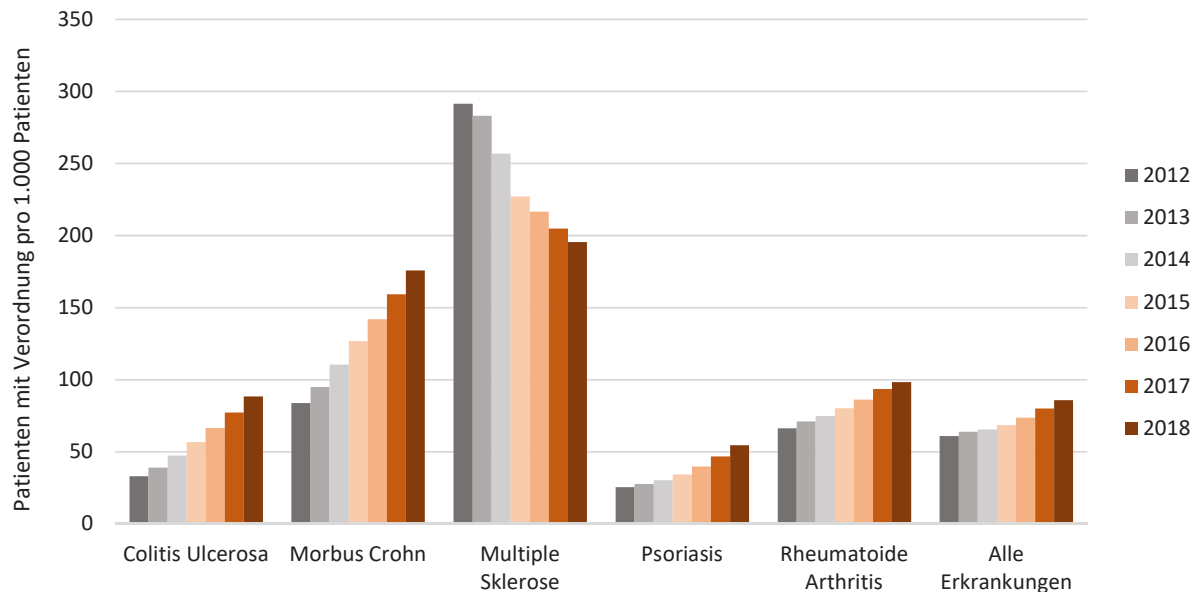


Abbildung 6: Indikationsspezifische jährliche Verordnungsprävalenz der untersuchten biologischen Arzneimittel insgesamt, d. h. Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten mit den Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in den Jahren 2012 bis 2018

Quellen: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

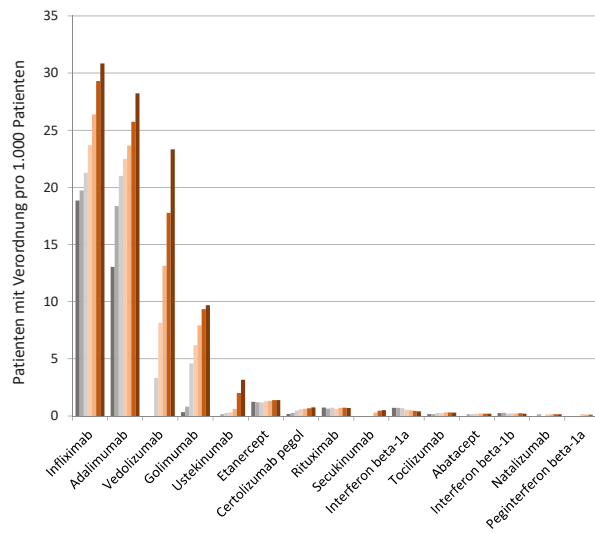
In **Abbildung 7** wird die Verordnungsprävalenz je Erkrankung auf die Einzelwirkstoffe aufgeschlüsselt. Die drei Substanzen mit der höchsten erkrankungsspezifischen Verordnungsprävalenz pro 1.000 Patienten bei Colitis ulcerosa waren Infliximab (30,8), Adalimumab (28,2) und Golimumab (9,7), die relative Zunahmen der Verordnungsprävalenz von 64 %, 116 % bzw. 2.870 % zwischen 2012 und 2018 aufwiesen (**Abbildung 7**). Bei Morbus Crohn wurden primär Adalimumab (Verordnungsprävalenz, 2018: 80,4; Veränderung gegenüber 2012: +66 %), Infliximab (58,6; +66 %) und Ustekinumab (25,2; +8.052 %) verordnet. Nach den Interferonen beta-1a (81,0; -55 %) und -1b (39,0; -52 %) wies Natalizumab (31,7; -3 %) im Jahr 2018 die höchste Verordnungsprävalenz bei MS auf. Bei Psoriasis konnte die höchste Verordnungsprävalenz im Jahr 2018 für Adalimumab (14,2; +29 %), Etanercept (9,5; +20 %) und Secukinumab (12,7; +695 %) beobachtet werden. Etanercept (32,9; +35 %) wies vor Adalimumab (21,2; -3 %) und Tocilizumab (11,9; +101 %) die höchsten Werte in der Patientengruppe mit rheumatoider Arthritis auf. Damit kam Adalimumab eine große quantitative Bedeutung bei allen Erkrankungen außer bei der MS zu (**Abbildung 7**). Allerdings standen einer leichten Abnahme der Verordnungsprävalenz dieses Wirkstoffs bei rheumatoider

Arthritis starke relative Zunahmen bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis gegenüber. Während Verordnungen von Rituximab in allen Patientengruppen beobachtet werden konnten, wies dieser Wirkstoff mit einer Verordnungsprävalenz von 7,2 nur bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine vergleichsweise große Bedeutung auf. Infliximab zeigte bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn starke Zunahmen und relativ hohe Werte der Verordnungsprävalenz, bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis kam diesem Wirkstoff relativ zu anderen Substanzen aber nur eine untergeordnete Rolle mit konstantem bis leicht abnehmendem Gebrauch zu (**Abbildung 7**).

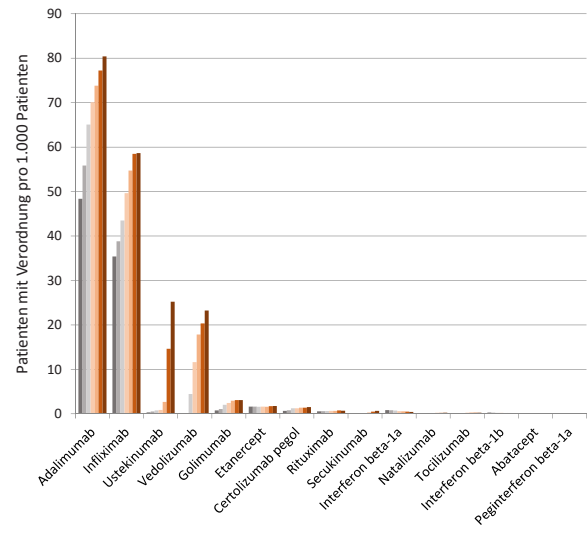
Regionale indikationsbezogene Verordnungstrends

Im interaktiven Teil dieses Berichtes (www.versorgungsatlas.de) ist die indikationsspezifische jährliche Verordnungsprävalenz in den KV-Bereichen für die Jahre 2012 bis 2018 abrufbar. Die auf Bundesebene beobachteten Trends der kontinuierlichen Zunahme der Biologika-Verordnungsprävalenz bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis und rheumatoide Arthritis konnten ebenso wie die stetige Abnahme bei MS in nahezu allen KV-Bereichen gefunden werden. Alleinige Ausnahme bildete

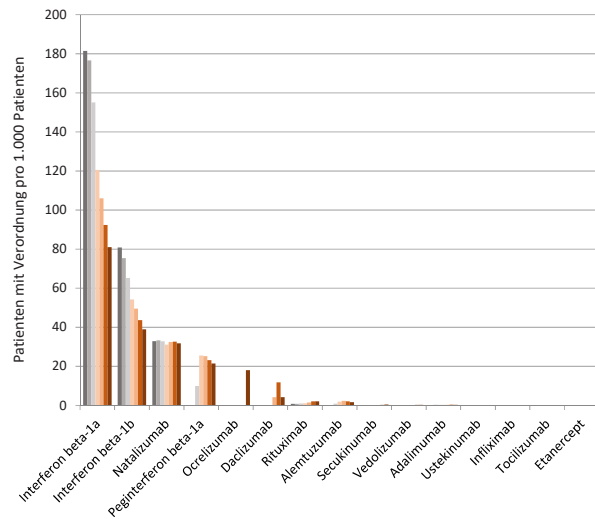
Colitis ulcerosa



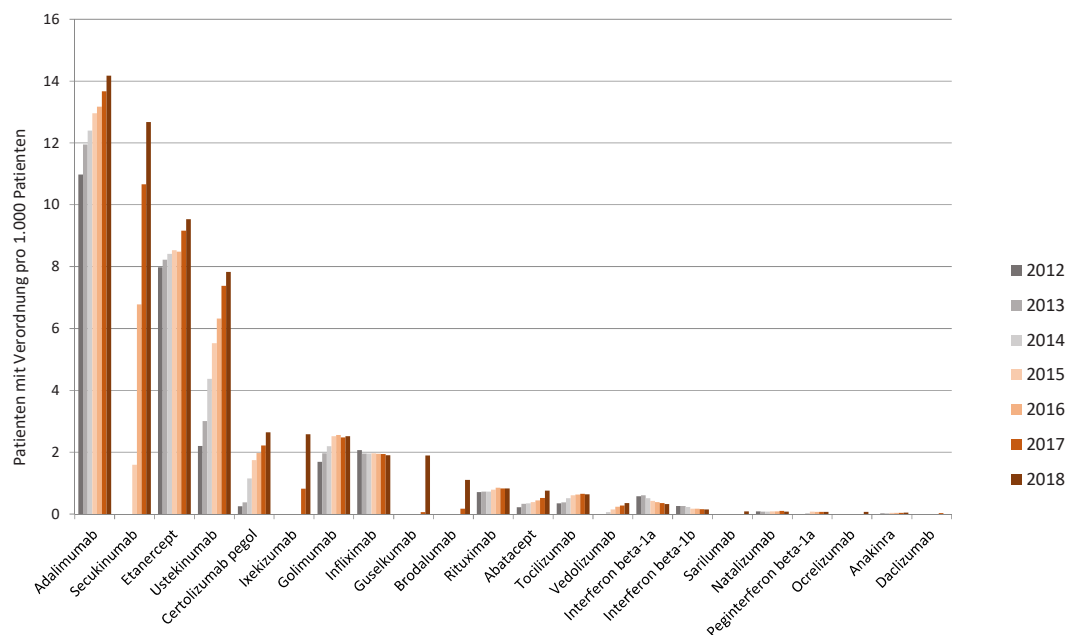
Morbus Crohn



Multiple Sklerose



Psoriasis



Rheumatoide Arthritis

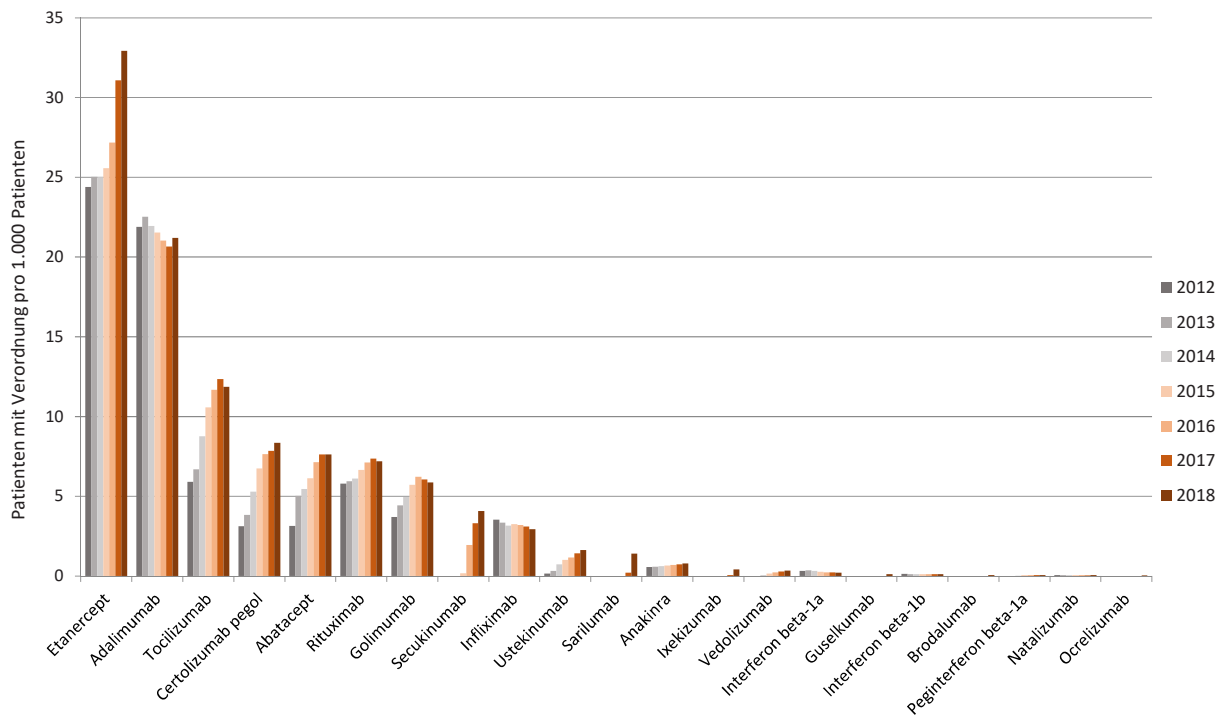


Abbildung 7: Wirkstoffspezifische Verordnungsprävalenz der untersuchten biologischen Arzneimittel, d. h. Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten mit den Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in den Jahren 2012 bis 2018

Quellen: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

der KV-Bereich Brandenburg, in dem der Biologika-Gebrauch bei MS-Patienten nach einem Rückgang in den ersten vier Jahren einen sprunghaften Anstieg von 217 Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten im Jahr 2015 auf 278 Patienten im Jahr 2016 verzeichnete, gefolgt von einem gleichbleibenden Niveau in den beiden Folgejahren (2018: 280). Während sich das Muster der zeitlichen Entwicklung der Verordnungsprävalenz bezüglich Kontinuität und Richtung der relativen Veränderungen auf Bundesebene weitgehend in den Regionen widerspiegelte, variierten das Niveau der Verordnungsprävalenz sowie die Stärke der Zuwächse und Abnahmen mitunter stark zwischen den KV-Bereichen. Die höchste Verordnungsprävalenz bei Colitis ulcerosa im Jahr 2018 zeigte sich mit 133 Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten in Hamburg. Ebenso konnten in Hamburg im selben Jahr die Höchstwerte der Verordnungsprävalenz bei Morbus Crohn (259), Psoriasis (90) und rheumatoide Arthritis (140) beobachtet werden. Ferner zeigte sich in Bremen bei

diesen vier Erkrankungen das niedrigste Niveau der Verordnungsprävalenz im gesamten Studienzeitraum, aber auch erkrankungsübergreifend die stärksten relativen Zunahmen zwischen 2012 und 2018. In Einklang mit dem untypischen Anstieg des Biologika-Gebrauchs bei MS in Brandenburg fand sich 2018 dort auch die höchste Verordnungsprävalenz (280) bei diesem Erkrankungsbild. Die deutlichste Reduktion bei MS im Studienverlauf wurde hingegen in Mecklenburg-Vorpommern beobachtet, wo die Verordnungsprävalenz von 352 auf 201 Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten zurückging.

Im Jahr 2018 zeigte die Biologika-Verordnungsprävalenz bei Colitis ulcerosa mit einem Variationskoeffizienten von 0,24 die erkrankungsspezifisch stärkste regionale Variation zwischen den KV-Bereichen, gefolgt von Psoriasis (0,21) und Morbus Crohn (0,21; MS: 0,18; rheumatoide Arthritis: 0,16).

Theoretischer und tatsächlicher Biologika-Gebrauch bei Autoimmunpatienten im Jahr 2018

Abbildung 8 zeigt eine Gegenüberstellung des Biologika-Verordnungsvolumens bei Autoimmunpatienten und bei allen GKV-Versicherten für die Jahre 2012 und 2018 unter Kennzeichnung des geschätzten Anteils, der im Jahr 2018 auf Autoimmunpatienten entfallen wäre, wenn sich ihre absolute Zahl gegenüber 2012 nicht verändert hätte. Das tatsächliche Verordnungsvolumen im Jahr 2018 bei eingeschlossenen Autoimmunpatienten summierte sich auf 80.178.545 DDD (Biologika-Gesamtvolumen der eingeschlossenen Wirkstoffe in der GKV: 90.823.306 DDD) und fiel 92 % höher aus als noch im Jahr 2012 (41.675.297 DDD, GKV: 48.732.334). Das theoretische Verordnungsvolumen bei Autoimmunpatienten im Jahr 2018 unter Annahme einer gegenüber 2012 gleichbleibenden Patientenzahl und einem dem Jahr 2018 entsprechenden Verordnungsvolumen pro Kopf bei Autoimmunpatienten bezifferte sich auf 66.009.139 DDD, was einer Steigerung um 58 % gegenüber dem tatsächlichen Verordnungsvolumen bei Autoimmunpatienten im Jahr 2012 entsprach (**Abbildung 8**). Allerdings nahm zwischen 2012 und

2018 nicht nur die Biologika-Verordnungsprävalenz, sondern auch die Anzahl verordneter DDD bei Patienten mit Verordnung von 284 auf 312 zu. Fixiert man in der Berechnung außerdem die Anzahl an DDD pro Patient mit Verordnung auf den Wert des Jahres 2012, so beziffert sich das theoretische Verordnungsvolumen im Jahr 2018 auf 58.800.467 DDD. Das entspricht einer Steigerung gegenüber dem tatsächlichen Verordnungsvolumen bei Autoimmunpatienten im Jahr 2012 von 41 %, welche ausschließlich aus einer Zunahme der Biologika-Verordnungsprävalenz bei Autoimmunpatienten folgt. Damit lassen sich insgesamt 58 Prozentpunkte der Steigerung des Verordnungsvolumens von 92 % bei Autoimmunpatienten zwischen 2012 und 2018 auf ein Anwachsen des Verordnungsvolumens pro Kopf der Patienten mit den fünf untersuchten Autoimmunerkrankungen zurückführen, wobei 41 von 58 Prozentpunkten durch eine Zunahme der Biologika-Verordnungsprävalenz begründet ist. Die verbleibenden 17 Prozentpunkte der tatsächlichen Steigerung des Biologika-Verordnungsvolumens zwischen 2012 und 2018 bei Autoimmunpatienten folgen demnach aus einem Anstieg der Patientenzahlen mit Autoimmunerkrankung (**Abbildung 8**).

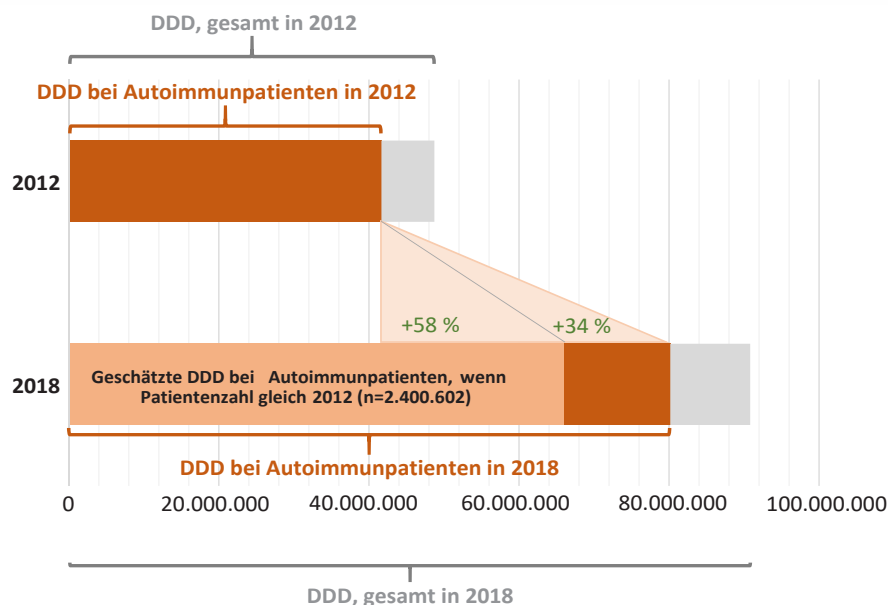


Abbildung 8: Verordnete DDD der untersuchten biologischen Arzneimittel im Indikationsbereich der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in den Jahren 2012 und 2018 bei gesetzlich Versicherten insgesamt (DDD, gesamt) und in der Subpopulation von Patienten mit diagnostizierter Autoimmunerkrankung sowie geschätzte DDD bei Autoimmunpatienten 2018 unter Annahme einer gegenüber 2012 unveränderten Patientenzahl

Quellen: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

DDD, definierte Tagesdosen

Abbildung 9 zeigt die populationsbezogene Entwicklung der monatlichen Verordnungsdichte in der GKV der sieben Biologika, für die Beschlüsse nach AMNOG vorliegen. Für die Substanzen Ixekizumab und Secukinumab sind bereits jeweils zwei Beschlüsse über einen Zusatznutzen nach AMNOG ergangen (**Tabelle 3**). Die visuelle Prüfung des Verlaufs der Verordnungsdichte nach Wirkstoffen ergab keine Hinweise auf Wendepunkte des allgemeinen Trends, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Inkrafttreten von AMNOG-Beschlüssen stehen (**Abbildung 9**). Mit Ausnahme von Ocrelizumab, das zwischen Januar und Dezember 2018 stark fluktuierende Werte aufwies, konnte für alle Wirkstoffe ein überwiegend stetiges Muster zunehmender Marktdurchdringung beobachtet werden. Alle Wirkstoffe wiesen nach Markteintritt und vor Inkrafttreten eines AMNOG-Beschlusses die stärkste mittlere monatliche Zunahme der in diesem Zeitraum noch relativ niedrigen Verordnungsvolumina auf (**Tabelle 3**). Die beiden für die Therapie der Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Guselkumab und Secukinumab sind neben Sarilumab (rheumatoide Arthritis) die einzigen der betrachteten Substanzen, für die gemäß AMNOG-Beschluss Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie in spezifischen klinisch definierten Subkollektiven von Patienten vorliegen [26, 28, 29, 31]. Weder die visuelle Prüfung monatlicher Verordnungstrends (**Abbildung 9**) noch die mittlere monatliche Veränderung vor

und nach Inkrafttreten von AMNOG-Beschlüssen (**Tabelle 3**) geben Hinweise dafür, dass die drei Wirkstoffe eine von dem allgemeinen Muster der vier anderen Substanzen abweichende Entwicklung der Verordnungsvolumina aufwiesen.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung präsentiert erstmalig aktuelle Entwicklungen bundesweiter Verordnungstrends biologischer Arzneimittel im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen unter Quantifizierung der Einflüsse der Entwicklung der Patientenzahlen und des Verordnungsgeschehens bei Autoimmunpatienten. Über den Studienzeitraum von sieben Jahren zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Diagnoseprävalenz der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, MS, Psoriasis und rheumatoide Arthritis in allen deutschen Regionen. Gleichzeitig nahm das Verordnungsvolumen von Biologika bei Autoimmunpatienten stetig und über sieben Jahre um 92 % zu. Insgesamt konnten 34 Prozentpunkte dieses Anstiegs auf den Zuwachs von Autoimmunpatienten und 58 Prozentpunkte auf eine Steigerung des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Patienten mit den fünf Autoimmunkrankheiten zurückgeführt werden.

Tabelle 3: Mittlere monatliche prozentuale Veränderung der Verordnungsvolumina in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten gemessen als DDD pro 1.000 Versicherte für biologische Wirkstoffe mit Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach AMNOG im Indikationsbereich der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in Zeiträumen vor und nach Inkrafttreten des AMNOG-Beschlusses

Zeiträume	Broda-lumab	Gusel-kumab	Ixeki-zumab	Ocreli-zumab	Sari-lumab	Secuki-numab	Vedoli-zumab
Verordnungszeitraum vor AMNOG-Beschluss	70,77	65,04	35,24	46,82	67,00	48,16	43,79
12 Monate nach AMNOG-Beschluss oder, wenn kürzer, Verordnungszeitraum nach Beschluss	9,02	7,92	9,70	-0,18	12,22	11,85	5,60
Gesamtverordnungszeitraum nach Beschluss	9,02	7,92	7,92	-0,18	12,22	5,21	3,03
Verordnungszeitraum vor AMNOG-Beschluss 2	-	-	17,24	-	-	14,55	-
12 Monate nach AMNOG-Beschluss 2 oder, wenn kürzer, Verordnungszeitraum nach Beschluss 2	-	-	2,60	-	-	1,98	-
Gesamtverordnungszeitraum nach Beschluss 2	-	-	2,59	-	-	1,47	-

Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V DDD, definierte Tagesdosen

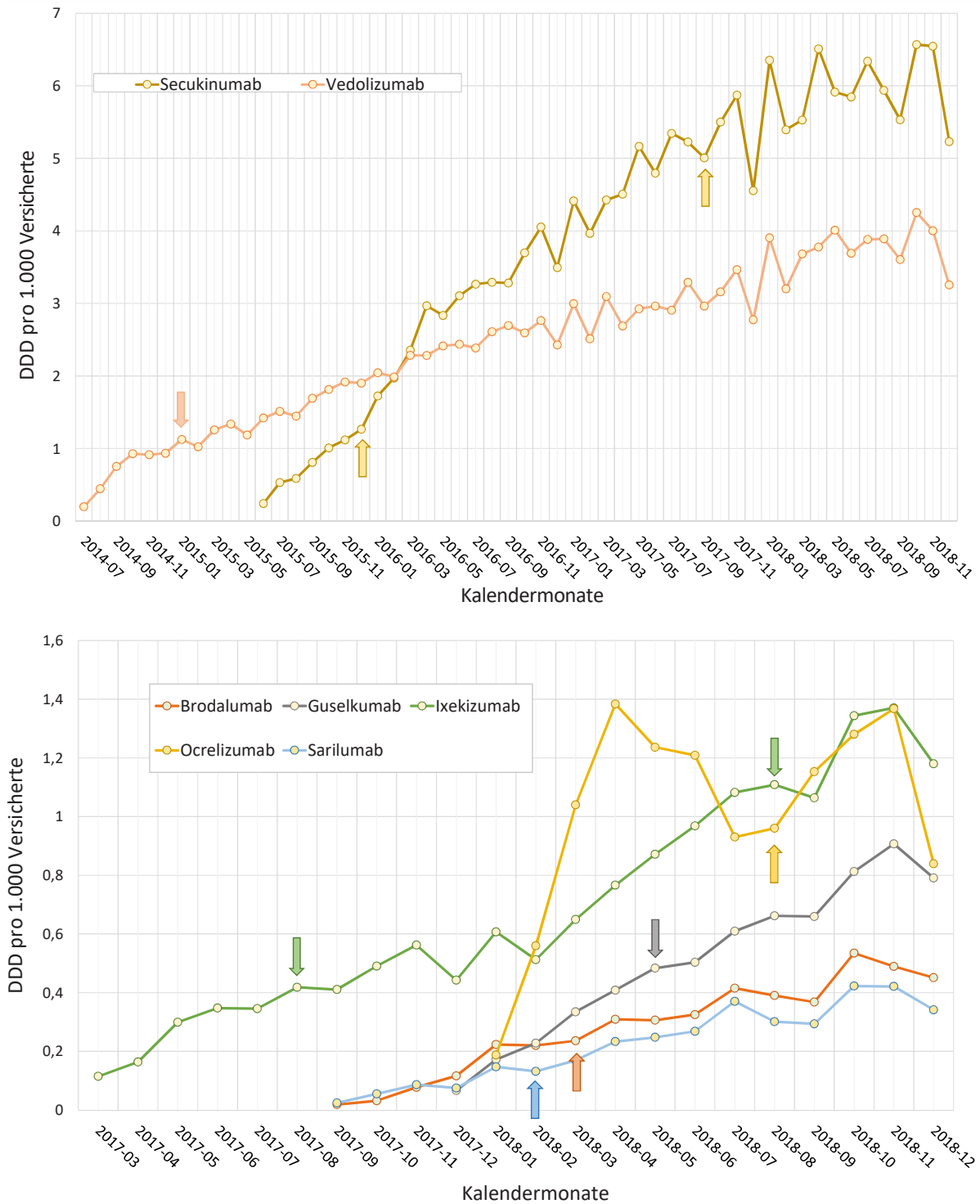


Abbildung 9: Monatliche Verordnungsvolumina in der Population aller in Deutschland ansässigen gesetzlich Versicherten, gemessen als DDD pro 1.000 Versicherte, von biologischen Wirkstoffen im Indikationsbereich der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen ab dem Monat des Inverkehrbringens oder ab dem ersten Monat mit ≥ 30 Patienten mit Verordnung, mit Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Die Pfeile kennzeichnen die Monate des Inkrafttretens des AMNOG-Beschlusses je Wirkstoff. Für die Substanzen Ixekizumab und Secukinumab sind im Beobachtungszeitraum jeweils zwei Beschlüsse über einen Zusatznutzen nach AMNOG ergangen.

Quellen: KM6-Statistik [15] und bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V
DDD, definierte Tagesdosen

Die Entwicklung der Prävalenz häufiger Autoimmunerkrankungen

Über den Untersuchungszeitraum von sieben Jahren nahm die Zahl der gesetzlich Versicherten, die von einer der untersuchten Autoimmunerkrankungen betroffen waren, kontinuierlich und in allen deutschen Regionen zu. Dabei variierten die relativen Prävalenzzuwächse zwischen 15 % bei rheumatoider Arthritis und 25 % bei Morbus Crohn. Insgesamt stieg die absolute Zahl der betroffenen Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung im Jahr 2018 gegenüber dem Jahr 2012 um mehr als 500.000 an, was einer Steigerung von 21 % entsprach. Aus der beobachteten stetigen Zunahme der Erkranktenzahlen resultieren steigende Anforderungen an die Sicherstellung einer bedarfsgerechten vertragsärztlichen Versorgung. Aufgrund der Komplexität der Erkrankungsbilder und einer Vielzahl von Begleit- und Folgeerkrankungen [35–37] entstehen insbesondere Herausforderungen durch die Notwendigkeit einer engen Verzahnung der haus- und fachärztlichen Leistungserbringung [38] bei einer wachsenden Zahl betroffener Patienten.

Stetige und erkrankungsübergreifende Prävalenzzuwächse der hier berücksichtigten Autoimmunerkrankungen sind auch in anderen westlichen Industrienationen zu beobachten und angenommene Folge eines Überhangs von Neuerkrankungen gegenüber Verstorbenen unter Autoimmunpatienten [39, 40]. Beispielsweise konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit für Nordamerika und die überwiegende Zahl europäischer Länder eine zunehmende Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei gleichbleibenden oder sinkenden Inzidenzraten beobachtet werden [41]. Für Großbritannien wurde bei Männern und Frauen im Zeitraum 1990 bis 2010 ein Anstieg der MS-Prävalenz bei rückläufiger Inzidenz gezeigt [40]. Ferner fand sich eine kontinuierliche Zunahme der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis bei stabiler Neuerkrankungsrate über zwei Jahrzehnte (1995 bis 2014) in einem Krankenversichertenkollektiv in den USA [39]. Ebenso konnte in der kanadischen Provinz Saskatchewan zwischen 2011 und 2014 eine Prävalenzzunahme beobachtet werden, begleitet von einem fluktuierenden Inzidenztrend ohne klare Richtung über die Zeit [42], die sich allerdings auch nur über vier Jahre erstreckte. Zu dem möglichen Überhang von Neuerkrankungen im Verhältnis zu Verstorbenen unter Erkrankten kann auch eine Zunahme der Lebenserwartung unter Menschen mit Autoimmunerkrankungen beigetragen haben, wie sie für Colitis ulcerosa, Morbus Crohn [43], MS [44]

und rheumatoide Arthritis [45] in anderen westlichen Ländern gezeigt werden konnte. Andere Faktoren, für die ein Einfluss auf die kontinuierlichen Zuwächse der Diagnoseprävalenz in Deutschland nicht ausgeschlossen werden kann, sind Veränderungen bei der Diagnose und Codierung der betrachteten Autoimmunerkrankungen sowie der Inanspruchnahme der vertragsärztlichen Versorgung durch Patienten. Allerdings erscheint eine ausschlaggebende Bedeutung dieser Aspekte angesichts eines überregional und erkrankungsübergreifend beobachteten Musters des kontinuierlichen Prävalenzanstiegs innerhalb des vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraums als eher unwahrscheinlich.

Die in der vorliegenden Untersuchung anhand einer einheitlichen Methode ermittelten Prävalenzschätzer im Jahr 2018 variierten zwischen 0,32 % für Morbus Crohn und 1,82 % für Psoriasis. Damit fiel die Prävalenz der Psoriasis in der vorliegenden Studie niedriger aus als Werte, die für das Jahr 2009 (2,78 % [46]) sowie für das Jahr 2016 (2,10 % [47]) in Populationen einzelner gesetzlicher Krankenversicherungen ermittelt worden waren. Diese Unterschiede folgen vermutlich vorrangig aus den weniger strengen Einschlusskriterien dieser beiden älteren Studien, die für die Erfassung von Psoriasispatienten lediglich eine gesicherte Diagnose im jeweiligen Jahr der Erhebung vorausgesetzt hatten [46, 47]. Vergleichsweise große Unterschiede der Patientenzahl mit zumindest einer Diagnose pro Jahr gegenüber zumindest einer Diagnose in zwei Quartalen im Jahr verweisen auf einen relativ hohen Anteil von Psoriasispatienten, die die Versorgung erkrankungsbedingt nicht kontinuierlich in Anspruch nehmen. Es kann angenommen werden, dass die hier vorgenommene Einschränkung auf Patienten mit Diagnose in zumindest zwei Quartalen in einem unterproportionalen Anteil leichterer Verlaufsformen resultiert.

Für die rheumatoide Arthritis wurde die bundesweite Diagnoseprävalenz in den Jahren 2009 bis 2015 durch den Versorgungsatlas erstmalig im Jahr 2017 veröffentlicht [19]. Geringere jährliche Prävalenzwerte im Vergleich zum aktuellen Bericht für den überlappenden Beobachtungszeitraum von 2012 bis 2015 resultieren primär aus einer damals strengeren Falldefinition, die neben einer Diagnose in zwei Quartalen auch die Inanspruchnahme spezifischer Entzündungsdiagnostik vorsah [19]. Umgekehrt wurden anhand einer gegenüber dem M2Q-Kriterium weniger restriktiven Falldefinition für die MS moderat niedrigere Prävalenzwerte durch den

Versorgungsatlas veröffentlicht [18]. Für die Colitis ulcerosa wurde allein in der Population der gesetzlich Versicherten im Jahr 2018 eine Zahl von fast 270.000 Betroffenen ermittelt. Dieser Wert lag deutlich über der Schätzung von mindestens 150.000 Patienten im gesamten Bundesgebiet in einer 2020 veröffentlichten Studie [48], deren Autoren allerdings mangels verfügbarer aktueller deutschlandweiter epidemiologischer Daten von einer deutlichen Unterschätzung der Diagnosehäufigkeit ausgingen.

Regionale Variationen der Prävalenz häufiger Autoimmunerkrankungen

Mit der vorliegenden Studie werden erstmalig aktuelle und kleinräumige Kennzahlen zur Prävalenz der fünf untersuchten zahlenmäßig bedeutsamen Autoimmunerkrankungen auf Basis deutschlandweiter Daten veröffentlicht. Regionale Variationen der Morbidität der eingeschlossenen Autoimmunerkrankungen sind auch aus anderen Ländern bekannt [49–51]. Eine detaillierte Einordnung der regionalen Verteilungsmuster der Prävalenz der fünf Erkrankungsbilder in Abhängigkeit von möglichen Einflüssen durch Risikofaktoren wie Gesundheitsverhalten, Umwelteinflüssen und genetischen Prädispositionen als auch deren komplexem Zusammenspiel untereinander [52] übersteigt den Rahmen dieser Arbeit. Erkrankungsübergreifend gilt, dass die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und die Determinanten regionaler Unterschiede nicht hinreichend geklärt sind [52–57]. Von anderen Autoren wurde bereits eine regional erhöhte Prävalenz der Risikofaktoren Rauchen [19] und Übergewicht [58, 59] als mögliche Determinanten für eine erhöhte Erkrankungslast der rheumatoiden Arthritis in den ostdeutschen Bundesländern diskutiert. Ähnliche Zusammenhänge sind für Psoriasis im Hinblick auf Rauchen und Übergewicht sowie für Colitis ulcerosa bezüglich eines bestehenden Übergewichts [54] als Erklärungsansatz für eine relativ hohe Prävalenz in Ostdeutschland denkbar. Psoriasis und rheumatoide Arthritis, die mit Abstand häufigsten hier eingeschlossenen Autoimmunerkrankungen, teilen sich nicht nur verhaltensbezogene Risikofaktoren und ein ähnliches regionales Verteilungsmuster, sondern traten in der vorliegenden Untersuchung auch im Individuum überproportional häufig gemeinsam auf. Es wird zudem geschätzt, dass in etwa 30 % der Psoriasispatienten im Laufe ihres Lebens auch von einer Psoriasis-Arthritis betroffen sind [60], die hier nicht explizit in der Erkrankungsauswahl Berücksichtigung fand. Wie die rheumatoide Arthritis ist die Psoriasis-Arthritis durch chronische Entzündungen der

Gelenke charakterisiert, weist aber hinsichtlich ihres klinischen Bildes, dem Komorbiditätsprofil und der Genlokalisierung prädisponierender Faktoren spezifische Eigenheiten auf [60]. Dass es aber tatsächlich zu Überlappungen verschiedener immunmediierter Erkrankungen kommen kann, ist belegt. So wurde z. B. in einer gematchten Kohortenstudie gezeigt, dass bei einem Patienten mit primär diagnostizierter Psoriasis-Arthritis ein Hazard Ratio von 62,2 besteht, eine andere sekundäre Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Dabei lag das Hazard Ratio für eine sekundäre rheumatoide Arthritis sogar überdurchschnittlich bei 91,5 [61].

Auch für das Auftreten von MS und Morbus Crohn stellen Rauchen und Übergewicht Risikofaktoren dar [54, 56]. Allerdings weisen beide Erkrankungen jeweils eine sehr spezifische regionale Prävalenzverteilung auf. Die im Gegensatz zu den anderen drei Autoimmunerkrankungen geringere Morbidität von MS und Morbus Crohn in Ostdeutschland deutet für diese zwei Erkrankungsbilder – wenn überhaupt – nur auf eine untergeordnete Bedeutung der genannten verhaltensbezogenen Risikofaktoren als Determinanten räumlicher Prävalenzmuster hin. Mögliche Gründe für eine relativ niedrige MS-Morbidität in Ostdeutschland wurden bereits in einem vorherigen Versorgungsatlas-Bericht zur Epidemiologie der MS diskutiert [18].

Entwicklung der Anwendung biologischer Arzneimittel bei Autoimmunerkrankungen

Innerhalb von sieben Jahren zeigte sich in der GKV ein substanzieller Anstieg des Verordnungsvolumens der für die Behandlung der untersuchten Autoimmunerkrankungen zugelassenen biologischen Arzneimittel um insgesamt 80 % und bei der Patientengruppe mit diagnostizierten Autoimmunerkrankungen um 92 %. Gleichzeitig konnte ein deutlicher Zuwachs der Verordnungsprävalenz sowohl in der GKV insgesamt als auch bei Autoimmunpatienten beobachtet werden. Ein starker und kontinuierlicher Anstieg der Verordnung erkrankungsmodifizierender antirheumatischer Biologika in der GKV wurde von Fassmer et al. bereits zuvor für die Jahre 2007 bis 2011 gezeigt [17]. Die hier beobachtete Anwendungsentwicklung markiert eine Fortsetzung dieses Trends und zeigt darüber hinaus, dass sich dieser auf die große Mehrheit aller biologischen Wirkstoffe zur erkrankungsmodifizierenden Therapie der untersuchten Autoimmunerkrankungen erstreckt. Eine große gesamtgesellschaftliche Bedeutung dieser Entwicklung wird nicht zuletzt durch die substanzielle Zunahme der Bruttoverordnungs-kosten dieses Arzneimittelsegments

deutlich, welche sich im Jahr 2018 auf nahezu 5 Milliarden Euro summierten. Insgesamt wurden im Jahr 2018 fast 90 % der Verordnungen der berücksichtigten biologischen Wirkstoffe bei Patienten mit den fünf Autoimmunerkrankungen verordnet. Daher wird hier für die durchgeführte differenzierte Charakterisierung der Utilisationstrends bei diesen Autoimmunpatienten näherungsweise Gültigkeit für die Anwendungsentwicklung der berücksichtigten Wirkstoffe in der gesamten GKV angenommen. Eine wichtige Ausnahme dabei bildet allerdings der auch in der Tumorthherapie eingesetzte monoklonale Antikörper Rituximab, dessen Gesamtverordnungsvolumen nur zu 20 % auf Autoimmunpatienten entfiel.

Die Untersuchungsergebnisse verdeutlichen, dass ein Großteil des starken Zuwachses des Gesamtverordnungsvolumen von 92 % bei Autoimmunpatienten auf einen Anstieg des Verordnungsvolumens pro Kopf und damit auf eine Ausweitung des Biologika-Gebrauchs bei diesen Patienten zurückgeführt werden kann. Trotz der herausragenden Bedeutung der Entwicklung des Biologika-Gebrauchs bei Autoimmunpatienten für den Anstieg des Verordnungsvolumens wurde mit 34 Prozentpunkten ein relevanter Anteil des Anstiegs auch durch eine Zunahme der Patientenzahlen verursacht. Daher ist ausschließlich aufgrund sehr wahrscheinlich weiter zunehmender Patientenzahlen davon auszugehen, dass auch bei Annahme eines gleichbleibenden Verordnungsvolumens pro Kopf zukünftig das Biologika-Verordnungsvolumen und die Verordnungskosten weiter ansteigen werden. Die Zunahme des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten ist sowohl durch einen kontinuierlichen, in allen deutschen Regionen beobachteten Anstieg der Versorgungsprävalenz bei Autoimmunpatienten begründet als auch durch eine gestiegene Anzahl verordneter DDD bei Patienten, die eine Verordnung erhalten.

Als Folge der Zunahme von Erkrankungsprävalenz und Versorgungsprävalenz bei Patienten wurden im Jahr 2018 104.319 mehr Patienten mit Biologika-Verordnung beobachtet als noch im Jahr 2012 (145.897), was einer Erhöhung ihrer absoluten Zahl um 71 % entspricht. Mit Ausnahme der MS konnte zwischen 2012 und 2018 ansonsten erkrankungsübergreifend ein Muster einer stetig zunehmenden Versorgungsprävalenz beobachtet werden, welches im Fall von Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis jeweils Steigerungsraten von mehr als 100 % aufwies. Dieser Trend spiegelt aktuelle

internationale Entwicklungen wider: Zunahmen des Biologika-Gebrauchs wurden unter anderem bei Patienten mit Psoriasis in den USA in den Jahren 2007 bis 2016 [63], bei beiden entzündlichen Darmerkrankungen in Israel in den Jahren 2005 bis 2016 [64] sowie in den USA in den Jahren 2007 bis 2015 [65], bei Morbus Crohn in der spanischen Region Katalonien (2011 bis 2017) [66] und bei kanadischen Patienten mit rheumatoider Arthritis zwischen 1997 und 2017 [67] sowie bei US-amerikanischen Heranwachsenden mit juveniler idiopathischer Arthritis gezeigt [68].

Erkrankungs- und wirkstoffspezifische Utilisation

Im Gegensatz zu den anderen Erkrankungen konnte bei der MS eine stark rückläufige Biologika-Anwendung beobachtet werden, die primär durch eine deutliche Abnahme der Versorgungsprävalenz der Interferone beta-1a und -1b charakterisiert war. Der bei MS abnehmende Gebrauch dieser Wirkstoffe in Deutschland ist vermutlich teilweise auf eine Substitution durch neuere synthetische Basistherapeutika wie dem Immunsuppressivum Teriflunomid und dem Fumarsäurederivat Dimethylfumarat zurückzuführen, welche 2013 bzw. 2014 bei MS zugelassen wurden. Die Entwicklung der Versorgungsprävalenz synthetischer und biologischer erkrankungsmodifizierender Wirkstoffe bei MS-Patienten im Studienzeitraum wird im Anhang dieses Berichtes dargestellt (**Abbildung A-2**).

Eine stark abnehmende Bedeutung der Interferone beta-1a und -1b in der MS-Therapie in den Jahren 2008 bis 2018 zeigten auch ambulante Versorgungsdaten aus den USA [69]. Trotz des starken Rückgangs der Interferone beta-1a und -1b im Zeitverlauf wiesen MS-Patienten im Jahr 2018 verglichen mit den Patientenkollektiven der vier anderen Autoimmunerkrankungen weiterhin den häufigsten Biologika-Gebrauch auf, wobei die jeweils höchsten Werte der Versorgungsprävalenz immer noch auf diese beiden Wirkstoffe entfielen. Der vergleichsweise hohe MS-spezifische Biologika-Gebrauch kennzeichnet die zentrale, wenn auch abnehmende Bedeutung der Interferone als Basistherapeutika der sehr häufigen schubförmigen Verlaufsform [12] und damit ihre Sonderrolle im Spektrum der hier untersuchten biologischen Wirkstoffe. Vergleichbar mit Indikationen für die Biologika-Anwendung bei Colitis ulcerosa, Psoriasis und rheumatoider Arthritis sollten andere biologische Arzneimittel in der Therapie der häufigen schubförmigen Verlaufsform der MS im Regelfall erst nach Unwirksamkeit von Medikamenten der ersten Wahl, Unverträglichkeiten oder bei

besonders schweren Erkrankungsverläufen zum Einsatz kommen [8, 9, 11, 70]. Biologika stellen bei Autoimmunerkrankungen wichtige Therapieoptionen insbesondere für die Eskalation der Behandlung bei ausbleibendem oder zu geringem Therapieerfolg konventioneller Behandlungen und auch in der remissionserhaltenden Therapie dar. Eine Erweiterung des Spektrums der bei den untersuchten Autoimmunerkrankungen zugelassenen Biologika mit oft vergleichbarer angenommener oder nachgewiesener Wirksamkeit [71, 72] erweitert auch die verfügbaren Optionen für Wechsel der Therapie bei individueller Unverträglichkeit oder mangelnder Kontrolle der Krankheitsaktivität. Vor diesem Hintergrund ist die steigende Verordnungsprävalenz biologischer Arzneimittel vermutlich auch Ausdruck eines Paradigmenwechsels hin zu einer häufigeren Eskalation der Therapie, um frühzeitig die Erkrankungsaktivität zu reduzieren bzw. eine Remission zu induzieren und zu erhalten. Dem liegt der Leitgedanke zugrunde, dass eine frühzeitige aggressive Therapie die Krankheitsprognose verbessern, Folgeschäden reduzieren und sich günstig auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken kann [73, 74]. An dieser Stelle kann nicht abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß Subgruppen von Autoimmunpatienten existieren, die im Versorgungsalltag bisher nicht mit Biologika behandelt werden, aber von der Therapie mit aktuell oder zukünftig verfügbaren Wirkstoffen profitieren könnten. Trotz des hier beobachteten allgemeinen Trends einer zunehmenden Verordnungsprävalenz nehmen Taylor et al. auf Basis einer Analyse des Versorgungsalltags der rheumatoiden Arthritis in Europa einschließlich Deutschlands für das Jahr 2014 eine ausgeprägte Unterversorgung mit biologischen antirheumatischen Substanzen an [75].

Es kann festgehalten werden, dass Steigerungen der Biologika-Verordnungsprävalenz bei den vier neben der MS untersuchten Autoimmunerkrankungen nicht nur für Substanzen beobachtet werden konnten, die kurz vor oder innerhalb des Studienzeitraums zugelassen wurden, sondern auch für seit längerem etablierte Therapieoptionen. In letztere Gruppe fällt Adalimumab, dem seit geraumer Zeit umsatzstärkstes Arzneimittel in der GKV [1], für das seit 2017 das erste Biosimilar auf dem deutschen Markt erhältlich ist [76]. So wies die Verordnungsprävalenz von Adalimumab bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis deutliche Steigerungen und den jeweils höchsten oder zweithöchsten wirkstoffspezifischen Wert auf. Gleiches gilt im Fall der beiden entzündlichen Darmerkrankungen für Infliximab, das bereits seit 2013 als Biosimilar verfügbar ist

[76], und bezüglich Psoriasis und rheumatoider Arthritis auch für Etanercept (erstes Biosimilar seit 2016) [76].

Relativ neue Wirkstoffe mit Marktzugang kurz vor oder zu Beginn des Beobachtungszeitraums zeigten jedoch die stärksten relativen Steigerungen der Verordnungsprävalenz und zum Teil bereits vergleichsweise hohe Prävalenzwerte zum Ende des Studienzeitraums. Das betrifft insbesondere Vedolizumab bei Colitis ulcerosa, Vedolizumab und Ustekinumab bei Morbus Crohn, Secukinumab und Ustekinumab bei Psoriasis und Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis. Ein Großteil der genannten, schon länger etablierten oder relativ neuen Substanzen, die bereits im Studienzeitraum eine hohe Verordnungsprävalenz aufwiesen, hat mit vielen anderen bisher quantitativ weniger bedeutsamen Substanzen gemein, dass ihre Verordnungsprävalenz über den Studienzeitraum ein stetiges Wachstum aufwies. Mit Ausnahme der MS deutet dieser allgemeine Befund gemeinsam mit einem überregional beobachteten Muster des stetigen Anstiegs der Verordnungsprävalenz von Biologika insgesamt darauf hin, dass auch zukünftig weitere Steigerungen der Patientenzahlen mit biologischer Therapie im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen zu erwarten sind. Diese Entwicklung wird absehbar durch Neuzulassungen in diesem Wachstumsbereich der pharmazeutischen Industrie wie beispielsweise den Interleukin-23-Inhibitoren Tildrakizumab (Zulassung im September 2018) und Risankizumab (April 2019) zur Behandlung der Psoriasis und nahezu regelhaft auftretenden Zulassungserweiterungen [28, 33] verstärkt.

Die hier untersuchten Verordnungstrends von Wirkstoffen mit Zulassung kurz vor bzw. innerhalb des Beobachtungszeitraums wiesen in der Mehrheit ein Muster der kontinuierlich zunehmenden Marktdurchdringung auf. Dabei konnten für die eingeschlossenen Wirkstoffe keine Hinweise auf differentielle zeitabhängige Entwicklungen vor und nach Inkrafttreten von AMNOG-Beschlüssen beobachtet werden. Von der wohlgerneht sehr limitierten Zahl an Substanzen ließen sich auch keine Unterschiede der Entwicklung des Ordnungsvolumens nach Bewertungsergebnissen für den Zusatznutzen ableiten. Auch eine Untersuchung der DAK Gesundheit auf Basis von insgesamt 127 Wirkstoffen fand, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung nur einen begrenzten Einfluss auf die Verordnungsentwicklung ausübt [34].

Regionale Variationen des Biologika-Gebrauchs

Im Jahr 2018 wies die Biologika-Verordnungsprävalenz bei Colitis ulcerosa mit einer Standardabweichung, die nahezu 25 % des Mittelwertes entsprach, die stärkste regionale Variation auf Ebene der KV-Bereiche auf. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit, eine Biologika-Verordnung zu erhalten, bei in Hamburg ansässigen Patienten um den Faktor 3 gegenüber Patienten aus Bremen erhöht. Für die vier anderen Erkrankungen konnten jeweils etwas niedrigere regionale Unterschiede beobachtet werden. Variationen der Anwendungshäufigkeit von Biologika innerhalb Deutschlands wurden bereits im Jahr 2010 durch Windt et al. beobachtet [77] und sind auch aus anderen Ländern wie z. B. Schweden und Südkorea bekannt [78, 79]. Allerdings wurden erklärende Faktoren für regionale Disparitäten bisher nicht ausreichend untersucht. Mögliche regionale Unterschiede im Case Mix, beispielsweise bezüglich des Schweregrades der Erkrankungen und anderer Patientenmerkmale, können zu den beobachteten Unterschieden des Biologika-Gebrauchs beigetragen haben. Die Untersuchung aus Schweden deutet an, dass die individuellen Präferenzen der behandelnden Ärzte eine wesentliche Determinante der unterschiedlich häufigen Biologika-Anwendung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis darstellen und auch zu regionalen Variationen beitragen [78]. In einer systematischen Übersichtsarbeit auf Basis internationaler Studien konnte für die rheumatoide Arthritis eine Vielzahl von begünstigenden und hemmenden Faktoren sowohl auf Patienten- als auch auf Behandlerseite für die Initiation einer Biologika-Behandlung identifiziert werden [80]. Aufgrund einer hohen und mit großer Wahrscheinlichkeit weiter zunehmenden Krankheitslast durch Autoimmunerkrankungen, der großen Bedeutung von Biologika in der Behandlung von Autoimmunpatienten als auch hoher Verordnungskosten erscheinen Kenntnisse derjenigen Faktoren, die den Zugang zu Therapien und mögliche diesbezügliche regionale Unterschiede beeinflussen, wichtig für die Gesamteinschätzung der Versorgungssituation in Deutschland.

Stärken und Limitationen

Die Analyse des Biologika-Gebrauchs bei Autoimmunpatienten erfolgte auf Basis einer bundesweiten Vollerfassung ambulanter Diagnose- und Arzneimittelverordnungsdaten, die auf Ebene des individuellen Patienten pseudonymisiert verknüpft vorliegen. Der bezüglich der Abdeckung des gesamten Kollektivs gesetzlich Versicherter einmalige Datenkörper erlaubte

es, den Biologika-Gebrauch bei Autoimmunpatienten in den deutschen Regionen unabhängig von Krankenkassenzugehörigkeit zu untersuchen. Allerdings ist der stationäre Biologika-Gebrauch nicht erfasst. Ferner muss angemerkt werden, dass die Quantifizierung des Verordnungsvolumens anhand von DDD als rein technische Größe keine Rückschlüsse auf tatsächlich verordnete Tagesdosen zulässt. Da die verwendeten Daten keine direkte Verknüpfung von Diagnosen und Verordnungen erlauben, beschränkte sich die Untersuchung auf die Analyse des Biologika-Gebrauchs in Patientenkollektiven mit diagnostizierten Indexerkrankungen. Für Verordnungen von Arzneimitteln des untersuchten Biologika-Spektrums, die nicht für die jeweilige Indexerkrankung zugelassen sind, wurde nicht geprüft, ob ein Off-Label-Einsatz vorlag oder die Verordnung zur Behandlung einer anderen diagnostizierten Erkrankung einschließlich anderer untersuchter Autoimmunerkrankungen erfolgte. Die Untersuchung fokusierte den Biologika-Gebrauch bei fünf häufig auftretenden chronischen Autoimmunerkrankungen in Deutschland. Auch wenn viele der berücksichtigten Wirkstoffe zur Behandlung weiterer Erkrankungen mit häufig autoimmuner Genese zugelassen sind, war es so möglich, das Verordnungsgeschehen dieser Substanzen annähernd vollständig zu erfassen. Die Ergebnisse verweisen auf ein häufiges gemeinsames Auftreten der untersuchten Autoimmunerkrankungen und insbesondere überlappende Diagnosen zwischen den zwei entzündlichen Darmerkrankungen sowie zwischen Psoriasis und rheumatoider Arthritis. Ein mitunter stark erhöhtes Risiko bei Autoimmunpatienten für das Auftreten einer weiteren immunmedierten Erkrankung konnte unter anderem durch Altha et al. gezeigt werden [61]. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der erfassten überlappenden Diagnosen aufgrund der Nähe der Manifestationsbilder zueinander auch auf Fehlcodierungen der Erkrankungen zurückgeführt werden kann. Außer für die medizinisch und epidemiologisch plausiblen Überlappungen zwischen den beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bzw. rheumatoider Arthritis und Psoriasis ist der Anteil überlappender Diagnosen jedoch mit kleiner 5 % sehr gering und weist auf eine insgesamt hohe Codierqualität hin.

Die Subsumierung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter die Autoimmunerkrankungen ist historisch zu sehen und erfolgte aus praktischen Gründen. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse weisen darauf hin, dass bei beiden

Erkrankungen nicht Autoimmunprozesse, sondern Barrierestörungen der Darmschleimhaut pathogenetisch im Vordergrund stehen [81].

Auflagen des zuständigen Datenschutzbeauftragten limitieren den möglichen Beobachtungszeitraum in vertragsärztlichen Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten auf 10 Jahre, wodurch längerfristige und aus Public-Health-Perspektive relevante Trendanalysen nicht möglich sind.

Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse verweisen auf ein erkrankungsübergreifendes Muster des stetigen Anstiegs der Prävalenz der Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, MS, Psoriasis und rheumatoide Arthritis in Deutschland in den letzten Jahren. Allerdings konnte eine deutliche Zunahmen des Biologika-Gebrauchs im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen in höherem Ausmaß auf einen Anstieg der Verordnungsprävalenz und des Verordnungsvolumens pro Kopf bei Autoimmunpatienten und in einem geringeren Maß auf den beobachteten stetigen Zuwachs der Patientenzahlen zurückgeführt werden. Absehbare weitere überregionale Zunahmen der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen, eine wachsende Bedeutung von Biologika in der zielgerichteten erkrankungsmodifizierenden Therapie im Versorgungsalltag, die Erweiterung von Indikationen bereits verfügbarer Substanzen und die Zulassung neuer Wirkstoffe in diesem Wachstumsmarkt der pharmazeutischen Industrie sind naheliegende Treiber weiterer zukünftiger Zunahmen des Biologika-Verordnungsvolumens im Indikationsbereich Autoimmunerkrankungen.

Literaturverzeichnis

1. Schwabe U, Ludwig WD (Hg.). Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin: Springer 2019.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–99.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018; 320: 1360–72.
4. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347–56.
5. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ* 2017; 357: j2505.
6. Mahil SK, Smith CH. Psoriasis biologics: a new era of choice. *Lancet* 2019; 394: 807–8.
7. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169–80.
8. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, et al. Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2011. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Fruehe_Rheumatoide-Arthritis-Management_2019-12_01.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
9. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. AWMF-Registernummer: 013-001. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
10. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ (Gültigkeitsperiode der Leitlinie abgelaufen, derzeit in Überarbeitung). AWMF-Registernummer 021-003. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09-abgelaufen.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].

11. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline August 2020. AWMF-Registernummer: 021-009. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
12. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Gültigkeitsperiode der Leitlinie abgelaufen, Leitlinie enthält veraltete Empfehlungen). URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_Archiv-min.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
13. Fiehn C, Holle J, Iking-Koner C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. AWMF-Registernummer: 060-004. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheits-mod_Med_2018-10_01.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
14. Schwabe U, Ludwig WD (Hg.). Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer 2018.
15. Aggarwal G, Nagpal M, Sharma A, Puri V, Dhingra GA. Upcoming drifts in bio-similars. *Curr Clin Pharmacol* 2020.
16. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). 2019 in Deutschland neu eingeführte Medikamente mit neuem Wirkstoff. URL: <https://www.vfa.de/embed/2019-in-deutschland-neu-ingefuehrte-medikamente-mit-neuem-wirkstoff.pdf> [letzter Zugriff: 26.01.2021].
17. Fassmer AM, Garbe E, Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4: e00254.
18. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-17.09> [letzter Zugriff: 22.04.2021].
19. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08. Berlin 2017. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-17.08> [letzter Zugriff: 22.04.2021].
20. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr [2012–2018]. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/?L=0> [letzter Zugriff: 26.01.2021].
21. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [letzter Zugriff 26.01.2021].
22. Bundesanzeiger. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuerordnungsgesetz – AMNOG). Vom 22. Dezember 2010. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//%5b@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27%5d#__bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27%5D__1611697188173 [letzter Zugriff: 26.01.2021].
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). § 5 Zusatznutzen. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html [letzter Zugriff: 26.01.2021].
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a> [letzter Zugriff: 26.01.2021].

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. Vom 8. Januar 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. Vom 27. November 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. Vom 17. August 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 2. Juni 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. Vom 15. Februar 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3221/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab. Vom 1. März 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. Vom 17. Mai 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Vom 2. August 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Vom 16. August 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
34. Greiner W, Witte J, Gensorowsky D. AMNOG-Report 2019 Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29) Bielefeld & Hamburg: DAK-Gesundheit 2019.
35. Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Comorbidity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Intern Med J 2018; 48: 1360–8.

36. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 643–54.
37. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler* 2015; 21: 263–81.
38. Strahl A, Schneider O, Frankenhauser-Mannuss J, et al. [Prevalence, comorbidity and interdisciplinary treatment of rheumatoid arthritis – Insurance data on outpatient and inpatient care in Baden-Württemberg]. *Z Rheumatol* 2018; 77: 113–26.
39. Kawatkar AA, Gabriel SE, Jacobsen SJ. Secular trends in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis within members of an integrated health care delivery system. *Rheumatol Int* 2019; 39: 541–9.
40. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O’Riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 76–84.
41. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769–78.
42. Nair B, Taylor-Gjevre R, Wu L, Jin S, Quail JM. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Saskatchewan, Canada: 2001–2014. *BMC Rheumatol* 2019; 3: 28.
43. Kuenzig ME, Manuel DG, Donelle J, Benchimol EI. Life expectancy and health-adjusted life expectancy in people with inflammatory bowel disease. *CMAJ* 2020; 192: E1394–E402.
44. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 626–31.
45. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1057–63.
46. Radtke MA, Schafer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 151–7.
47. Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology and treatment of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis in Germany: A real-world evidence study. *Adv Ther* 2020.
48. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 564–74.
49. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13: 128.
50. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630–49.
51. Roberts MH, Erdei E. Comparative United States autoimmune disease rates for 2010–2016 by sex, geographic region, and race. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102423.
52. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: 368–78.
53. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn’s disease. *Lancet* 2017; 389: 1741–55.
54. Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 999–1005.

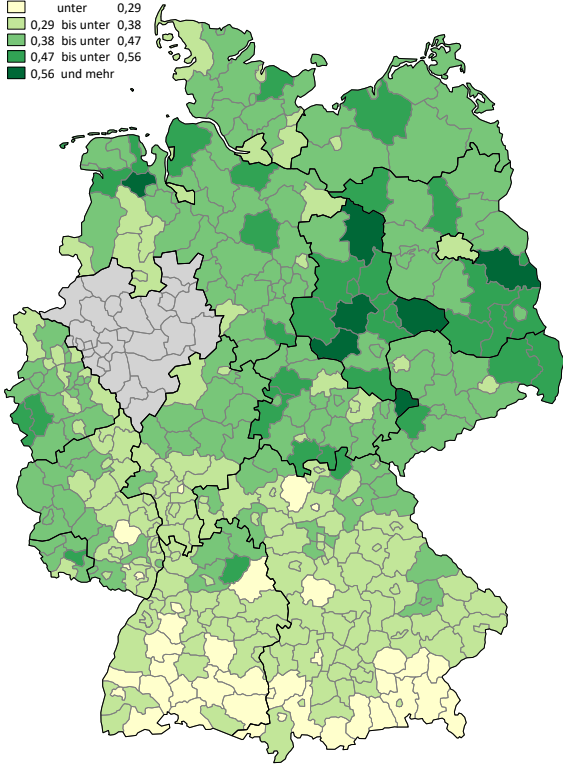
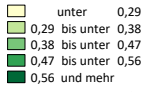
55. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38.
56. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391: 1622–36.
57. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun* 2017; 8: 15382.
58. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data: Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. *Z Rheumatol* 2016; 75: 819–27.
59. Robert Koch-Institut (Hg.). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI 2012.
60. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open* 2018; 4: e000656.
61. Aletaha D, Epstein AJ, Skup M, Zueger P, Garg V, Panaccione R. Risk of developing additional immune-mediated manifestations: a retrospective matched cohort study. *Adv Ther* 2019; 36: 1672–83.
62. Högenauer C, Häusler D, Pieringer H, et al. Interdisziplinäres Management immunmediierter Erkrankungen – eine österreichische Perspektive. *J Gastroenterol Hepatol Erkrank* 2019; 17: 108–124. DOI: 10.1007/s41971-019-00063-4.
63. Muddasani S, Fleischer AB, Jr. United States systemic psoriasis treatments: increases in the use of biologic agents and plateau of methotrexate and oral small molecule inhibitors. *J Dermatolog Treat* 2020: 1–3.
64. Chowers Y, Asayag N, Dan N, et al. P747 A sharp increase of using biologics for IBD in Israel: a population-based report from the epiIRN database. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13: S495–6. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.871> [letzter Zugriff: 22.04.2021].
65. Yu H, Maclsaac D, Wong JJ, et al. Market share and costs of biologic therapies for inflammatory bowel disease in the USA. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 364–70.
66. Brunet E, Vela E, Melcarne L, et al. Time trends of Crohn's disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing use of biologics correlates with a reduced need for surgery. *J Clin Med* 2020; 9.
67. Hanly JG, Lethbridge L. Disease modifying anti-rheumatic drugs, biologics and corticosteroid use in older patients with rheumatoid arthritis over 20 years. *J Rheumatol* 2020.
68. Mannion ML, Xie F, Curtis JR, Beukelman T. Recent trends in medication usage for the treatment of juvenile idiopathic arthritis and the influence of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2014; 41: 2078–84.
69. Elsis Z, Hincapie AL, Guo JJ. Expenditure, utilization, and cost of specialty drugs for multiple sclerosis in the US Medicaid population, 2008–2018. *Am Health Drug Benefits* 2020; 13: 74–84.
70. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Gültigkeitsperiode der Leitlinie abgelaufen, Leitlinie enthält veraltete Empfehlungen). URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_Archiv-min.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2021].
71. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388: 2763–74.
72. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; 68: 811–20.
73. Gibofsky A. Current therapeutic agents and treatment paradigms for the management of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2014; 20: S136–44.

74. Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: an updated review of literature. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017; 15: 116–25.
75. Taylor PC, Alten R, Reino JJG, et al. Factors influencing the use of biologic therapy and adoption of treat-to-target recommendations in current European rheumatology practice. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 2007–14.
76. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Biosimilars. 2. Auflage Januar 2012. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars> [letzter Zugriff: 26.01.2021].
77. Windt R, Glaeske G, Hoffmann F. [Prescription of TNF-alpha inhibitors and regional differences in 2010]. *Z Rheumatol* 2011; 70: 874–81.
78. Kalkan A, Husberg M, Hallert E, et al. Physician preferences and variations in prescription of biologic drugs for rheumatoid arthritis: a register-based study of 4,010 patients in Sweden. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1679–85.
79. Han M, Jung YS, Cheon JH, Park S. Regional variations in the use of biologics and immunomodulators among Korean patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1166–74.
80. Png WY, Kwan YH, Lim KK, et al. A systematic review of the factors associated with the initiation of biologicals in patients with rheumatological conditions. *Eur J Hosp Pharm* 2019; 26: 163–9.
81. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 72–82. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0072.

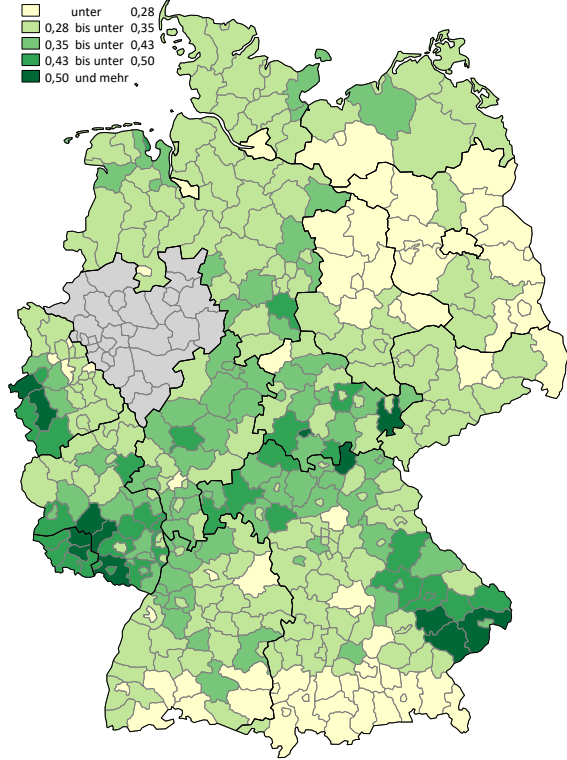
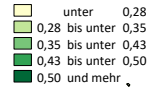
Anhang

Diagnoseprävalenz häufiger Autoimmunerkrankungen in den Kreisen und kreisfreien Städten

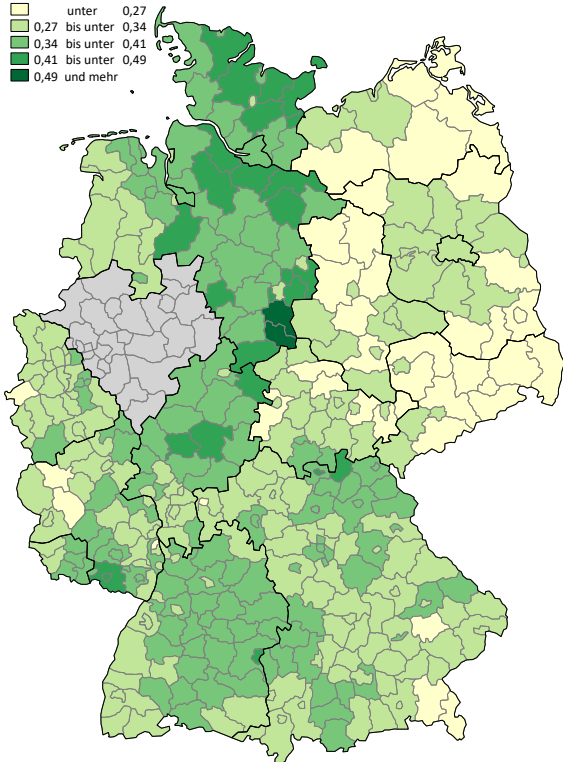
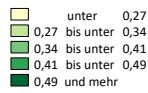
Colitis ulcerosa



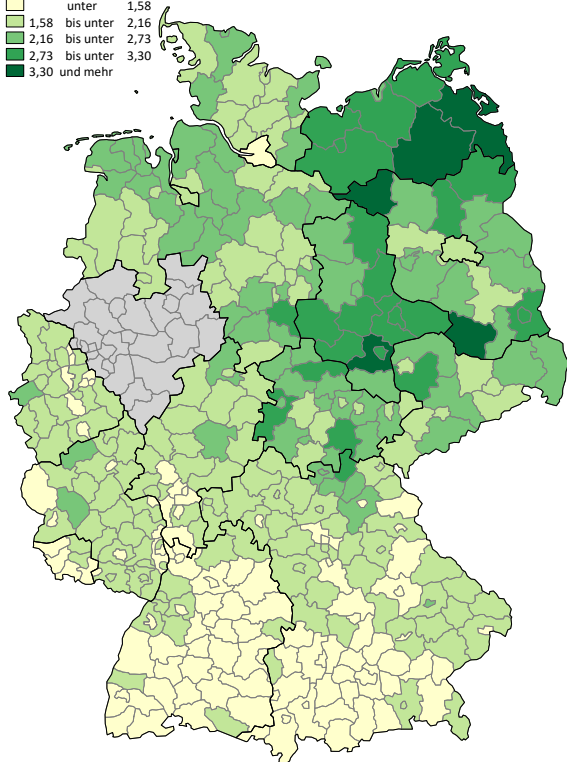
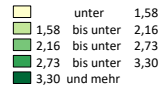
Morbus Crohn



Multiple Sklerose



Psoriasis



Rheumatoide Arthritis

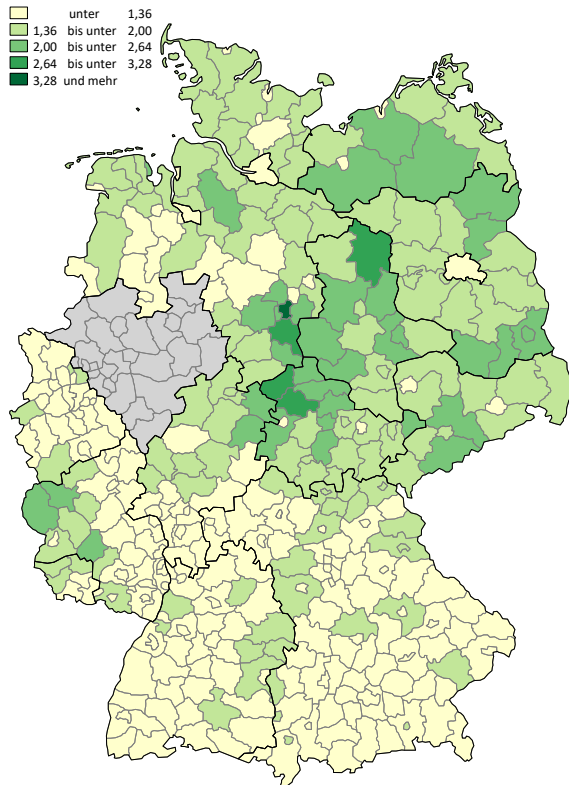


Abbildung A-1: Diagnoseprävalenz (M2Q) der fünf Autoimmunerkrankungen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis einschließlich juveniler Formen in den deutschen Kreisen und kreisfreien Städten im Jahr 2018 in der Population aller gesetzlich Versicherten mit vertragsärztlicher Versorgung in diesem Jahr

Quelle: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V

Aufgrund von technischen Limitationen der Daten aus dem Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe im bundesweiten Datenkörper des Jahres 2018 werden die Prävalenzwerte für Kreise in dieser Region nicht dargestellt.

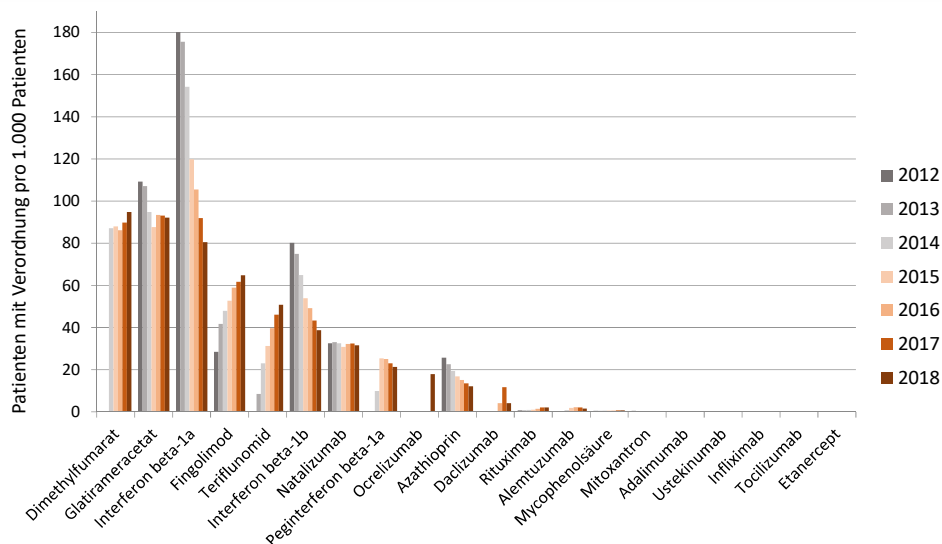


Abbildung A-1: Wirkstoffspezifische Verordnungsprävalenz, d. h. Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten, biologischer und nicht biologischer Arzneimittel der verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose (MS) bei Patienten mit MS in den Jahren 2012 bis 2018

Quellen: bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V und krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 Abs. 2 SGB V